

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Praxis für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Hamburg
Prof. Dr. Heinz-Günther Bohnet

Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Frauen vor und nach einer erfolgreichen Sterilitätsbehandlung bzw. in der Schwangerschaft

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Swetlana Hoffmann
aus Novosibirsk

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: *19.4.2011*

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: *Prof. Dr. K. J. Behrend*

Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: *Prof. Dr. F. U. Beil*

Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: *PD Dr. K. Bühlwig*

Inhaltsverzeichnis:	Seite
1 Einleitung	2
1.1 Arbeitshypothese	2
1.2 Regulation der Schilddrüse	3
1.3 Schilddrüsenhormonsynthese	4
1.4 Schilddrüsenhormonstoffwechsel	4
1.5 Wirkung der Schilddrüsenhormone	5
1.6 Schilddrüsenphysiologie in der Schwangerschaft	6
1.7 Fetale Schilddrüsenfunktion und Plazenta	8
1.8 Diagnostik der Schilddrüsenenerkrankungen	9
1.9 Wirkung der Schilddrüsenfunktionsstörungen auf die Fertilität und auf die Schwangerschaft	10
2. Material und Methoden	14
2.1 Auswahl der Patientinnen für die Studie	14
2.2 Fragestellung/ Ziel der Untersuchung	14
2.3 Beschreibung der Messdaten	15
2.4 Statistische Methodik	15
2.5 Labormethoden	15
2.6 Definition der Schilddrüsenfunktionsstörungen	16
2.7 Beurteilung der Ergebnisse	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Aufschlüsselung der einzelnen Patientinnengruppen	17
3.2 TSH-Veränderungen in der Schwangerschaft	19
3.3 FT3- Veränderungen in der Schwangerschaft	20
3.4 FT4- Veränderungen in der Schwangerschaft	22
3.5 Korrelationsberechnungen	23
3.6 Grafische Darstellung der Korrelationen	25
4. Diskussion	28
4.1 Häufigkeit der Schilddrüsenfunktionsstörungen im eigenen Patientenkollektiv	28
4.2 Auswirkungen der Sterilitätstherapie auf die Schilddrüsenfunktion	28
4.3 Praktisches Vorgehen zur Diagnostik und Therapie der Schilddrüsen- erkrankungen beim Kinderwunsch und in der Schwangerschaft	30
5. Zusammenfassung	32
6. Abkürzungsverzeichnis	33
7. Patientinnenfragebogen	34
8. Literaturverzeichnis	35
9. Danksagung	43
10. Lebenslauf	44
11. Eidesstattliche Versicherung	45

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese

Die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion für die Fortpflanzung wurde viele Jahre unterschätzt. Zum ersten Mal schrieb Prof. Bohnet im Jahr 1995 in einem Lehrbuch für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ein Kapitel über die Bedeutung einer gestörten Schilddrüsenfunktion für das Zyklusgeschehen und für die Schwangerschaft.

Eine Störung der Funktion der Schilddrüse kann Auswirkungen auf die Fertilität als auch auf eine Schwangerschaft haben, so wie auch die Schwangerschaft Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion hat. Aus diesem Grund sind die Kenntnisse der wichtigsten Störungen sowie deren Therapieansätze für den Gynäkologen wichtig. Das Schilddrüsencreening bei Kinderwunsch und Schwangerschaft ist absolut notwendig.

Nach Eintreten der Schwangerschaft weiß man heute, dass der Schilddrüsenhormonbedarf um ca. 25% und im weiteren Schwangerschaftsverlauf um weitere 25% ansteigt.

Dies zu diagnostizieren war und ist bis dato schwierig, da in der Schwangerschaft das HCG (humane Choriongonadotropin) einen suppressiven Effekt auf das TSH (Thyroidstimulierendes Hormon) hat

(Ballabio et.al.1991, Glinoeer et.al 1993, Yamazaki et.al 1995). Das bedeutet, dass es unter Umständen nicht zu einem TSH-Anstieg bei Abfall der peripheren Schilddrüsenhormone kommt bzw. dieser verlangsamt ist.

Das nicht-sialionierte HCG hat von allen HCG-Isoformen die stärkste stimulierende Wirkung auf die Schilddrüse (Birken et al 2001). Die Korrelation zwischen HCG und TSH ist percentilenabhängig. Während die TSH-Konzentration zwischen der 5. und der 25. Percentile mit der steigenden HCG-Konzentration deutlich absinkt, ist der Effekt ab der 59. Percentile weniger ausgeprägt.

Ein reziprokes Verhältnis von HCG und TSH, welches am ausgeprägtesten im I. Trimenon ist, ist seit langem dokumentiert (Ballabio 1991, Bohnet 1995, Haddow et.al 2008, Jordan 1999, Yoshimura 1995). Auch falsch negativ erniedrigte Serum-TSH-Konzentrationen wurden in der Literatur beschrieben (Gärtner 2009).

Klinische Symptome der Hyper- und Hypothyreose sind häufig in der Schwangerschaft kaschiert. Besonders Erstgravidae können Symptome schwer einschätzen, weil sie diese der allgemeinen Schwangerschaftsveränderungen zuordnen.

In mehreren Arbeiten (Gärtner 2002, Janssen 2004, Prummel 2004, Poppe 2008, Quadbeck 2009, Speer 2009) wurde belegt, dass hohe Anti-TPO-Titer (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase) mit einer erhöhten Häufigkeit von Fehlgeburten assoziiert sind.

Die routinemäßige Abklärung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft wird im Wesentlichen aus ökonomischen Gründen nicht empfohlen. Insofern mag es von großer Bedeutung sein, festzustellen, welchen Einfluss eine Schwangerschaft auf die Schilddrüsen-Parameter nimmt.

Ziel der Arbeit ist es, herauszuarbeiten, ob eventuell bereits vor einer Schwangerschaft bestehende diskrete Veränderungen der Schilddrüsenparameter Hinweise geben können, ob sich in der Frühschwangerschaft eine Schilddrüsenunter- oder überfunktion entwickelt.

1.2 Regulation der Schilddrüse

Die Hormonproduktion der Schilddrüse wird primär durch zwei Hormone sowie eine negative Rückkoppelung der Schilddrüsenhormone gesteuert. Das Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus regt die Hypophyse (Hypophysenvorderlappen) zur Sekretion des TSH an. Die TSH-Ausschüttung erfolgt pulsatil und unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, wobei die höchsten Spiegel um Mitternacht und die niedrigsten am Nachmittag gemessen werden (Pfannenstiel 1999, Harrisons 2005). Die Ausschüttung des TSH führt schließlich in der Schilddrüse zur Hormonsynthese von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3).

T4 und T3 hemmen sowohl die TSH- als auch die TRH-Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung. Erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel steigern die basale TSH-Produktion sowie die TRH-vermittelte TSH-Stimulation.

Auf Ebene der Schilddrüsenzelle bindet TSH an einen spezifischen Rezeptor an der Zellmembran. Das aktiviert die Adenylatzyklase, was zu einer vermehrten Produktion von cAMP (cyclisches Aminomonophosphat) führt. In Folge werden die entscheidenden Schritte der Hormonproduktion in der Schilddrüse stimuliert. Zusätzlich stimuliert TSH das Wachstum von Schilddrüsenzellen.

1.3 Schilddrüsenhormonsynthese

Das mit der Nahrung aufgenommene Jod wird rasch im Dünndarm als anorganisches Jodid resorbiert. Schilddrüsenzellen können Jodid um den Faktor 40 gegenüber dem Plasma konzentrieren. Diese aktive Aufnahme erfolgt durch einen Natrium-Jodid-Symporter (NIS) (Köhrle 1998, Spitzweg 2000), der auf der basolateralen Membran der Schilddrüsenfollikelzellen exprimiert wird. Niedrige Jodspiegel erhöhen die Menge an NIS und stimulieren die Jodaufnahme, während hohe Jodspiegel die NIS-Expression und die Jodorganifizierung supprimieren. Dieses Phänomen ist auch als Wolff-Chaikoff-Effekt bekannt (Pfannenstiel 1999, Harrisons 2005).

Ein anderer Jodtransporter, Pendrin, ist auf der apikalen Oberfläche der Schilddrüsenzellen lokalisiert und vermittelt den Jodausstrom in das Lumen (Harrisons 2005, Bork et. Al. 2006).

Die Thyrozyten sezernieren in das Lumen Thyreoglobulin, ein Thyrosin reiches Glukoprotein. Unter Einwirkung der Schilddrüsenperoxidase wird J⁻ im Lumen zu J₂ oxidiert und anschließend an Thyroxinreste des Thyreoglobulins gekoppelt. Dadurch entsteht Mono- und Dijodthyrosin-Thyreoglobulin. In einem weiteren Schritt wird ein jodierter Thyrosinrest auf einem zweiten Thyrosinrest unter Abspaltung von Alanin übertragen. Dadurch entstehen in Thyreoglobulin eingebaute T₄ (3, 5, 3', 5'-Tetraiodthyronin = Thyroxin) und T₃ (3, 5, 3' - Trijodthyronin). Beide Hormone werden im Follikellumen (Kolloid) gespeichert. Bei Bedarf wird T₃ und T₄ freigesetzt und die Hormone in das Blut abgegeben. Der Vorrat an Schilddrüsenhormonen in diesem Speicher reicht für ca. zwei Monate (Pfannenstiel 1999).

1.4 Schilddrüsenhormonstoffwechsel

Im Blut wird der größte Anteil von T₃ und T₄ an Plasmaproteine gebunden, vor allem an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), an Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA) und an Albumin (Bartalena 1990, Glinöer 1997). Die Bindung an Plasmaproteine resultiert in einer extrem langen Halbwertszeit der Hormone (ca. 1 Tag für T₃, ca. 7 Tage für T₄).

Pro Tag werden ca. 100 µg T₄ von der Schilddrüse sezerniert. T₃ wird nur zu einem geringen Teil aus der Schilddrüse sezerniert. Ungefähr 30 µg T₃ wird extrathyroidal aus T₄ durch Dejodierung unter dem Einfluss von Selen gebildet.

Über Dejodierung werden über 80% Schilddrüsenhormone verstoffwechselt. Außer aktives T₃ entstehen inaktive Metabolite: das reserve-T₃/rT₃, MIT, DIT, jodfreies Thyrosin und freies Jodid.

Für die Dejodierung stehen 3 verschiedene Dejodasen zur Verfügung.

Als wichtigstes Enzym Typ I 5'-Dejodase wird durch Schilddrüsenhormone selbst, durch Selen, durch erhöhtes Kohlenhydratangebot und durch die Wirkung von TSH stimuliert. Dieses Enzym kommt hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Schilddrüse, der Niere, der Hypophyse und dem ZNS vor.

Die Typ II 5'-Dejodase wird in der Hypophyse, dem ZNS, der Plazenta und dem braunen Fettgewebe exprimiert und katalysiert die Dejodierung von T4 zu T3.

Die Typ III 5'-Dejodase dejodiert am inneren Ring und macht aus T4 das reserve T3 sowie aus T3 das T2. Diese Dejodase kommt vorwiegend in der Plazenta, der Haut und dem in der Entwicklung befindlichen Gehirn vor.

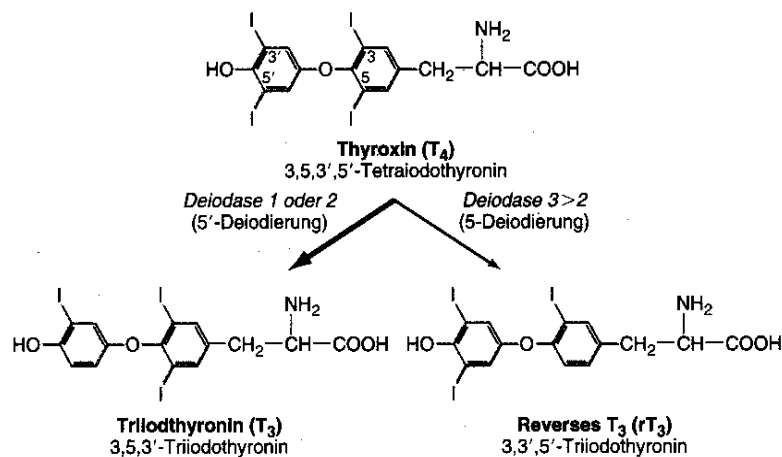


Abbildung 1

Strukturformeln der Schilddrüsenhormone. Thyroxin (T₄) enthält vier Iodatome. Durch Deiodierung entsteht entweder das wirksame Hormon Triiodthyronin (T₃) oder der inaktive Hormonmetabolit reserves T₃ (rT₃).

Etwa 20% der Schilddrüsenhormone werden über die Ausscheidung in die Galle, Desaminierung oder Decarboxylierung abgebaut.

1.5 Wirkung der Schilddrüsenhormone

Für die Wirkung der Schilddrüsenhormone in der Körperperipherie stehen nur die freien Hormone zur Verfügung. T₄ liegt zu 0,03% und T₃ zu 0,3% in freier Form im Blut vor. Der Anteil des freien T₃ ist höher als der des T₄. Der Grund hierfür ist eine etwa 10 bis 20fach niedrigere Affinität an das TBG und eine fehlende Bindung an Transthyretin (Pfannenstiel 1999) .

Die freien Schilddrüsenhormone werden durch Diffusion in die Zielzelle aufgenommen und binden dort an die spezifischen nuklearen Rezeptoren. Diese Rezeptoren besitzen eine wesentlich höhere Affinität für T₃ als für T₄.

Die hormonaktivierten Rezeptoren interagieren direkt mit Schilddrüsenhormon-Zielgenen: TSH- α und TSH- β und hemmen sie. Dieser Mechanismus ist die molekulare Grundlage der negativen Rückkopplung. Der Prototyp eines positiven Zielgens ist das uncoupling protein 3 Gen, das in der Mitochondrienmembran lokalisiert ist und an der Aufrechterhaltung des Grundumsatzes beteiligt ist. Durch Induktion dieses und anderer metabolisch relevanter Gene bewirken Schilddrüsenhormone die Beschleunigung metabolischer Prozesse und die Stimulation der Thermogenese (Lange de 2001, Bamberger 2005).

Die Schilddrüsenhormone sorgen für einen gesteigerten Kohlenhydratabbau, eine Steigerung der Glukoneogenese, eine Zunahme der Lipolyse und der Proteinsynthese. Sie sind unerlässlich für ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung. Die Knochenreifung ist bei einem Mangel an Schilddrüsenhormonen verzögert, und es kommt zu einem disproportionierten Minderwuchs, da auch weniger Wachstumshormone ausgeschüttet werden.

T₃ regt die Produktion des Wachstumsfaktors EGF an, der das Wachstum des Trophoblasten stimuliert.

Die Lungenreife unterliegt einem Zusammenspiel von T₃ und Glukokortikoiden, die die Synthese von Surfactant stimulieren.

Die Schilddrüsenhormone beeinflussen maßgeblich die Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS). Ein Mangel führt zu schweren irreversiblen Schäden in der Entwicklung des ZNS (James 1999, Torremante 2004) und es kann zu geistiger Retardierung, Bewegungsstörungen, Koordinationsstörungen und zu einer Schwerhörigkeit kommen. Das Vollbild eines Schilddrüsenhormonmangels ist der Kretinismus, ein Syndrom, das durch Schwachsinn, Zwergwuchs und Schwerhörigkeit charakterisiert ist. Dieses Bild wird heute aufgrund des Neugeborenen Screenings so gut wie nicht mehr beobachtet.

1.6 Schilddrüsenphysiologie in der Schwangerschaft

Die Schilddrüse ist in der Schwangerschaft zahlreichen reversiblen Veränderungen unterlegen, um den gesteigerten Bedarf an Schilddrüsenhormonen der Mutter und des Fetus zu decken. Der erhöhte Hormonbedarf der Mutter hängt im Wesentlichen von vier unterschiedlichen Faktoren ab:

Der Östrogenanstieg in der Schwangerschaft führt zu einer Erhöhung des TBG, dem wesentlichen Bindungsprotein für Schilddrüsenhormone im Blut, durch Synthesesteigerung in der Leber und verzögertem Abbau.

Dies führt zu einem deutlichen Anstieg von Gesamt-T4 und Gesamt-T3 über die Norm im Verlauf der Schwangerschaft. Im Wochenbett kommt es wiederum zum TBG-Abfall.

Ein zweiter Grund ist die Steigerung der HCG-Produktion im I. Trimenon. Da HCG und TSH eine identische Alpha-Untereinheit haben, kann HCG und insbesondere dessen nicht-sialinisierte Form direkt stimulierend auf die Schilddrüse wirken. Die stimulierende Wirkung von HCG auf die Schilddrüsenhormone führt über den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis zur Suppression von TSH. Ein Phänomen, das bei bis zu 18 % der Schwangerschaften beobachtet wird (insbesondere bei der Hyperemesis gravidarum) und selten einer thyreostatischen Therapie bedarf. Bei Mehrlingsschwangerschaften kommt es zu erhöhten HCG-Spiegeln, wodurch eine Hyperthyreose ausgelöst werden kann (Grün et.al.1997, Dashe 2005).

Die HCG- und TSH-Konzentrationen verhalten sich umgekehrt proportional zueinander, während HCG und fT4 ein lineares Verhältnis bilden.

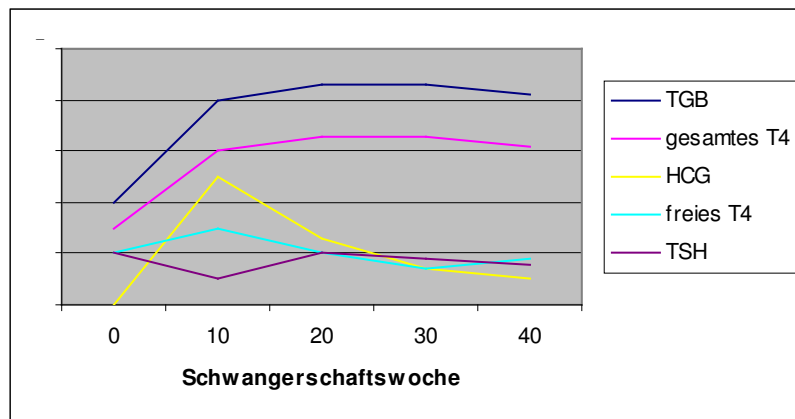


Abbildung 2
Homonkonzentrationen in der Schwangerschaft (nach Burra et al 1994)

Nach dem 3. Schwangerschaftsmonat fällt das HCG ab und das TSH steigt wieder an.

Ein niedriges basales TSH bei normalen peripheren freien Schilddrüsenhormonen ist nicht Ausdruck einer Schilddrüsenfunktionsstörung sondern physiologisch und nicht behandlungsbedürftig. Ein hoch normales TSH in der Früh-schwangerschaft ist jedoch pathologisch zu werten (Gärtner 2009).

Die dritte Besonderheit ist die Steigerung des mütterlichen Grundumsatzes in der Schwangerschaft. Dieser hypermetabolische Zustand wird durch Synthesesteigerung gedeckt und der Jodbedarf in der Schwangerschaft steigt an.

Darüber hinaus kommt es bereits in den ersten Wochen der Schwangerschaft zu einer erhöhten renalen Jod-Clearance bis zu 40%, die zu einem Abfall des Serumspiegels von anorganischem Jod führt. Die Schilddrüse versucht, unterstützt durch die TSH- stimulierende Eigenschaft des HCG, über eine Organvergrößerung mehr Jod zu binden, um eine Euthyreose aufrechtzuerhalten. Die Schilddrüse darf allerdings nicht das obere Normvolumen von 18 ml übersteigen (Bohnet 1995).

Es kommt im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu einem leichten Abfall von fT3 und fT4 bei gleichzeitigem Anstieg des TSH mit Strumawachstum. Die Veränderungen halten bis ca. zwei Wochen nach der Geburt an. Erst dann normalisiert der Schilddrüsenkonzentrationshormon wieder. In Einzelfällen kann die Normalisierung auch bis zu neun Monaten dauern (Elton et.al. 2000).

Bei adäquater Jodversorgung beziehungsweise durch adäquate Jod-supplementierung kann sich die mütterliche Schilddrüse ohne Schilddrüsenwachstum an die schwangerschaftsbedingten physiologischen Veränderungen adaptieren.

Zwar ist die durchschnittliche Jodaufnahme in Deutschland, vor allem durch die zunehmende Verwendung von jodiertem Speisesalz, in den letzten 10 Jahren angestiegen, liegt aber mit ca 120µg pro Tag immer noch unter den Empfehlungen. Daher ist es notwendig, dass alle Schwangeren zusätzlich 150 µg Jod täglich einnehmen. Ausgenommen sind nur Schwangere, die an einem bekannten Morbus Basedow oder einem autonomen Adenom der Schilddrüse leiden. Hier muss je nach Aktivität der Erkrankung und der Schilddrüsenfunktion substituiert werden. Frauen mit erhöhten Autoantikörpern (TPO-AK oder Tg-AK) und noch normalem TSH sollten auch Jodid einnehmen. Die Gefahr einer Verschlechterung der Autoimmunthyreoidites besteht durch die geringen Mengen an Jodid nicht (Gärtner 2009).

Funktionell inaktive Knoten können während der Schwangerschaft wachsen oder entstehen, daher sollten Frauen mit Knotenstrumen und Euthyreose in der Schwangerschaft zusätzlich mit Jodid substituiert werden (Gärtner 2009).

1.7 Fetale Schilddrüsenfunktion und Plazenta

Die Entwicklung der Schilddrüse beginnt ab der dritten Woche nach der Konzeption. Die Schilddrüsenanlage wandert vom Endoderm der Schlundtasche nach unten und erreicht etwa in der 7. SSW ihre endgültige Position vor der Trachea. Etwa ab der 10. SSW besitzt die fetale Schilddrüse die Fähigkeit, Jod aufzunehmen. Ab der 12. SSW synthetisiert die fetale Schilddrüse eigene Hormone. Eine Steuerung durch das fetale TSH erfolgt etwa ab der 18. SSW. Bis zur 18. SSW ist der Fetus von den mütterlichen Schilddrüsenhormonen abhängig, die über die Plazenta auf den Fetus übertragen werden. TSH kann die Plazentaschranke nicht passieren, während T4 und Jodid plazentagängig sind.

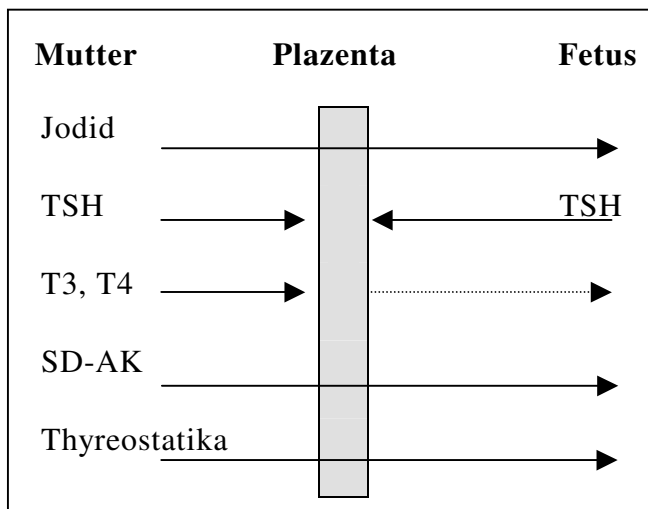


Abbildung 3
Plazenta und die Schilddrüse

Das T4 wird aus dem mütterlichen Serum durch die sich in der Plazenta befindende Typ III-Dejodase dejodiert, und es entsteht T3. Die Versorgung des Fetus mit Schilddrüsenhormonen ist in der ersten Schwangerschaftshälfte von der Schilddrüsenhormonsituation der Mutter und in der zweiten Schwangerschaftshälfte von einer adäquaten Jodversorgung durch die Mutter abhängig. Um die eigenen Schilddrüsenhormone in ausreichendem Maße synthetisieren zu können, ist eine adäquate Jodversorgung und eine euthyreote Stoffwechselsituation der Mutter wichtig. Da die Reifung wichtiger ZNS-Strukturen bereits in der Zeit beginnt, wo die fetale Schilddrüse noch nicht eigenständig Hormone produzieren kann, ist es ganz besonders wichtig, dass das Kind ausreichend Schilddrüsenhormone von der Mutter erhält.

1.8 Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen

Neben der Anamnese werden in der Diagnostik der Schilddrüse laborchemische und bildgebende Verfahren eingesetzt.

Die Bestimmung des basalen TSH ist der wichtigste in-vitro-Parameter bei der Untersuchung der Schilddrüsenfunktion. Der Referenzbereich liegt bei 0,1-3,0 mU/l. Erhöhte TSH-Spiegel weisen auf eine Hypothyreose und erniedrigte auf eine Hyperthyreose hin. Grenzwertig erniedrigte (<0,1 mU/l) und erhöhte (>3 mU/l) Konzentrationen findet man bei latenten Funktionsstörungen.

Die hochempfindliche, supersensitive Bestimmung des TSH-Basalwerts hat diagnostisch für den Ausschluss einer Schilddrüsenstörung den höchsten Stellenwert und hat die Indikation für den TRH-Test weitestgehend eingeschränkt (Knabbe 2005).

Zum Nachweis einer manifesten hyper- bzw. hypothyreoten Stoffwechsellage gehört zusätzlich die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone: fT4 und fT3.

Klinisch relevante Schilddrüsenantikörper:

1. Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-AK), früher als mikrosomale Antikörper (MAK) bezeichnet. MAK sind pathognomonisch für eine Autoimmunthyreoiditis (AIT) und treten beim Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis (chronisch lymphozytäre Thyreoiditis) in über 90% der Fälle auf.
2. Thyreoglobulin-Antikörper (TAK). Dieser Antikörper kann im Zusammenhang mit einer Autoimmunthyreoiditis, einem Morbus Basedow sowie einer Thyreoiditis de Quervain erhöht ausfallen. Aufgrund seiner geringen Spezifität wird er nur selten bestimmt.
3. TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK). 90% dieser Antikörper wirken stimulierend auf den TSH-Rezeptor und sind für die Entstehung eines Morbus Basedow verantwortlich. 10% der TRAK haben eine hemmende Wirkung.

Die Präsenz dieser Antikörper (insbesondere von TPO-AK) bei normaler Schilddrüsenfunktion geht aber mit einem erhöhten Risiko für die spätere Entstehung einer Hypothyreose sowie einer post-partum-Thyreoiditis einher. Auch sind diese Antikörper häufiger bei Sterilitätspatientinnen nachweisbar (Mestman 1999, Bühling 2010).

Bildgebende Diagnostik (Sonographie, Duplex-Sonographie, Szintigraphie) erlauben eine Aussage über Größe, Struktur und Metabolismus der Schilddrüse.

1.9 Wirkung der Schilddrüsenerkrankungen auf die Fertilität und auf die Schwangerschaft

Erkrankungen der Schilddrüse sind häufig und kommen bei Frauen mit einer 3- bis 5fach höheren Prävalenz vor als bei Männern. Hier insbesondere Autoimmunprozesse, die entweder eine Überproduktion von Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreose) stimulieren oder eine Zerstörung der Schilddrüse mit Hormonmangel (Hypothyreose) verursachen. Östrogene als Modulatoren des Immunsystems werden hierfür verantwortlich gemacht.

Die Autoaggression wird durch eine verminderte Antioxydationsabwehr aufgrund eines Selenmangels verursacht. Selen fängt das Sauerstoffradikal ab, welches bei der Thyroxinperoxidase-Aktivität und bei der Dejodierung des T4 in T3 frei wird (Bohnet 2009, Gärtner 2002).

Die Schilddrüse und das reproduktive System der Frau interagieren miteinander auf vielfältige Weise.

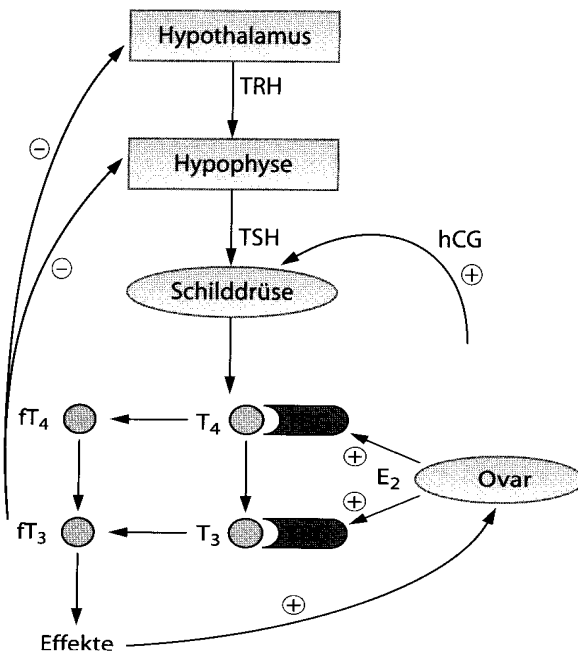


Abbildung 4
Interaktionen zwischen der thyreotropen Achse und dem weiblichen Reproduktionssystem

Nicht nur manifeste, sondern auch latente Schilddrüsendysfunktionen beeinflussen die Fertilität, die fetale Entwicklung und den Schwangerschaftsverlauf negativ und können außerdem eine postpartale Depression verursachen. Etwa ein Drittel der hypothyreoten Frauen haben eine Anämie (Bohnet et. al. 1992).

Bei Screeninguntersuchungen infertiler Frauen, die einen regelrechten Menstruationszyklus aufwiesen, fiel eine Hypothyreose bei 0,5- 0,7% der Patientinnen auf. Bei Frauen mit Zyklusstörungen war die Prävalenz mit 1,6% höher. In unselektionierten Kollektiven nimmt bei Frauen und Männern im Reproduktionsalter die Prävalenz der Hypothyreose mit zunehmenden Alter zu. Bei 0,85- 12,9 der Frauen liegt eine hyperthyreote Stoffwechsellage vor (Quadbeck 2009).

Die Schilddrüsenstoffwechselstörungen können zu Corpus-luteum-Insuffizienz, Anovulation und durch Begleithyperprolaktinämien zu Oligo- und Amenorrhoe führen.

Als pathophysiologische Hypothese für anovulatorische Zyklen bei Hypothyreose wird die morphologische Ähnlichkeit des erhöhten TSH zu den Gonadotropinen LH und FSH diskutiert. Schilddrüsendysfunktionen haben aber nach neuester Datenlage keinen Einfluss auf die Pulsatilität von LH und FSH.

Die Wirkung von FSH auf Granulosazellen, die T3-Rezeptoren exprimieren, wird in vitro und in vivo durch exogene Schilddrüsenhormongabe verstärkt (Quadbeck 2009).

In einer Studie in Graz an Frauen mit Kinderwunsch wurden gynäkologisch-endokrinologische und Schilddrüsenparameter evaluiert. Es wurden 2 Gruppen gebildet, wobei Gruppe 1 TSH- Werte bis 2,5 $\mu\text{E/ml}$ und Gruppe 2 TSH- Werte von 2,6 bis 4,0 $\mu\text{E/ml}$ aufwiesen. Es zeigten sich signifikant höhere Werte in Gruppe 2 für: LH/ FSH-Ratio, Prolaktin, freies Testosteron, Sexualhormon bindendes Globulin und Androstendion (Urall 2003).

Die Schilddrüsenfunktionsstörungen sind besonders häufig bei Frauen mit Endometriose und polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) (Derwahl, Heufelder 2000, Jansen 2010).

Die latente milde Hypothyreose kann durchaus mit einer Ovulation und gar einer Konzeption einhergehen, allerdings sind die daraus resultierenden Schwangerschaften oft mit Aborten, Frühgeburten oder Totgeburten assoziiert. Insbesondere blockierende Schilddrüsen-Antikörper werden als unabhängige Marker für das Fehlschlagen von IVF-Programmen diskutiert, da Thyroxinperoxidase-Antikörper bei euthyreoten Patientinnen mit IVF-Versagen signifikant erhöht sind (Bohnet 2009).

Das Herstellen einer euthyreoten Stoffwechsellage soll die Konzeptionsrate bei einer latenten Hypothyreose sogar auf 10-54% erhöhen (Bals- Pratsch et.al. 1997).

In einer aktuellen Meta-Analyse wurde gezeigt, dass Frauen mit nur positiven Schilddrüsenantikörpern ein 2- bis 3-fach höheres Frühabortrisiko haben (Prummel 2004).

Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass schwangere Frauen mit positiven TPO-AK und normaler Schilddrüsenfunktion unter einer kontinuierlichen Selen substitution mit 200 μg Selenmethionin während der Schwangerschaft und 12 Monate nach Entbindung signifikant weniger postpartale Funktionsstörungen aufwiesen und die TPO-AK nach der Entbindung weniger anstiegen (Gärtner 2002).

Nicht nur die Antikörper, sondern auch das erhöhte TSH allein könnte die Ursache der erhöhten Abortrate sein (Bohnet et.al 1992, Janssen, Quadbeck 2004).

In einer neueren Studie von 4123 Frauen mit negativen TPO-AK wurde festgestellt, dass die Abortrate bei Schwangeren mit 6,1% höher lag, als die Abortrate von 3,6% mit TSH-Werten zwischen 2,5-5,0 mIU/Liter (Negro et.al 2010).

Außerdem kann es bei Schwangeren mit erhöhten TSH-Spiegeln aber noch normalen peripheren Schilddrüsenhormonen zu einer Innenohrschwerhörigkeit und Verminderung der Intelligenzentwicklung des Kindes kommen (Gregory, Brent 2008).

Die Entwicklung und Differenzierung des fetalen Gehirns hängt entscheidend von der Versorgung mit mütterlichen Schilddrüsenhormonen ab. Vergleicht man die geistige Entwicklung von Kindern hypothyreoter Mütter mit Kindern, die eine angeborene Hypothyreose haben, so zeigt sich, dass die Kinder hypothyreoter Mütter bereits bei der Geburt einen irreversiblen Gehirnschaden haben, der durch die postpartale Schilddrüsenhormonsubstitution nicht mehr behoben werden kann. Kinder mit einer angeborenen Hypothyreose können dagegen bei frühzeitiger Schilddrüsenhormonsubstitution eine normale geistige Entwicklung durchlaufen (Torremante 2004, Morreale et.al. 2008).

In Gebieten mit relativem Jodmangel besteht eine erhöhte Strumaprevalenz. Ein milder Jodmangel kann zu einem mäßigen Absinken des Intelligenzquotienten führen. Bei ausgeprägtem Mangel können Hypothyreose und Kretinismus auftreten. Ein begleitender Selenmangel kann ebenfalls zu neurologischen Symptomen des Kretinismus beitragen.

Eine Überversorgung mit Jod durch Nahrungszusätze oder jodreiche Nahrungsmittel ist mit einer erhöhten Inzidenz von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse verbunden (Harrisons 2005).

Die Hyperthyreose geht auch mit einer deutlichen Einschränkung der Fertilität einher. Die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose ist der Morbus Basedow. Seltener sind Autonomien, HCG-induzierte Pseudohyperthyreose in der Schwangerschaft, sämtliche Thyreoiditiden aufgrund der entzündlichen Schädigung der Follikel und kurzfristiger übermäßigen Sekretion der thyreoidalen Hormonvorräte.

Im Allgemeinen wird eine prägravid Hyperthyreose im Verlauf der Schwangerschaft durch den erhöhten Bedarf und durch den Anstieg des TBG besser (Bohnet 2009). Die Schwangerschaft wirkt „immunosuppressiv“ und unterdrückt den Autoimmunprozess der Schilddrüse. Häufig kommt es aber post partum zu einer Exacerbation (Jansen 2010).

Unbehandelt kann es bei einer fortbestehenden Hyperthyreose während der Schwangerschaft zu schweren Komplikationen kommen, wie Herzinsuffizienz der Mutter, einer Präeklampsie oder einem niedrigen Geburtsgewicht. Das Risiko einer Frühgeburt ist um das 16,5fache erhöht. Auch die perinatale Mortalitäts- und Missbildungsrate steigen. TRAK sind plazentadurchgängig und können eine fetale oder neonatale Hyperthyreose verursachen (Jansen 2010).

Die Therapie der manifesten Hyperthyreose sollte mit Thyreostatika vorzugsweise mit Propylthiouracil durchgeführt werden. Die erhöhten Fehlbildungsraten bei Hyperthyreose sind eine Folge der Schilddrüsenüberfunktion und nicht der Thyreostatikabehandlung (Bohnet 2009).

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patientinnen für die Studie

In dem Zeitraum zwischen Oktober 2006 bis September 2008 wurden in unserer Schwerpunktpraxis für Reproduktionsmedizin in Berlin bei 1000 Frauen mit Kinderwunsch (20- 42 Jahre, Median 32 Jahre) im Rahmen der Sterilitätsabklärung die Schilddrüsenfunktion überprüft. Schon bei der Erstvorstellung wurden die Frauen gebeten, einen Standardfragebogen bezüglich ihrer Schilddrüsensituation auszufüllen.

Im Diagnosezyklus wurden TSH, fT3, fT4 und Anti-TPO gemessen. Die Schilddrüsendiagnostik wurde halbjährlich wiederholt, wenn in diesem Zeitraum keine Schwangerschaft eingetreten war. In Folge wurde abhängig von der Diagnose, die Sterilitätstherapie durchgeführt, z. B. ovarielle Stimulation mit und ohne Insemination (IUI), in-vitro- Fertilisation (IVF) bzw. intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Nach Eintritt einer Schwangerschaft wurde im I. Trimenon die Schilddrüsenfunktion erneut überprüft und das HCG gemessen; dies erfolgte meist zwischen der 6. und 8. Schwangerschaftswoche, in Einzelfällen bis zur 12. Schwangerschaftswoche.

Bei Patientinnen, welche vor der Schwangerschaft eine Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. -erkrankung aufwiesen, wurde ggf. nach einer erweiterten Diagnostik wie z. B. Schilddrüsenultraschall bzw. Szintigraphie eine diagnosebezogene spezifische Schilddrüsentherapie durchgeführt. Diese Patientinnen gingen allerdings nicht in die Studie ein.

2.2 Fragestellung/ Ziel der Untersuchung

Die Schilddrüsenwerte vor einer Schwangerschaft und die Ergebnisse der Schilddrüsendiagnostik während der Schwangerschaft wurden miteinander verglichen.

Damit sollte festgestellt werden, ob es vor einer Schwangerschaft eine Konstellation von Schilddrüsenwerten gibt, welche vermuten lässt bzw. eine Aussage zulässt, dass sich in der Schwangerschaft der HCG supprimierende TSH-Effekt voraussagen lässt.

2.3 Beschreibung der Messdaten

Alle ermittelten Werte für TSH, fT3 und fT4 wurden zusätzlich danach eingeteilt, ob sie mehr als 10% in der Schwangerschaft im Vergleich vor der Schwangerschaft abgefallen oder auch angestiegen sind. Wenn die Serumkonzentration weniger als 10% auseinander lagen, wurden sie als „konstant“ angesehen.

2.4 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software PASW Statistics 18.0. Dabei kamen verschiedene Tests zur Anwendung.

Bei den nominalskalierten Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Verteilung der metrischskalierten Variablen wurde durch Mittelwert, Standardabweichung und Extremwerte (Minimum, Maximum) charakterisiert. Da einige Variablen von der Normalverteilung stark abwichen, wurde auch der Median angegeben.

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse werden Histogramme, Boxplots sowie Streudiagramme verwendet.

Vergleiche zwischen Gruppen erfolgen mit Hilfe des Rangsummentests von Mann-Whitney bzw. des Kruskal-Wallis Tests. Für die gepaarten Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt.

Der Zusammenhang zweier ordinal- bzw. nichtnormalverteilten Variablen wurde mit der Spearman-Rangkorrelation nach Spearman untersucht.

Bei Signifikanztests wird das übliche zweiseitige Niveau 5% verwendet.

2.5 Labormethoden

Im Labor der endokrinologischen Schwerpunktpraxis BKS in Altona Hamburg wurden die Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4 und MAK (Anti-TPO) bestimmt. Die Bestimmung erfolgte vollautomatisch mit dem Analysegerät Elecsys der Firma Roche.

Die TSH-Messung wird hier mittels eines immunoradiometrischen-Assays durchgeführt. Der methodenspezifische Referenzbereich für Erwachsene bzw. für Schwangere liegt modifiziert nach Stricker et al., 2007 (s. Addendum S. 42 A) zwischen 0,1 und 3 mU/l. Unterschiedliche Referenzbereiche sind vorwiegend auf die Auswahl des Normalkollektives und auf unterschiedliche Methoden zurückzuführen (Yan et al., 2011; Addendum S. 42 A).

Die fT4-Messung wird durch den ElektroChemiLumineszenzImmuno-Assay durchgeführt (ECLIA). Der Referenzbereich für euthyreote Erwachsenen liegt bei 9,4 - 20,0 ng/ml.

FT3 wird mittels kompetitivem luminometrischem Assay nach dem SPALT-Prinzip (Solid Phase Antigen Linked Technique) durchgeführt. Hierfür liegt der Referenzbereich zwischen 2,5 - 5,0 pg/ml.

Anti-TPO wurde ebenfalls durch ein ElektroChemiLumineszenzImmuno-Assay (ECLIA) durchgeführt. Der Referenzbereich wurde entsprechend der WHO-Empfehlungen bei <35 IU/ml festgelegt.

2.6 Definition der Schilddrüsenfunktionsstörungen

Latente Hypothyreose:

TSH >3,0 mU/l, fT3 2,5 - 5,0 pg/ml, fT4 9,4 - 20,0 ng/ml.

Manifeste Hypothyreose:

TSH > 3,0 mU/l, fT3 <2,5 pg/ml und/oder fT4 <9,4 ng/ml.

Latente Hyperthyreose:

TSH <0,1 mU/l, fT3 und fT4 im oberen Referenzbereich.

Manifeste Hyperthyreose:

TSH < 0,1 mU/l, fT3 >5pg/ml, fT4 > 20,0 ng/ml.

Schwangerschaftsbedingte Pseudohyperthyreose:

TSH <0,1 mU/l, fT3 und fT4 im Referenzbereich.

Anti TPO <35 IU/ml; erhöht = > 35 IU/ml.

2.5 Beurteilung der Ergebnisse

Bei allen Messmethoden lagen die Intra- und Interassayvarianzen unter 10%. Zur Berechnung von Veränderungen wurde deshalb ein Sicherheitsabstand von mehr als 10% zu Grunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Die Aufschlüsselung der einzelnen Patientinnengruppen

In die prospektive Studie waren 1000 Frauen mit Kinderwunsch aufgenommen worden. Bei 35 Patientinnen (3,5%) wurde eine manifeste Hypothyreose, bei 47 Patientinnen (4,7%) eine latente Hypothyreose festgestellt. Bei 78 Frauen (7,8%) wurde ein erhöhter Anti-TPO-Titer nachgewiesen. 54 (5,4%) Kinderwunschpatientinnen erhielten bereits bei der Erstvorstellung eine Therapie mit Levothyroxin. Diese 214 Patientinnen wurden von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen. Fälle von Hyperthyreose bzw. mit antithyreoidaler Therapie lagen nicht vor. Somit unterzogen sich 786 im Folgenden einer diagnoseabhängigen, spezifischen Sterilitätstherapie.

Von den 1000 eingeschlossenen Patientinnen führten 270 (27%) bereits eine Strumaprophylaxe mit Jod bzw. einem Multivitaminpräparat, welches Jod enthielt, durch. Bei allen in die Sterilitätstherapie aufgenommenen 786 Patientinnen wurde dafür gesorgt, dass sie täglich 150 - 200 µg Jod einnahmen.

Im Laufe der zwei Studienjahre wurden 349 Patientinnen schwanger. Bei 32 Frauen (9,2%) endete die Schwangerschaft mit einem Frühabort. Diese Patientinnen ebenso wie 18 Zwillings- und 2 Drillingschwangerschaften wurden in die Analyse nicht einbezogen.

77 schwangere Frauen (26%) entwickelten offensichtlich unter der Sterilitätsbehandlung eine Schilddrüsendiffunktion, welche im Konzeptionszyklus festgestellt wurde.

Bei 43 schwangeren Frauen (56%) wurde eine latente Hypothyreose und bei 7 Frauen (9%) eine manifeste Hypothyreose festgestellt. Bei 16 Patientinnen (20,8%) stiegen präexistente Anti-TPO-Titer auf über 35 IU/ml an. Die Titer lagen zwischen 105 und 600 IU/ml. Bei den übrigen war die Schilddrüsenfunktion nicht eindeutig zu definieren, da einzelne Parameter von den vorgegebenen Parametern abwichen. Bei keiner dieser Schwangeren wurde eine Hyperthyreose festgestellt.

Bezogen auf die Gesamtheit der Schwangeren (349) wurde eine latente Hypothyreose bei 12,3% festgestellt. Eine manifeste Hypothyreose fand sich bei 2%, eine Exazerbation einer präexistenten Immunthyreoiditis trat bei 4,6% auf.

Von den 220 schwangeren Frauen, bei denen es zu einer Einlingsgeburt kam und die sämtliche Einschlusskriterien des Studiendesigns erfüllten, entwickelten dennoch einige Schwangere im I. Trimenon eine Schilddrüsenfunktionsstörung:

Wie aus der Darstellung der weiteren Ergebnisse hervorgeht, entwickelten zwei schwangere Frauen (0,9%) eine manifeste und 28 schwangere Frauen (12,7%) eine latente Hypothyreose. Eine Immunthyreopathie wurde durch den negativen Nachweis von Anti-TPO ausgeschlossen.

Bei einer Schwangeren (0,45%) trat eine behandlungsbedürftige funktionelle manifeste Hyperthyreose ein, die mit einer starken Hyperemesis gravidarum einherging. Ein Morbus Basedow wurde ausgeschlossen.

Bei 5 Schwangeren (2,3%) wurde eine Pseudohyperthyreose diagnostiziert, d. h. TSH war in diesen Fällen supprimiert, die peripherischen Schilddrüsenhormonwerte lagen im Referenzbereich. In der Tabelle 1 wird eine Aufschlüsselung der einzelnen Gruppen wiedergegeben.

Tabelle 1 **Aufschlüsselung der einzelnen Gruppen**

1000 Frauen werden in die Studie aufgenommen worden.

214 davon ausgeschlossen:

- 35 Frauen (3,5%) manifeste Hypothyreose
- 47 Frauen (4,7%) latente Hypothyreose
- 78 Frauen (7,8%) Anti-TPO
- 54 Frauen (5,4%) Therapie mit Levothyroxin

Bei 786 Frauen nach 2jähriger Sterilitätstherapie sind 349 Frauen schwanger geworden (44,4%).

Davon endete bei 32 Frauen (9,2%) die Schwangerschaft mit einem Abort.

Von verbliebenen 317 Frauen hatten

- 18 eine Geminigravidität
- 2 eine Drillingsgravidität

Von 297 Frauen mit Einlingsschwangerschaft entwickelten im Laufe der Sterilitätstherapie

- 77 Frauen (26,0%) Schilddrüsenfunktionsstörungen:
 - 43 Frauen (55,8%) latente Hypothyreose
 - 7 Frauen (9,1%) manifeste Hypothyreose
 - 16 Frauen (20,8%) TPO-AK
 - 11 Frauen (14,0%) einzelne Parameter lagen nicht im Referenzbereich

Von 220 Frauen, die mit unauffälligen Schilddrüsenwerten schwanger geworden sind, entwickelten im Laufe des 1. Trimenons

- 36 Frauen (16,35%) Frauen Schilddrüsenfunktionsstörungen:
 - 2 Frauen (0,90%) manifeste Hypothyreose
- 28 Frauen (12,70%) latente Hypothyreose
- 1 Frau (0,45%) manifeste Hyperthyreose
- 5 Frauen (2,30%) Pseudohyperthyreose

3.2 TSH- Veränderungen in der Schwangerschaft

Bei den 220 ausgewerteten Fällen waren die TSH-Werte vor und während der Schwangerschaft nicht signifikant unterschiedlich:
1,68 +/- 0,67 mU/l vs 1,87 +/- 1,16 mU/l.

Tabelle 2
TSH-Werte vor und während der Schwangerschaft

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
TSH vor der Schwangerschaft	220	0,18	3,00	1,6801	0,67012
TSH in der Schwangerschaft	220	0,01	6,69	1,8756	1,16495
gültige Werte (Listenweise)	220				

Bei 88 Fällen (40%) kam es im I. Trimenon zu einem Abfall von über 10% des TSH und in 103 Fällen (47%) zu einem TSH-Anstieg von über 10%. Die restlichen 29 Fälle (13%) zeigten einen konstanten TSH-Spiegel, d. h. sie unterschieden sich nicht um mehr als 10%.

Während in den TSH-Gruppen sich die Mittelwerte nicht signifikant unterschieden, gab es signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen ($p < 0,01$): Der Mittelwert der Gruppe „TSH-Anstieg“ in der Schwangerschaft erreichte Signifikanzniveau (1,49 +/- 0,64 vs 2,52 +/- 1,25). Ebenso war der TSH-Abfall in der Schwangerschaft signifikant (1,85 +/- 0,65 vs 1,13 +/- 0,61).

Tabelle 3
TSH-Veränderungen in der Schwangerschaft

TSH-Veränderungen		TSH vor der Schwangerschaft	TSH in der Schwangerschaft
Abfall	Mittelwert	1,8501	1,1341
	Standardabweichung	0,64610	0,60597
	Median	1,8000	1,1000
	N	88	88
konstant	Mittelwert	1,8224	1,8207
	Standardabweichung	0,69439	0,69115
	Median	1,5400	1,6200
	N	29	29
Anstieg	Mittelwert	1,4948	2,5246
	Standardabweichung	0,64059	1,25257
	Median	1,4000	2,3900
	N	103	103
Insgesamt	Mittelwert	1,6801	1,8756
	Standardabweichung	0,67012	1,16495
	Median	1,6000	1,5500
	N	220	220

3.3 FT3- Veränderungen in der Schwangerschaft

Die Serumspiegel für ft3 waren vor und im I. Trimenon der Schwangerschaft ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. 3,45 +/- 0,70 pg/ml vs 3,38 +/- 0,81 pg/ml.

Tabelle 4
FT3- Werte vor und während der Schwangerschaft
Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
ft3 vor der Schwangerschaft	220	2,5	5,0	3,453	0,7015
ft3 in der Schwangerschaft	220	2,1	9,1	3,380	0,8163
Gültige Werte (Listenweise)	220				

Insgesamt kam es in 61 Fällen (28%) zu einem fT3-Anstieg, in 76 Fällen (36%) zu einem fT3-Abfall, bei den restlichen 83 Fällen (36%) waren die fT3-Spiegel vor und während der Schwangerschaft konstant. Die Mittelwerte in den drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Der Anstieg von fT3 innerhalb der Schwangerschaftsgruppe war signifikant (2,96 +/- 0,35 vs 4,13 +/- 1,03) p< 0,01.

Ebenso erfolgte ein signifikanter Abfall bei 76 Schwangeren im I. Trimenon (4,08 +/- 0,66 vs 2,94 +/- 0,4) p<0,01.

Tabelle 5
fT3-Veränderungen in der Schwangerschaft

fT3-Veränderungen		fT3 vor der Schwangerschaft	fT3 in der Schwangerschaft
Abfall	Mittelwert	4,083	2,935
	Standardabweichung	0,6597	0,3985
	Median	4,200	3,000
	N	76	76
konstant	Mittelwert	3,237	3,236
	Standardabweichung	0,4823	0,4842
	Median	3,200	3,200
	N	83	83
Anstieg	Mittelwert	2,962	4,130
	Standardabweichung	0,3497	1,0308
	Median	2,900	4,000
	N	61	61
Insgesamt	Mittelwert	3,453	3,380
	Standardabweichung	0,7015	0,8163
	Median	3,300	3,200
	N	220	220

3.4 FT4- Veränderungen in der Schwangerschaft

Die Serumkonzentration für fT4 war vor und während der Schwangerschaft nicht signifikant unterschiedlich (12,89 +/- 2,03 ng/ml vs 12,84 ng/ml +/- 2,4 ng/ml).

Tabelle 6

FT4- Werte vor und während der Schwangerschaft

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
fT4 vor der Schwangerschaft	220	9,5	19,9	12,887	2,0250
fT4 in der Schwangerschaft	220	7,1	33,7	12,840	2,4443
Gültige Werte (Listenweise)	220				

In 51 Fällen (23,2%) erniedrigten sich die fT4-Spiegel im I. Trimenon. In 47 Fällen (21,4%) stiegen die fT4-Spiegel um mehr als 10% an. Bei den restlichen 122 Fällen (55,4%) waren praktisch keine Unterschiede zu erkennen. Die Mittelwerte in 3 Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 7

FT4-Veränderungen in der Schwangerschaft

fT4-Veränderungen		fT4 vor der Schwangerschaft	fT4 in der Schwangerschaft
Abfall	Mittelwert	14,329	11,310
	Standardabweichung	2,2060	1,6769
	Median	14,300	11,100
	N	51	51
konstant	Mittelwert	12,806	12,789
	Standardabweichung	1,7092	1,6965
	Median	12,500	12,700
	N	122	122
Anstieg	Mittelwert	11,534	14,632
	Standardabweichung	1,5344	3,4544
	Median	11,200	13,900
	N	47	47
Insgesamt	Mittelwert	12,887	12,840
	Standardabweichung	2,0250	2,4443
	Median	12,600	12,600
	N	220	220

3.5 Korrelationsberechnungen

Die TSH-Werte der Kinderwunschpatientinnen korrelieren positiv mit den TSH-Werten in der Schwangerschaft (Korrelationskoeffizient 0,437, $p < 0,01$) Grafik 1.

Die fT3 und fT4-Werte vor der Schwangerschaft korrelieren ebenso signifikant (0,442, $p < 0,01$) Grafik 2.

Die fT4-Werte vor der Schwangerschaft korrelieren mit den fT4-Werten in der Schwangerschaft (0,399, $p < 0,01$) Grafik 3.

Die fT3-Werte in der Schwangerschaft korrelieren allerdings nicht mit den fT4-Werten und fT3-Werten vor der Schwangerschaft.

Weitere Korrelationen konnten nicht festgestellt werden.

In der Tabelle 8 sind die Einzelwerte mit den Korrelationsgeraden wiedergegeben:

Tabelle 8
Korrelationsberechnungen

Spearman-Rho		TSH vor der Schwangerschaft	TSH in der Schwangerschaft	fT3 vor der Schwangerschaft	fT3 in der Schwangerschaft	fT4 vor der Schwangerschaft	fT4 in der Schwangerschaft
TSH vor der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	1,000 220	**0,437 0,000 220	0,053 0,438 220	0,060 0,378 220	0,102 0,133 220	0,125 0,063 220
TSH in der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	**0,437 0,000 220	1,000 220	0,089 0,189 220	0,094 0,165 220	*0,139 0,039 220	*0,139 0,039 220
fT3 vor der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	0,053 0,438 220	0,089 0,189 220	1,000 220	0,065 0,340 220	**0,442 0,000 220	0,008 0,901 220
fT3 in der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	0,060 0,378 220	0,094 0,165 220	0,065 0,340 220	1,000 220	0,063 0,352 220	**0,229 0,001 220
fT4 vor der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	0,102 0,133 220	*0,139 0,039 220	**0,442 0,000 220	0,063 0,352 220	1,000 220	**0,399 0,000 220
fT4 in der Schwangerschaft	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) N	0,125 0,063 220	*0,139 0,039 220	0,008 0,901 220	**0,229 0,001 220	**0,399 0,000 220	1,000 220

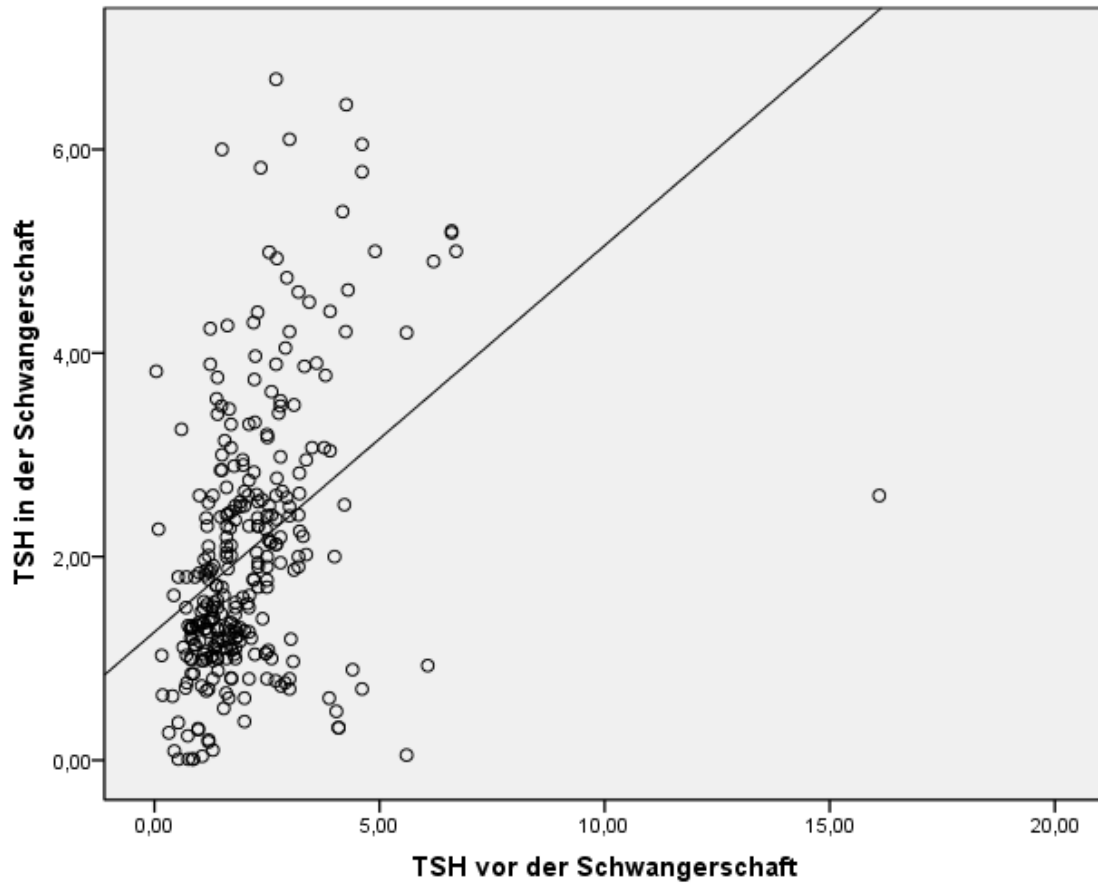
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.6 Grafische Darstellungen der Korrelationen

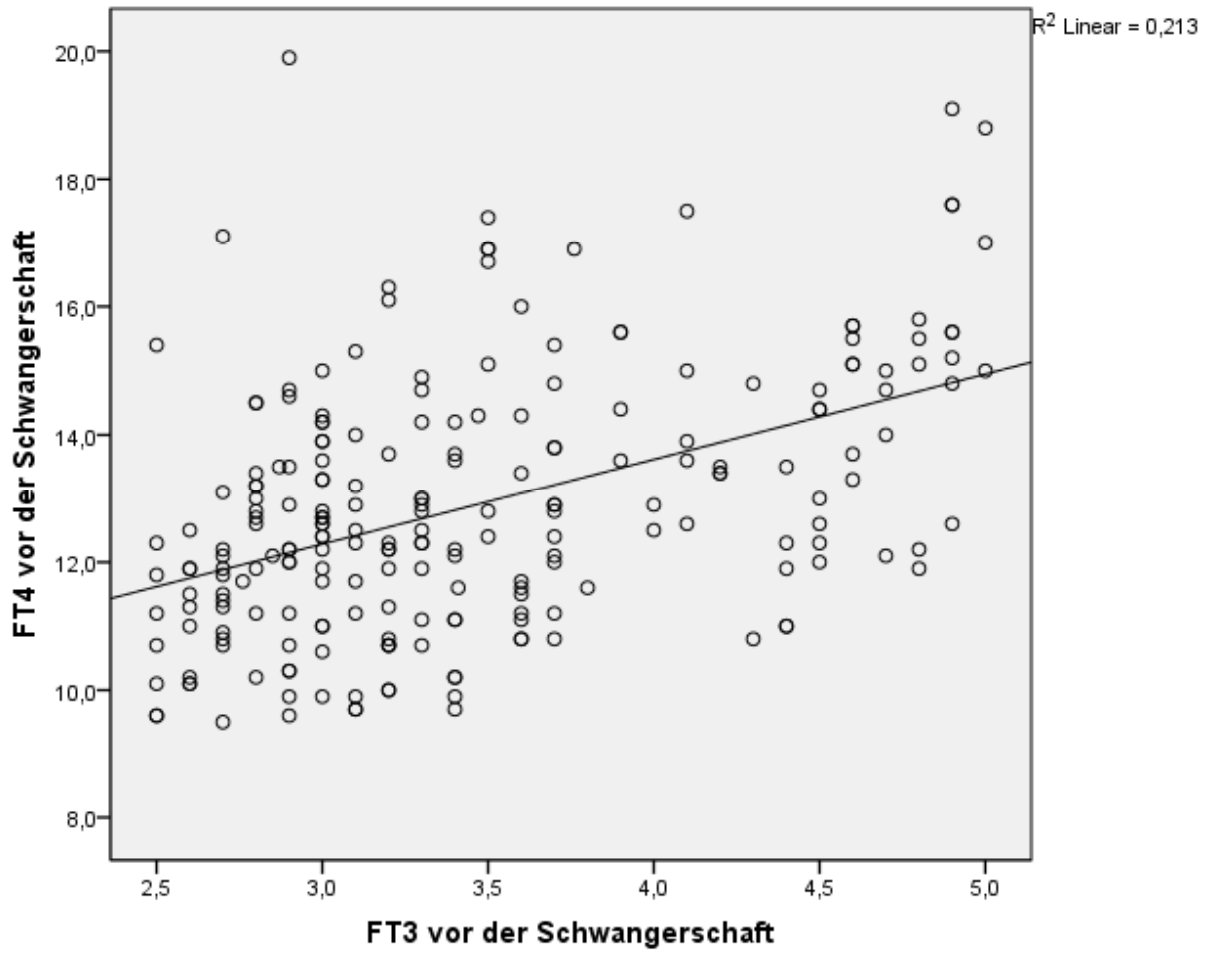
Grafik 1

Grafische Darstellung der Korrelation TSH vor und in der Schwangerschaft



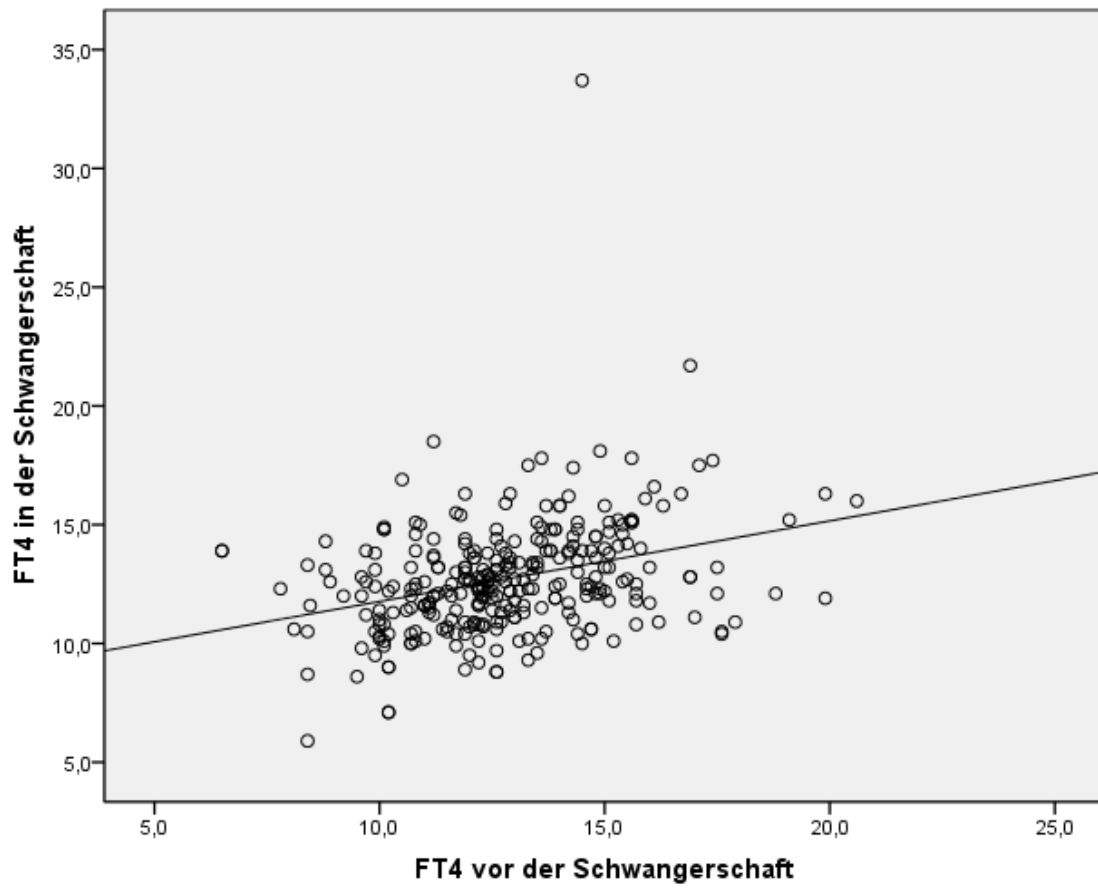
Grafik 2

Grafische Darstellung der Korrelation FT3 und FT4 vor der Schwangerschaft



Grafik 3

Grafische Darstellung der Korrelation FT4 vor und in der Schwangerschaft



4. Diskussion

4.1 Häufigkeit der Schilddrüsenfunktionsstörungen im eigenen Patientenkollektiv

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten lassen erkennen, dass die festgestellte Hypothyreosefrequenz denen in der Literatur beschriebenen entspricht (Bohnet 2005, 2009).

Bezogen auf die 1000 untersuchten Frauen mit Kinderwunsch hatten bzw. entwickelten 118 Frauen (11,8%) eine latente Hypothyreose. Die Frequenz einer manifesten Hypothyreose lag bei 44 Frauen (4,4%). Darüber hinaus wurden 54 Patientinnen (5,4%) aus dem Gesamtkollektiv bereits wegen einer Hypothyreose mit Levothyroxin behandelt. Berücksichtigt man die tägliche Levothyroxin-Dosis, so ist zu vermuten, dass diese 30 Kinderwunschpatientinnen eine latente Hypothyreose aufwiesen, da die tägliche Einnahme 75µg Levothyroxin nicht überstieg. 24 Kinderwunschpatientinnen nahmen täglich eine Dosis von 100 bis 125 µg, was eine präexistente manifeste Hypothyreose vermuten lässt.

Rechnet man die Fälle, mit der von uns festgestellten Anzahl mit latenter bzw. manifester Hypothyreose hinzu, so erhöht sich die Gesamtfrequenz auf 148 latente (14,8%) bzw. 68 manifeste (6,8%) Hypothyreose.

Insgesamt wurden bei 94 Frauen in dem beobachteten Zeitraum von 2 Jahren Antikörper gegen die Thyroxinperoxidase festgestellt, was 9,4% des Gesamtkollektives ausmacht.

Die in unserem Kinderwunschzentrum in zwei Jahren kumulierten Schwangerschaftsraten von 44,4% entsprechen in etwa dem im Deutschen IVF-Register angegebenen Mittelwert (IVF-Register 2006-2009). Die Abortrate ist, wie in dem Register belegt, erhöht. Sie beläuft sich in unserem Gesamtkollektiv auf knapp 10% und entspricht etwa den anderen beobachteten Studien.

4.2 Auswirkungen der Sterilitätstherapie auf die Schilddrüsenfunktion

Es wird davon ausgegangen, dass Deutschland kein endemisches Jodmangelgebiet mehr ist (KIGGS-Studie des Robert-Koch-Institutes 2003-2006, Völzke SHIP-Studie 2010).

Diese Studien zeigen allerdings, dass gewisse Bevölkerungsgruppen ausgenommen sind. Auf Grund der immer noch relativ hohen Hypothyreoserate in unserem Kollektiv muss man davon ausgehen, dass Frauen mit Kinderwunsch dazu gehören.

Darüber hinaus scheint eine Sterilitätsbehandlung die Manifestierung einer Schilddrüsenfunktionstörung zu begünstigen, wie das Beispiel unserer 77 Patientinnen unmittelbar vor der Schwangerschaft zeigt. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind unklar. Allerdings muss man feststellen, dass praktisch alle Patientinnen, die sich einer ovariellen Stimulationsbehandlung unterzogen, erfahrungsgemäß erhöhte Estradiolkonzentrationen aufwiesen.

Ein erhöhter Estradiolspiegel führt unter anderem zu einer Erhöhung des thyroxinbindenden Globulins (TBG), was konsequent zu einem Abfall der freien Schilddrüsenhormone führt.

Die aktive Jodaufnahme in die Schilddrüsenzellen erfolgt durch den Natrium-Jodid-Symporter. Östrogene hemmen die Expression des NIS. Das erklärt die geschlechtsspezifische Prävalenz der Struma bei Frauen.

Dass die tägliche Einnahme von Jod die Entwicklung einer Hypothyreose nicht vollständig verhindern kann, wird an dieser Stelle herausgestellt, auch wenn die Ursache ungeklärt bleibt. Ob hier ein Selenmangel verantwortlich gemacht werden kann, ist allenfalls zu vermuten.

Eine Sterilitätsbehandlung stellt erfahrungsgemäß eine hohe Stressbelastung dar, welche das Entstehen bzw. die Verschlechterung einer präexistenten Immunthyreopathie begünstigt. Solche Mechanismen sind in der Literatur allgemein anerkannt (Referenzen siehe Prof. Bohnet 2009).

Das Auftreten einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft wird unter 1% angegeben (Bohnet 1995). So ist es kein Wunder, dass wir lediglich einen Fall von funktioneller Hyperthyreose beobachteten. Durch den hohen HCG-Spiegel bei Mehrlingen kann es zu einer erhöhten Hyperthyreoserate kommen, was wir allerdings in unserem Kollektiv nicht beobachteten. Unsere Daten zeigen darüber hinaus, wie wichtig es gerade in der Schwangerschaft ist, eine Differentialdiagnostik bei einem supprimierenden TSH-Wert vorzunehmen. Durch die Bestimmung der peripheren Schilddrüsenhormone konnte in 5 Fällen (2,2%) eine Überfunktion ausgeschlossen bzw. eine Pseudohyperthyreose diagnostiziert werden, welche keiner Behandlung bedurfte.

In dieser Arbeit hatten wir uns unter anderem zum Ziel gesetzt, nach Konstellationen der Schilddrüsenparameter vor der Schwangerschaft zu suchen, welche eventuell einen Hinweis geben könnten, dass sich in der Schwangerschaft eine Hyper- bzw. eine Hypothyreose entwickelt. Solche Konstellationen konnten wir nicht eindeutig definieren. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die TSH-Konzentrationen vor der Schwangerschaft mit denen im I. Trimenon der Schwangerschaft signifikant korrelieren. Dennoch lässt eine einzelne individuelle TSH-Konzentration nicht darauf schließen, ob es in der Schwangerschaft zu einem TSH-Abfall bzw. zu einem TSH-Anstieg kommt (siehe auch Wolkenkurve).

Es ist seit langem gesichert, dass sich die Serumkonzentrationen von fT3 (Trijodthyronin) und fT4 (Thyroxin) in einem Äquilibrium befinden.

Das belegen auch unsere Daten: Serumspiegel von fT3 vor der Schwangerschaft korrelieren signifikant mit denen von fT4. Insofern ist es bemerkenswert, dass innerhalb der Schwangerschaft diese Korrelation nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Dejodasen sind selenabhängige Enzyme. Verschiedene neue Untersuchungen bestätigen, dass die Selenversorgung in Deutschland unzureichend ist. Insbesondere leiden viele Schwangere an einem Selenmangel. Bohnet (2006) und Negro-Mitarbeiter (2007) haben gezeigt, dass der Selenspiegel innerhalb der Schwangerschaft um 30-40% abfällt, wenn die Schwangeren keine adäquate Supplementierung erhalten. Insofern könnte es sein, dass ein solcher Mechanismus das Äquilibrium zwischen fT3 und fT4 stört, auch wenn die fT3-Werte vor und in der Schwangerschaft nicht signifikant unterschiedlich waren.

Die fT4-Serumkonzentration vor der Schwangerschaft korrelierte mit denen in der Schwangerschaft.

Ähnlich wie beim TSH lässt sich in Einzelfällen nicht voraussagen, ob der fT4-Spiegel in der Schwangerschaft abfällt, konstant bleibt oder ansteigt.

Aus diesem Grund ziehen wir für dieses klinische Vorgehen folgenden Schluss: Bei Frauen mit Kinderwunsch muss eine umfangreiche Schilddrüsendiagnostik obligat sein.

Eine vorbestehende Hypothyreose muss optimal eingestellt werden und den vermehrten Schilddrüsenhormonbedarf in der Schwangerschaft berücksichtigen. Eine Schilddrüsenhormonsubstitution scheint ab einem TSH-Wert von 2,5mU/ml notwendig.

4.3 Praktisches Vorgehen zur Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen beim Kinderwunsch und in der Schwangerschaft

Während der Sterilitätsbehandlung sollte in halbjährlichen Intervallen die Schilddrüsendiagnostik wiederholt werden, selbst wenn euthyreote Patientinnen eine konsequente Strumaprophylaxe mit Jod durchgeführt haben.

In unserem Kollektiv entwickelten immerhin ca. ein Viertel der erfolgreich Behandelten eine Störung der Schilddrüsenfunktion. Da der Schilddrüsenhormonbedarf im I. Trimenon bereits um 25 Prozent ansteigt und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft um weitere 25 Prozent, erscheint zumindest bei den Patientinnen, bei denen die Sterilitätsbehandlung eine notwendige Maßnahme war, eine erneute Untersuchung der Schilddrüsenfunktion notwendig.

Die Hypothyreosen, insbesondere die auf einer Immunthyreopathie basieren, gehen mit einer erhöhten Frequenz an Aborten einher.

Praktisches Vorgehen von Levothyroxin-Substitution in der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode (Bohnet 2009):

Bei klinischem Nachweis der Schwangerschaft meist in der ca. 6. Schwangerschaftswoche erfolgt eine sofortige Dosis-Erhöhung um 25 Prozent.

In der 16. Schwangerschaftswoche sollte eine Kontrolle von fT4 (und evtl.TSH) durchgeführt werden, und die Dosis ggf. um weitere 12,5 (-25)% erhöht werden.

In der 24. bzw. 32. Schwangerschaftswoche erfolgt eine weitere Kontrolle von fT4 und TSH und abhängig davon eine weitere Dosisanpassung um 12,5 (-25)%.

Die Dosis sollte so gewählt werden, dass der fT4 Wert im oberen Referenzbereich und der TSH Wert um 1mE/L liegen.

1 Woche post partum wird die Dosis um 25% reduziert. 7 Wochen später erfolgt, abhängig von den Laborergebnissen der Schilddrüsenparameter TSH und fT4 sowie ggf. anti-TPO-Antikörper, die weitere Therapieplanung.

Ab der 12. Schwangerschaftswoche sollte immer Jodid zusätzlich gegeben werden. Auch die Frauen mit einer Autoimmunthyreoiditis benötigen Jod für den Feten. Der Verlauf der Autoimmunthyreoiditis wird dadurch nicht beeinflusst (Gärtner 2009).

Darüber hinaus fordert Prof. Bohnet in Gyn. Depesche 2009/2010 die obligate Supplementierung von mindestens 100 µg Selen pro Tag.

5. Zusammenfassung

Innerhalb von 2 Jahren wurde bei 1000 aufeinanderfolgenden Sterilitätspatientinnen (Median 32 Jahre) die Schilddrüsendiagnostik zur Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches vor Beginn der Therapie durchgeführt. Es wurden folgende Laborwerte bestimmt: TSH, FT3, FT4 und TPO-AK. Nach Eintritt einer Schwangerschaft wurde im 1. Trimenon die Schilddrüsenfunktion erneut überprüft und mit den Ergebnissen vor der Schwangerschaft verglichen. Die Schilddrüsendiagnostik wurde halbjährlich wiederholt, wenn keine Schwangerschaft eingetreten war.

Insgesamt wurden von 1000 Kinderwunschpatientinnen in 2 Jahren bei 148 Frauen (14,8%) eine latente Hypothyreose, bei 68 Frauen (6,8%) eine manifeste Hypothyreose, bei 94 Frauen (9,4%) positive TPO-AK, bei 1 Frau (0,1%) eine manifeste Hyperthyreose und bei 5 Frauen (0,5%) eine Pseudohyperthyreose festgestellt. Damit ist die Frequenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Sterilitätspatientinnen mit 22,2% und die Inzidenz von Anti-TPO-Titer sehr hoch (9,4%).

Angesichts der Häufung von Schilddrüsenerkrankungen bei infertilen Frauen gehört die Abklärung der Schilddrüsenfunktion zu den diagnostischen Primärmaßnahmen. Durch die generelle Screeninguntersuchung wurden insgesamt 262 Neuerkrankungen der Schilddrüse entdeckt.

Eine Sterilitätstherapie begünstigt die Manifestierung einer Schilddrüsenfunktionsstörung. In unserem Patientenkollektiv entwickelten 66 Frauen Schilddrüsen-dysfunktion während der Behandlung.

Die tägliche Einnahme von Jod verhindert nicht vollständig die Entwicklung der Hypothyreose in der Schwangerschaft. Von 220 Frauen, die mit unauffälligen Schilddrüsenwerten schwanger geworden sind, bekamen im I. Trimenon 28 Frauen eine latente und 2 Frauen eine manifeste Hypothyreose.

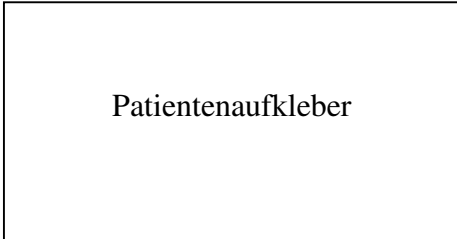
Bei einem supprimierenden TSH-Wert ist es zur Differenzialdiagnostik wichtig die peripheren Schilddrüsenhormone zu bestimmen um eine Hyperthyreose auszuschließen. 5 Frauen entwickelten im I. Trimenon eine HCG- bedingte Pseudohyperthyreose, die keiner Behandlung bedurfte.

Zusammenfassend erlauben wir uns, die Schlussfolgerung zu ziehen, dass wir durch unsere Daten erheblich dazu beitragen konnten, eine Vorgehensweise zu erarbeiten, wie und in welchen zeitlichen Intervallen (halbjährlich) die Schilddrüsenfunktion bei Sterilitätsbehandlungen und Schwangeren im I. Trimenon überprüft werden sollte.

6. Abkürzungsverzeichnis

HCG	humane Choriongonadotropin
TSH	thyroidstimulierendes Hormon
Anti-TPO	Antikörper gegen thyreodiale Peroxidase
TRH	Thyreotropin-releasing-Hormon
T4	Thyroxin
T3	Trijodthyronin
cAMP	cyclisches Aminomonophosphat
NIS	Natrium-Jodid-Symporte
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TBPA	Thyroxin-bindendes Präalbumin
MAK	mikrosomale Antikörper
AIT	Autoimmunthyreoiditis
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
IVF	in-Vitro-Fertilisation
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion

7. Patientenfragebogen



Ist bei Ihnen eine Schilddrüsenerkrankung bekannt?

ja nein

Falls ja, welche und seit wann?

Nehmen Sie Schilddrüsenhormone ein?

ja nein

Falls ja, welches, welche Dosierung und seit wann?

Haben Sie während der Schwangerschaft eine Jodprophylaxe durchgeführt?

ja nein

Falls ja, mit welchem Präparat und in welcher Dosierung?

Verwenden Sie Jodsalz in Ihrem Haushalt?

ja nein

Wie oft essen Sie in der Regel Seefisch?

- 1-2x pro Woche
- 3-4x pro Woche
- 1-2x pro Monat
- seltener oder nie

8. Literaturverzeichnis

1. Arbeitskreis Jodmangel (1996) Bessere Jodversorgung in der Schwangerschaft gefordert. *Jatros Gynäkologie* 12(3): 45
2. Arbeitskreis Jodmangel (1996) Jodmangelprophylaxe und Mutterschaftsrichtlinien. *Jatros Gynäkologie* 12(4): 26
3. Baha M. Arafan, M.D. (2001) Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *The New England journal of Medicine* N. 23 1743-1749
4. Ballabio M., Poshyachinda M., Ekins R. (1991) Pregnancy-induced changes in thyroid funktion: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 73: 824-831
5. Bals-Pratsch M., De Geyter Ch., Schober O., Schneider H. P. G., (1997) Inzidenz und Bedeutung der Schilddrüsenedysfunktion bei Sterilitätspatientinnen im Programm der Assistierten Fertilisation. *Geburtsh. U. Frauenheilk.* 57: 82-88
6. Bamberger C. M. (2005) Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Frauenheilkunde. *Klinische Endokrinologie für Frauenheilkunde* 3. Auflage Springer: 332-341
7. Bartalena L. (1990) Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocrine Reviews* 11: 47-64
8. Birken S., Kovalevskaya G., O`Connor J. (2001) Immunochemical measurement of early pregnancy isoforms of HCG: potential applications to fertility research, prenatal diagnosis and cancer. *Arc Med Res.* ; 32(6): 635-43
9. Bolz M., Ohde A., Briese V. (1996) Schilddrüsenerkrankungen in einem Risikopatientinnenkollektiv. *Gyn.* (1), 6-7
10. Bohnet H. G., Knuth U. A., Seeler M. J. et al (1992) Schilddrüsenkrankheiten in der Schwangerschaft und Stillperiode. In: Pfannenstiel, P. (Hrsg.): *Schilddrüse und Zeiten hormoneller Umstellung: Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium*: 54-58
11. Bohnet H. G. (1995) Schilddrüsenfunktionsstörungen. In: *Endokrinologie und Reproduktionsmedizin* 1: 244-264

12. Bohnet H. G., Knuth U.A., Seeler M. J. (1995) Thyroid gland dysfunctions and puerperium. Prevention, diagnosis and therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 55(11): M 134-6.
13. Bohnet H. G., Fiedler K., Leidenberger F. A. (1981) Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* Dec 5: 1278.
14. Bohnet H. G., Seeler M. J. (1992) Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen post partum. *Gynak. Praxis* 16: 265- 268.
15. Bohnet H. G., Narwark M., Ebert P, Peters N. (2004) Thyroid hormones and TPO- antibodies in the cord blood of newborns. Poster- Brighton. gxd : 1.
16. Bohnet H. G. (2009) Schilddrüsenbehandlung im Rahmen der Fertilitätstherapie. Ferring- Symposium: 31.
17. Bohnet H. G. (2009) Prevention and Therapy of Hypothyroidism in Patients Undergoing Fertility Treatment. *J Reproduktionsmedizin Endokrinologie* (6): 10-2.
18. Bork G., Napiontek U., Pfarr N., Müller- Forell W., Keilmann A., Pohlenz J. (2006) Angeborene Schwerhörigkeit und Struma: Pendred-Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* (46): 3108-3114).
19. Bühling K. J., Schaff J., Dudenhausen J. W. (2007) Schilddrüse und Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* (2): 120-126.
20. Bühling K. J., Reviewer: Bohnet H. G., Wuttich J. (2010) Schilddrüse und Schwangerschaft. *Gynäkologie, Geburtshilfe und Endokrinologische Endokrinologie* (1): 44-56.
21. Burrow G. N., Fischer D. A., Larsen P. R. (1994) Maternal and fetal Thyroid function. *N Engl J Med* 16: 1072- 1078
22. Casei, Brian M.; Dash , Jodi S.; Wells, C. Edward. (2004) Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics and Gynecology*: 1-6.
23. Dai G, Levy O, Carrasco N. (1996) Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. *Nature* 379: 458
24. Dashe, Jodi S. (2005) Thyroid- Stimulating Hormone in Singleton and Twin Pregnancy: Importance of Gestational Age- Specific Reference Ranges. *Obstetrics and Gynecology* (4): 753-757.

25. Delange F. (2007) Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutrition* (10): 1571-1580).
26. Derwahl K. M., Heufelder A. E. (2000) Endokrine Erkrankungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase
27. Dippelhofer A., Thamm M., Thierfelder W. KIGGS- Studie (2001- 2002). Robert Koch- Institute. *Gesundheitswesen* (64 Sonderheft): 595-598.
28. Derwahl K. M., Heufelder A.E. (2000). Endokrine Erkrankungen während der Schwangerschaft und Postpartalphase. 2. Rheinsberger Endokrinologie Gespräche, Berlin-Chemie Symposium: 21-72.
29. Eltom A., Eltom M., Elnagar B. At al (2000) Changes in iodine metabolism during late pregnancy and lactation: alongitudinal study among Sudanese women. *Eur j Clin Nutr* 54: 429- 433.
30. Fischer D. A. (1997) Fetal thyroid function: Diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obset Hynecol* 40 (1): 16-31
31. Fischer D. A., Nelson J. C., Carlton E. I. et al (2000) Maturation of human hypothalamic- pituitari- thyroid function and control. *Thyroid* 10: 229-234.
32. Frances A. W., and Farley C. L. (2006) *Clinical Controversies in Screening Women for Thyroid Disorders During Pregnancy*. Volume 51 (3): 152-158.
33. Frank-Raue K. (2002) Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Gyn.* (7): 138- 144.
34. Furlanetto TW., Nguyen LQ., Jameson JL. (1999) Östradiol erhöht die Proliferation und down- reguliert die Natrium/ Jodid Symporter Gen in FRTL-5- Zellen. *Endokrinologie* (12): 5705-11
35. Gärtner R. (2000) Gibt es Risiken der Jodmangelprophylaxe? Sonderdruck aus *Ernährungs-Umschau* (3): 86-91.
36. Gärtner R. (2002) Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Internist* (43): 635-653.
37. Gärtner R. (2009) Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft. *Dtsch Med. Wochenschr.* 134: 83-86
38. Gärtner R., Gasnier B., Dietrich JW., Angstwurm M. (2002) Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxide antibodies concentrations. *J Clin. Endocrinol. Metab.* (4) : 1-5

39. De Geyter C., Staub J. J. (2000) Die Rolle von Schilddrüsenerkrankungen in der weiblichen Fertilität. *Reproduktionsmedizin* (6): 384-389
40. Glinoe D., Nayer P., Robyn C. et al (1993) Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alfa and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J. Endocrinol Invest* (16): 881
41. Glinoe D. (1997) The Regulation of Thyroid Funktion in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocrine Reviews*, Vol.18. N3: 404-433.
42. Glinoe D. (1997) Maternal und fetal impact of chronic jodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 40(1): 102-116
43. Glinoe D. (2001) Potential Consequences of Maternal Hypothyroidism on the Offspring: Evidence and Implications. *Hormone Research* (55): 109-114.
44. Gregory A., Brent M. D. (2008) Graves Disease. *New England Journal of Medicine* 358: 2594-605.
45. Grün J. P., Meuris S., De Nayer Ph., Glinoe D. (1997) Die Rolle der thyrotrophic humanem Chorion- Gonadotropin (HCG) in den frühen Stadien der Twin (versus single) Schwangerschaften. *Klinische Endokrinologie* (6): 719-725
46. Grußendorf M., Grußendorf M. (2001) Morbus Basedow in der Schwangerschaft. *Die Medizinische Welt* (3): 27-28.
47. Haddow JE., McClain MR, Lambert- Messerlian G et al. (2008) Variability in thyroid- stimulating hormone suppression by human chronic gonadotropin during early pregnancy. *J. Clin. Endokrinol. Metab.* (9): 3305-6.
48. Hampel R., Klinke H., Glass Ä. (1998) Selenstatus und Strumaendemie in Deutschland. *Vitaminspur* (13): 82-86.
49. Hampel R., Kühlberg Th., Zöllner H. et al. (1995) Thema: Jodversorgung. Jodmangel in Deutschland- ein "Dauerbrenner". *Der Kassenarzt, Deutsches Ärztemagazin* (29-30): 33-35
50. *Harrisons* (2005) Schilddrüsenerkrankungen. *Innere Medizin, Band 2:* 2264- 2289
51. Hehrmann R. (1997) Schilddrüsenerkrankungen während und nach der Schwangerschaft. 15 *Wiesbadener Schilddrüsengespräch, Merk KGaA*

52. Heufelder A. E. (1995). Thyreoiditiden. Münchener Medizinische Wochenschrift 39: 615-621.
53. James E., Haddow M.D., Glenn E. et al. (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. The New England Journal of Medicine (8): 549-555.
54. Janßen O. E., Lahner H. (2004) Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse: Einfluss auf Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Europäisches Schilddrüsensymposium .Glandula: 28-30
55. Janßen O. E., Quadbeck B. (2004) Neuer Normbereich für TSH bei der Beurteilung primärer Störungen der Schilddrüsenfunktion. Glandula: 31-33.
56. Janßen O.E. (2010) Wie gestörte Schilddrüsen Kinderwünsche stören. EXTRA gyn. (1): 8-10.
57. Jordan V., Grebe RR, Ford HC., et al. (1999). Acidic isoforms of chorionic gonadotropin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. Clin. Endocrinol. (Oxf). 50(5): 619-27.
58. Juan C., Galofre and Terry F. Davies (2009) Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy: A Review. Journal of Womens Health (11): 1847-1856.
59. Karger S., Führer- Sakel D. (2009) Schilddrüsenerkrankungen und Schwangerschaft. Medizinische Klinik (6): 450-456.
60. Kilby M. D., Verhaeg J., Gittoes N. et al. (1998) Circulating Thyroid Hormone Concentrations and Placental Thyroid Hormone Receptor Expression in Normal Human Pregnancy and Pregnancy Complicated by Intrauterine Growth Restriction (IUGR). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (83): 2964- 2971.
61. Kirchner W., Friese K., Scheffler A. et al. (2005) Ernährungsfragen unter besonderer Berücksichtigung von Schwangerschaft und Kinderwunsch. Gynäkologie (38): 451-463.
62. Köhrle J., Schmutzler C. (1998) Wie kommt Jod in die Schilddrüse? Neues zum Natrium- Jodid- Symporter (NIS). Internist (39): 560-565.

63. Kurioka. H., Takahashi K., Miyazaki K. (2005) Maternal Thyroid Funktion during Pregnancy and Puerperal Period. *Endocrine Journal* (52): 587-591.
64. Lambert- Messerlian G., McClain M., Haddow J.E. et al. (2008) First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women : a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (199): 62.e1- 62.e6.
65. Lange de Peter, Lanni Antonia et al. (2001) Uncoupling Protein-3 ist eine molekulare Determinante für die Regulation der Stoffwechselrate im Ruhezustand von Schilddrüsenhormon. *Endokrinologie* (Vol. 142, Nr. 8): 3414-3420.
66. Lauberg P., Andersen S., Bjarnadóttir. Et al. (2007) Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants- complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutrition*: 10 (12A): 1547-1551.
67. Lauberg P., Bournaud C., Karmisholt J. et al. (2009) Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *European Journal of Endocrinology* (160): 1-8.
68. Leinmüller R. 2003) Hormongabe schon bei Euthyreose erwägen. *Deutsches Ärzteblatt* (Heft 30): 2028.
69. Ludwig M., Schulte H. M. (2005) Schilddrüse bei unerfülltem Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und Stillzeit. *Gynäkologische Endokrinologie* (1): 45-52.
70. Martens G., Rath W. (1998) *Geburtshilfe und Perinatalogie*, Band 2: 299- 302.
71. McClain M., Lambert- Messerlian G., Haddow J. E. et al. (2008) Sequential first and second- trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism : a FaSTER trial study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (199): 129e1- 129 e6).
72. Meng W., Scriba P. (2002) Jodversorgung in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* (39): A-2560- 2564.
73. Meng W. (1999) *Die Krankheiten der Schilddrüse*. Urban und Fischer.
74. Mestman JH. (1999) Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* (11): 167-75.

75. G. Morreale de Escobar, Ares S., Berbel. P. Et al. (2008) The Changing Role of Maternal Thyroid Hormone in Fetal Brain Development. Seminars in Perinatology. Elsevier Inc. All rights reserved (10): 380- 386.
76. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. (2010) Increased Pregnancy Loss Rate in Thyroid Antibody Negative women with TSH Levels between 2, 5 and 5,0 in the First Trimestre of Pregnancy. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism: 10. 1210/ 2010-0340.
77. Negro R, Formoso G, Pezzarossa A. et al. (2006) Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J. Clin. Endocrinol. Metab. (91): 2587-91.
78. Negro R., Greco G., Manieri T. et al. (2007) The influence of selenium supplementation on post partum thyroid status in women with thyroid peroxidase antibodies. J. Endocrinol. Metab. (92): 1263-68
79. Obergon. J., Calvo R. M., Escobar del Rey F. Et al. (2007) Ontogenesis of Thyroid Funktion and Interactions with Maternal Funktion. Endocr. Dev. Basel (10): 86-98.
80. Pfannenstiel P. et al. (1999) Schilddrüsen- Krankheiten Diagnose und Therapie. Berlin Henning: 23-32, 311-322.
81. Pearce E., Braverman L. E. (2009) Environmental pollutants and the thyroid. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism (23): 801-813.
82. Pearce E., Oken E., Gillman MW et al. (2008) Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. Endocr. Pract (14): 33-9.
83. Ponto K. A., Matheis N., Kahaly G. J. (2010) Diagnostik und Differenzialtherapie der Hyperthyreose. Med. Welt (1): 20-31.
84. Poppe K., Velkeniers B., Glinoeer D. (2008) The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism (7): 394-405.
85. Prummel M., Wiersinga W. M. (2004) Thyroid autoimmunity and miscarriage. European Journal of Endocrinology (150): 751-755.
86. Quadbeck B. (2009) Ferring- Symposium: 29

87. Quadbeck B. (2009) Autoimmunität der Schilddrüse und Bedeutung bei Kinderwunsch und der Schwangerschaft. J. Reproduktionsmedizin Endokrinologie (6): 29-31.
88. SHIP- Studie (2010) Schilddrüsen- Funktionstests bei Patienten, die Schilddrüsenmedikamente in Deutschland: Ergebnisse der bevölkerungsbezogenen Studie des Health in Pomerania.
89. Scoccia B., Fierro P., Ressler I. B., Winston N. (2008) Impact of controlled hypothyroidism on in vitro fertilization pregnancy rates. Fertility and Sterility (90): 5223
90. Schott M., Scherbaum W. A. (2006) Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Deutsches Ärzteblatt (45): A 3023- A 3032.
91. Speer R., Dudenhausen J. W. (2009) Endokrinopathien als Ursachen habitueller Aborte. Gynäkologie (42): 31-34.
92. Spitzweg et al. (2000). Thyreoid iodine transport. Thyroid (10): 321
93. Stenman U-H., Titinen A., Alfthan H. Et al. (2006) The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. Human Reproduction and Embriologie (6): 769-784.
94. Tahboub R., Arafah B. M. et al. (2009) Sex steroids and the thyroid Best Practice and Reserch Clinical Endocrinology and Metabolism (23): 769- 780.
95. Torremante P. (2004) Die Entwicklung des fetalen Gehirns in Abhängigkeit von der mütterlichen Schilddrüsenfunktion. Gyn. (9): 270-281.
96. Urall W. (2003) Die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion im Rahmen der Sterilitätsbehandlung. Acta Medica (4): 105-106.
97. Yamazaki K., Sato K., Shizume K. et al. (1995). Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. J. Endokrinol. Metab.80 (2): 473-9.
98. Yoshimura M., Hershman JM. (1995) Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. Thyroid (5): 425-34.
99. Zetting G., Buchinger W. (2009) Schilddrüse und Schwangerschaft. Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 2 (1): 12-16.

Addendum

100. Stricker, R., Echenard, M., Eberhart, R. et al. (2007) Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific intervals. *European Journal of Endocrinology* (157): 509-514.
101. Yan, Yu-Qin (2011) Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clinical Endocrinology* (74): 262-269.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. H. G. Bohnet für die freundschaftliche Aufnahme bei meinem Berufseinstieg in Deutschland, für die langjährige Ausbildung sowie für die geduldige und intensive Unterstützung bei meiner Doktorarbeit bedanken.

Ich danke all meinen Kollegen und Kolleginnen, die mich bei der Arbeit unterstützt haben sowie den Arzthelferinnen aus unserer Praxis, die das Blut bei den Patientinnen abgenommen und per Post an BKS verschickt haben.

Ich danke unserer Sekretärin, die mir beim Schreiben und der Computerarbeit geholfen hat.

Ich möchte den Mitarbeitern der Praxis BKS in Hamburg danken, die den Versand der Proben ermöglicht haben und die Bestimmung der Parameter im Labor durchgeführt haben.

Ich danke den Statistikern, die mich bei der Erlangung der Ergebnisse tatkräftig unterstützt haben.

Ich danke auch den Patientinnen, die an der Studie vertrauensvoll teilgenommen haben.

Ich möchte mich auch ganz besonders bei meinen Eltern und meinem Sohn bedanken, die mich jederzeit in meinem beruflichen und privaten Leben unterstützt haben.

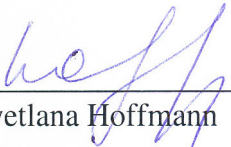
10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.



Svetlana Hoffmann