

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum für Radiologie
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Frank Grünwald

**β -HCG-induzierte Hyperthyreose in der Schwangerschaft –
Vermeidung von Fehlinterpretationen im Rahmen von
Vorsorgeuntersuchungen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lisa Konstanze Giller

aus Köln

Frankfurt am Main, 2015

Dekan/in:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent/in:	Priv.-Doz. Dr. Thomas Rink
Korreferent/in:	Prof. Dr. Thomas Vogl
Tag der mündlichen Prüfung:	25.04.2017

für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen	1
1.1	Anatomie und Physiologie der Schilddrüse	1
1.2	Schilddrüse und Schwangerschaft	2
1.3	Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft	4
1.3.1	Hyperthyreosen in der Schwangerschaft	4
1.3.1.1	β-HCG induzierte Hyperthyreose	5
1.3.1.2	Morbus Basedow	5
1.3.1.3	Hyperemesis gravidarum	6
1.3.2	Hypothyreosen in der Schwangerschaft	6
1.4	Therapieoptionen von Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Schwangerschaft	6
1.4.1	Therapieoptionen der Hyperthyreose während der Schwangerschaft	7
1.4.2	Therapieoptionen der Hypothyreose während der Schwangerschaft	7
1.5	Vorsorgeuntersuchungen in der Gravidität	8
1.6	Jodsubstitution während der Schwangerschaft	8
2	Zielsetzung	10
3	Kollektiv und Methoden	11
3.1	Kollektiv	11
3.2	TSH-Bestimmung	12
3.3	Statistische Auswertung	13
4	Ergebnisse	14
4.1	Altersverteilung	14
4.2	Zeitpunkt der Vorstellung	15
4.3	Jodprophylaxe	17
4.4	Stoffwechsellage bezogen auf das TSH	18
4.5	Korrelation TSH-Wert und Schwangerschaftswoche	20
4.6	Korrelation TSH-Wert und Trimenon	22
4.7	Korrelation TSH-Wert und Jodprophylaxe	23
4.8	TSH-Wert innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen	24

4.9	Korrelation TSH-Wert und Schwangerschaftswoche innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen	25
4.10	Korrelation TSH-Wert und Jodprophylaxe innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen	28
4.11	Korrelation TSH-Wert und Alter innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen	30
4.12	Logarithmische Transformation der mittleren TSH-Werte	31
4.13	Referenzwerte in Anhängigkeit des Trimenon	33
5	Diskussion	34
6	Fazit	41
7	Zusammenfassung	44
7.1	Summary	45
8	Danksagung	46
9	Literaturverzeichnis	47
10	Lebenslauf	52
11	Schriftliche Erklärung	53

1 Grundlagen

1.1 Anatomie und Physiologie der Schilddrüse

Als endokrines Organ ist die Glandula thyroidea vor der Trachea auf Höhe des Larynx lokalisiert. Die Schilddrüse besteht aus einem rechten und einem linken Schilddrüsenlappen, die jeweils 3-4 cm hoch, 1-2 cm dick und über den Isthmus miteinander verbunden sind. Das Organ wird von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt und ist physiologischerweise bei Frauen maximal 18, bei Männern maximal 25 ml groß. Mikroskopisch ist die Schilddrüse durch Bindegewebe in Läppchen unterteilt, die aus Follikeln bestehen. In den Follikeln sind die inaktiven Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 an ein Glykoprotein gebunden und werden als Kolloid bezeichnet. Das Kolloid wird von den Thyreozyten polygonal begrenzt. Zwischen den Follikeln finden sich Calcitonin produzierende C-Zellen oder parafollikuläre Zellen. Embryologisch entsteht die Schilddrüse um den 24. Tag aus dem Epithel des Mundbodens (1). Ab der 10. Schwangerschaftswoche beginnt die fetale Schilddrüse Jod aufzunehmen und Schilddrüsenhormone zu bilden und freizusetzen (2, 3). Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) sind jodierte Thyrosinderivate. Die Synthese erfolgt in den Follikeln, das Jod stammt aus dem Blut (4). T_3 und T_4 werden an Thyreoglobulin gebunden und bei Bedarf in das Blut freigesetzt, wo der größte Teil der Hormone an Plasmaproteine, wie zum Beispiel an das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) und thyroxinbindende Globulin (TBG), gekoppelt wird. Diese Bindung erfolgt während der Schwangerschaft in höherem Ausmaß, da mehr thyroxinbindendes Globulin vorhanden ist. Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone unterliegen einem Regelkreis des hypothalamisch-hypophysären Systems. Der Hypothalamus produziert das Thyreoliberin (entsprechend dem Thyreotropin releasing hormone -TRH-). An der Hypophyse wird hierauf das Thyreotropin, Thyreoidea stimulierende Hormon (TSH) sezerniert. Dies bewirkt, dass die Schilddrüse T_3 und T_4 freisetzt. Gleichzeitig existiert ein negativer Feedbackmechanismus, bei dem das TSH die weitere Ausschüttung von TRH hemmt sowie ebenfalls hohe Spiegel von T_3 die Ausschüttung von TSH in der Hypophyse beeinflussen und somit für stabile Konzentrationen von T_3 und T_4 im Blut sorgen.

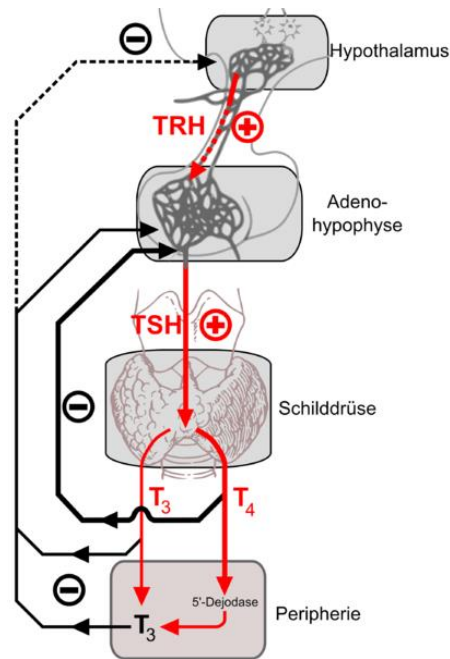


Abbildung 1: Der Regelkreis der Schilddrüsenhormone, nach Klinke/Silbernagl: Lehrbuch der Physiologie S. 482

Beeinflusst wird dieser Regelkreis, insbesondere die Sekretion von TSH, durch Glukokortikoide und Somatostatin, die das TSH hemmen und durch Noradrenalin und Östrogene, wodurch die TSH-Konzentration erhöht wird (4).

1.2 Schilddrüse und Schwangerschaft

Im Rahmen der Schwangerschaft verändert sich die Morphologie und Physiologie der Schilddrüse erheblich:

Die erhöhte Östrogenkonzentration bewirkt eine vermehrte Bildung von thyroxinbindendem Globulin über eine Hemmung des Abbaus in der Leber. Aufgrund der Bindung von 99% des Thyroxins und Trijodthyronins an thyroxinbindendes Globulin nimmt die Konzentration von Gesamtthyroxin (T₄) und Gesamtrijodthyronin (T₃) auf das Doppelte zu (5). Prinzipiell sollen die Konzentrationen von freiem T₃ und freiem T₄ davon unabhängig sein (6).

Im zweiten und dritten Trimenon werden aus der Plazenta Dejodinasen freigesetzt. Hierdurch wird T₄ umgewandelt und in ein biologisch inaktives reverses T₃ überführt (7).

Das β -HCG (Humanes Choriongonadotropin) ist ein Peptidhormon, das aus einer Alpha- und einer Beta-Untereinheit zusammengesetzt ist und in der

mütterlichen Plazenta gebildet wird. Die Hypophyse und der männliche Hoden sind als Ursprungsorte weniger von Bedeutung.

Seinen Wirkungsort hat das β -HCG an der Schleimhaut des Uterus in der Schwangerschaft. Es sorgt für das Fortbestehen des hochaufgebauten Endometriums und ist somit für den Erhalt der Schwangerschaft von Bedeutung.

Zu Beginn einer Gravidität steigt die Konzentration des Gesamt- β -HCG innerhalb des ersten Schwangerschaftsdrittels zügig an und fällt danach allmählich ab. In den ersten beiden Schwangerschaftswochen besteht die höchste Verdopplungszeit des β -HCG-Spiegels (2 Tage). Diese Verdopplungszeit verlängert sich dann im Laufe der fortschreitenden Schwangerschaft, und der β -HCG-Spiegel beginnt im zweiten Trimenon abzufallen. Nach der Geburt normalisieren sich die β -HCG-Werte innerhalb von 11-17 Tagen auf nicht mehr nachweisbare Werte.

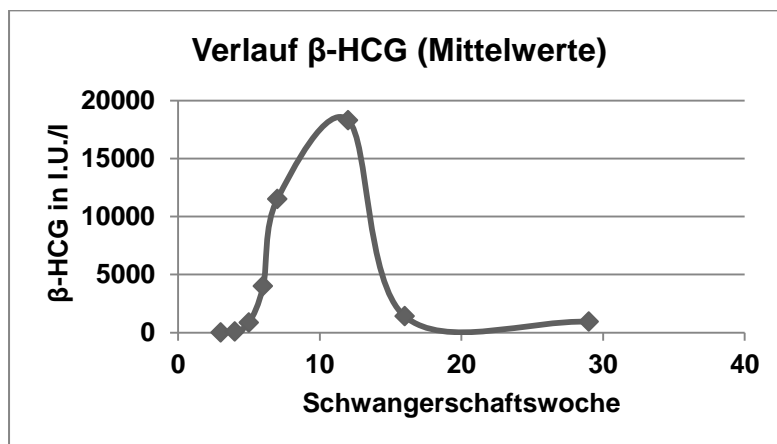


Abbildung 2: β -HCG Verlauf während der Schwangerschaft nach Pittawy (8)

Die β -HCG-Bestimmung ist Bestandteil des zwischen der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche durchgeführten Triple Tests, der auf mögliche Missbildungen hinweisen soll. Hier werden außerdem das AFP (alpha-Fetoprotein) und Östriol gemessen.

Erhöhte Werte finden sich bei Mehrlingsschwangerschaften, sind aber auch mit dem Auftreten einer Trisomie 21 assoziiert und gehen mit einem erhöhten Risiko einer Präeklampsie und Eklampsie einher.

Verminderte Werte finden sich bei extrauteriner Gravidität und stellen einen möglichen Auslöser von Frühaborten dar.

Das β -HCG hat eine dem TSH ähnelnde Wirkung an der Schilddrüse, da beide Moleküle eine identische Alpha-Untereinheit besitzen (9) und bewirkt bei erhöhtem Vorkommen eine verstärkte Bildung und Sekretion der Schilddrüsenhormone.

1.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft

Bei einer Dysregulation von hormonellen Systemen ist es stets bedeutend zu bestimmen, auf welcher Höhe des hormonellen Regelkreis die Störung zu finden ist.

Hypothalamische und hypophysäre Erkrankungen, die mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung einhergehen, haben in der Schwangerschaft eine untergeordnete Bedeutung.

Neben den Erkrankungen des peripheren Organes (autoimmunologischer, entzündlicher oder degenerativer Genese) sind hier die veränderten Konzentrationen und Wechselwirkungen von Hormonen im Rahmen der physiologischen Umstellungen in der Schwangerschaft, insbesondere jedoch die TSH-ähnliche Wirkung des β -HCG, erheblich.

1.3.1 Hyperthyreosen in der Schwangerschaft

Hyperthyreosen treten in 0,2% der Schwangerschaften auf (10) und sind ein nachgewiesener Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Aborte und Frühgeburtslichkeit. In der Literatur wird ein Risiko von bis zu 6% für Missbildungen bei florider Hyperthyreose der Mutter angegeben (9). Andererseits ist eine Medikation der Mutter mit Thyreostatika problematisch, da diese plazental übertragen werden und auf den Fetus wirken können. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko des Kindes, insbesondere negative Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung, sind beobachtet worden. Dies gilt auch während der Stillzeit, da Thyreostatika ebenfalls in die Muttermilch übertreten können (11).

1.3.1.1 β -HCG-induzierte Hyperthyreose

β -HCG wird eine ähnliche Wirkung wie TSH bescheinigt (12), es stimuliert durch das Vorhandensein einer identischen Alpha-Untereinheit im molekularen Aufbau die Thyreozyten und hemmt dadurch die Freisetzung des TSH. Dieser Effekt zeigt sich im Rahmen des physiologischen β -HCG-Anstiegs während der zweiten Hälfte des ersten Trimenon in einem Abfall des TSH (13). Es zeigt sich zumeist eine subklinische Hyperthyreose mit einem Abfall des TSH, das sich innerhalb von Wochen jedoch normalisiert (14).

Diese schwangerschaftsinduzierte Hyperthyreose wird in Nicht-Jodmangelgebieten mit einem Auftreten von 2-3% der Schwangerschaften angegeben (9).

1.3.1.2 Morbus Basedow

Differentialdiagnostisch muss bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellage in der Schwangerschaft stets auch ein Morbus Basedow in Betracht gezogen werden. Der Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, die mit der Produktion von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) einhergeht und dadurch eine hyperthyreote Stoffwechsellage unterhält.

TRAK sind frei plazentagängig und können die Schilddrüse des Fetus stimulieren und bei ihm eine Hyperthyreose auslösen. Dadurch ist ein Morbus Basedow in der Schwangerschaft ein ernst zu nehmendes Problem, das einer frühzeitigen Diagnose und engmaschigen neonatologischen Überwachung und die Schwangerschaft berücksichtigenden Therapie bedarf.

Eine Antikörperbestimmung im Rahmen einer Schwangerschaft wird insbesondere für Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen, wie autoimmunologischer Diabetes mellitus Typ 1 oder familiärer Belastung, angeraten.

Bei einer Hyperthyreose durch einen Morbus Basedow in der Schwangerschaft wird meist eine Entspannung der hyperthyreoten Situation ab dem zweiten Drittel der Schwangerschaft beobachtet (9). Dieses Phänomen wird durch eine gewisse immunmodulierende und -supprimierende Wirkung erklärt, die auch mit einem vorübergehenden Rückgang der TRAK-Konzentration einhergeht.

1.3.1.3 Hyperemesis gravidarum

Die häufigste Gestose in der Schwangerschaft, das gesteigerte Schwangerschaftserbrechen (Hyperemesis gravidarum), tritt in der Regel im ersten Trimenon zwischen der 6. und 16. Schwangerschaftswoche auf. Oft liegt zusätzlich ein Ptyalismus gravidarum, eine erhöhte Speichelproduktion, bis zu 1000 ml/Tag vor. Diese metabolische Änderung wird ebenfalls auf den hohen Spiegel des β -HCG zurückgeführt (15).

Bis zu 60% der betroffenen Patientinnen zeigen laborchemisch ein erhöhtes freies T₄. Ein erhöhtes freies T₃ kann nur bei etwa 12% der Schwangeren mit Hyperemesis gravidarum nachgewiesen werden (16).

Pathogenetisch entspricht dieses Phänomen bezüglich seiner Auswirkungen auf die Schilddrüse denen der β -HCG-induzierten Hypertyreose.

1.3.2 Hypothyreosen in der Schwangerschaft

Hypothyreosen treten in 0,14 bis 0,3% der Schwangerschaften auf (17) und gehen nachgewiesenermaßen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für kindliche Fehlentwicklungen einher. Betroffen ist insbesondere das Nervensystem neben Missbildungen und Untergewicht durch Wachstumsverzögerung (18). Zudem zeigt sich eine deutlich erhöhte Rate für Fehlgeburten und Präeklampsie, auch bei lediglich latenten Hypothyreosen (19, 20).

Daher sollten sowohl manifeste als auch latente hypothyreote Schilddrüsenzustände der Mutter mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden (9).

1.4 Therapieoptionen während der Schwangerschaft

Die Auswirkungen sämtlicher Eingriffe in den Schilddrüsenhormonhaushalt der Mutter auf die Entwicklung des Feten sind nur indirekt, über sonographische Kontrolle der Morphologie und Größe des Kindes und seines Entwicklungsfortschrittes zu verfolgen.

Prinzipiell stehen hormonsubstituierende und thyreostatische medikamentöse Präparate zur Verfügung. Eine Radiojodtherapie ist dagegen in der Schwangerschaft kontraindiziert wie auch eine diagnostische

Schilddrüsenszintigraphie. Eine operative Sanierung während der Gravidität ist nur in begründeten Einzelfällen zu vertreten.

1.4.1 Therapieoptionen der Hyperthyreose während der Schwangerschaft

Die bekannten Thyreostatika sind allesamt plazentagängig (21) und verändern die Schilddrüsenfunktion der Mutter wie des Kindes. Zudem treten Missbildungen, wie Choanalatresie oder hypoplastische Brustwarzen und geistige Retardierungen auf, insbesondere bei hochdosierter Therapie mit Thiamazol (11). Daher sollte eine thyreostatische Therapie nur nach sorgfältiger Abwägung und in möglichst niedriger Dosierung durchgeführt werden.

Als Zielwerte werden für fT_3 und fT_4 der obere Referenzbereich oder leichtgradig oberhalb des Referenzbereiches liegende Konzentrationen angestrebt. Das TSH sollte weiterhin supprimiert sein (9).

Eine operative Sanierung kann unter Berücksichtigung sämtlicher Risiken in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. Hier sollte das zweite Trimenon als Zeitpunkt angestrebt werden, da in dieser Phase die wenigsten Komplikationen zu erwarten sind (11).

Eine klare Kontraindikation besteht für eine Radiojodtherapie für die Dauer der gesamten Schwangerschaft. Sechs Monate präkonzeptionell ist die Radiojodtherapie ebenfalls zu vermeiden, wenngleich diesbezüglich keine eindeutige Datenlage existiert. Die diagnostische Schilddrüsenszintigraphie ist zwar unmittelbar präkonzeptionell möglich, jedoch nicht während der Schwangerschaft. In der Stillzeit kann eine Szintigraphie bei Verwerfen der Muttermilch durchgeführt werden.

1.4.2 Therapieoptionen der Hypothyreose während der Schwangerschaft

Aufgrund der mannigfaltigen fruchtschädigenden Auswirkungen der maternalen Schilddrüsenunterfunktion sollten sowohl manifeste als auch latente hypothyreote Schilddrüsenzustände der Mutter mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden (9).

Als Wirkstoff wird Levothyroxin empfohlen, um den TSH-Wert in den unteren Normbereich zu senken.

Bei fortschreitender Gravidität muss bezüglich der Dosierung ein steigender Levothyroxinbedarf berücksichtigt werden. Eine engmaschige Kontrolle der Schilddrüsenwerte ist anzuraten.

Einigkeit besteht, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage der Mutter das Kind weitaus mehr gefährdet als eine latente Hyperthyreose, die bei der Mutter aufgrund geringer Symptomatik keine Therapie erforderlich macht (11).

1.5 Vorsorgeuntersuchungen in der Gravidität

In Deutschland werden die von den Krankenkassen übernommenen Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft und nach der Entbindung in den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen („Mutterschafts-Richtlinien“) geregelt (22).

Diese empfehlen diverse serologische Nachweise sowie bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf drei Ultraschallscreenings im M-Mode-Verfahren. Diese sollen im Zeitraum der 9. bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche (1. Screening), von Beginn der 19. bis zum Ende der 22. Schwangerschaftswoche (2. Screening) und von Beginn der 29. bis zum Ende der 32. Schwangerschaftswoche (3. Screening) durchgeführt werden. Eine regelhafte Bestimmung der Schilddrüsenwerte in der Gravidität ist in Deutschland nicht vorgesehen (22). Bei bekannten Autoimmun- oder Schilddrüsenerkrankungen sollte bereits präkonzeptionell eine entsprechende Diagnostik erfolgen.

Ein TSH-Screening bis zur 12. Woche ist in Österreich in den Leitlinien etabliert (11), während die Clinical Guideline der Endocrine Society dies nur für Risikogruppen, wie Patientinnen mit Struma, Zustand nach Operation, familiärer Anamnese, Diabetes, Zustand nach Abort, bekannten Schilddrüsenantikörpern oder Zustand nach Bestrahlungen im Halsbereich, empfehlen (23).

1.6 Jodsubstitution während der Schwangerschaft

In der Gravidität nimmt der alimentäre Jodmangel zu, klinisch zeigen sich vermehrt Patienten mit einer Jodmangelstruma (9).

In mehreren Studien wird ein erhöhter Bedarf an Jod durch einen größeren Jodverlust über die Niere bei partial erhöhter glomerulärer Filtrationsrate (24, 25) und durch Verlust von Jod an den Fötus (26) erklärt.

Im ersten Trimenon in der 10. bis 12. Schwangerschaftswoche findet außerdem ein maternaler Transfer von T₄ über die Nabelschnur zum Kind statt (27). Auch dieser Übergang geht zu Lasten der mütterlichen Jodspeicher.

In der Literatur findet sich eine Empfehlung von 200 - 300 µg Jod/d für die Dauer der gesamten Schwangerschaft und die Stillzeit (28) für Länder mit mittelgradigem Jodmangel (29).

Die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) rät zu einer Jodzufuhr von 200 µg Jod pro Tag für Erwachsene und 230 µg Jod pro Tag für Schwangere und Stillende (30). Das amerikanische United States Institute of Medicine fordert eine Zufuhr von 220 µg Jod pro Tag.

Der Jodmangel wird von der WHO in 3 Schweregrade eingeteilt:

Jodmangelschweregrad nach WHO	Jodurie µg/dl Urin (WHO 1996)
Kein Mangel	> 10
Grad I mild	5 – 10
Grad II mäßig	2 – 5
Grad III schwer	< 2

Abbildung 3: Jodmangelschweregrade nach WHO (28)

Bei einem Jodmangel Grad III besteht eine verminderte T₃- und T₄-Konzentration. Die Auswirkungen auf das Kind, klinisch im Vollbild als Kretinismus bezeichnet, können eine irreversible Intelligenzeinschränkung, ein vermindertes Längenwachstum und eine Schwerhörigkeit (4) sein. Die Sensibilität gegenüber einer Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen ist im ersten und zweiten Trimenon besonders hoch (31).

Eine Jodprophylaxe wird in Höhe von 100 – 150 µg Jod/d (32) oder gar 200 µg Jod/d (33) für die gesamte Dauer der Schwangerschaft und Stillzeit angeraten.

2 Zielsetzung

Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels stellen insbesondere bei jungen schwangeren Frauen eine klinische Herausforderung dar, weil bei zu später Diagnostik oder falscher therapeutischer Entscheidung die Frucht gefährdet wird. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Problematik einer thyreostatischen Therapie umso schwieriger, weil sich in diesem sensiblen Bereich die Diagnostik durch die Interaktion mit dem β -HCG erschwert. Um eine Schädigung des Feten zu vermeiden, sollten Kriterien definiert werden, aufgrund derer der behandelnde Arzt zwischen einer behandlungsbedürftigen Funktionsstörung einerseits und der hormonellen Interaktion andererseits unterscheiden kann. Klärungsbedürftig ist auch, ob die von den Fachgesellschaften empfohlenen Jod-Substitutionen einen Einfluss auf die vom Praktiker bestimmten TSH-Spiegel sowie die hormonelle Interaktion zwischen β -HCG und TSH in der Schwangerschaft haben.

Die vorliegende Arbeit soll anhand eines großen unselektionierten Kollektivs einerseits die hormonellen Schwankungen des TSH während der Schwangerschaft klären und andererseits überprüfen, ob eine Jod-Substitution hierauf einen relevanten Einfluss hat, um dem Kliniker eine Option an die Hand zu geben, wann eine behandlungsbedürftige Schilddrüsenerkrankung vorliegt oder wann er noch auf die möglicherweise fruchtschädigenden thyreostatischen Medikamente verzichten kann. Weitergehend scheint der Zeitpunkt der Screening-Untersuchung von besonderer Bedeutung zu sein, da sich gerade im ersten Trimenon Interaktionen zwischen dem β -HCG und dem TSH ergeben, die dem behandelnden Arzt die Wertung des basalen TSH erschweren und leicht zur falschen Diagnose einer hyperthyreoten Stoffwechsellage führen. Dies hätte aber, wie oben angeführt, fatale Konsequenzen für die Frucht bei fälschlicherweise eingeleiteter thyreostatischer Therapie. Andererseits kann der Abfall des TSH dazu führen, dass eine Hypothyreose kaschiert wird und somit eine entsprechende Behandlung unterbleibt.

Abschliessend wäre die Definition valider, schwangerschaftsbezogener Referenzwerte für das als Screening bestimmte basale TSH wünschenswert, anhand derer entschieden werden kann, ob ein „noch normaler“ Schilddrüsenstoffwechsel vorliegt.

3 Kollektiv und Methoden

3.1 Kollektiv

Für die Auswertung unserer Daten wurden alle Frauen, die sich zwischen 1988 und 2010 in einem nuklearmedizinischen Praxisverbund vorstellten, in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Die Frauen wurden entweder nach Voruntersuchung durch ihren Hausarzt, respektive Gynäkologen, oder im Rahmen ihrer Schwangerschaft primär im Praxisverbund vorgestellt.

Im Rahmen der Datenselektion wurden in die retrospektive Analyse nur schwangere Frauen ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung und ohne jegliche, die Schilddrüse beeinflussende Medikation, eingeschlossen. Frauen, die eine Jodprophylaxe einnahmen, welche keinen unmittelbaren Einfluss auf die Regulation der Schilddrüsenhormone und das TSH hat, wurden jedoch in die Auswertung mit einbezogen, um den Effekt dieser Substitutionstherapie untersuchen zu können.

Von insgesamt 27.027 im nuklearmedizinischen Praxisverbund vorgestellten Frauen waren bei 1.708 Untersuchungen aktuell Schwangere ohne relevante Vorerkrankung oder Medikation der Schilddrüse zu verzeichnen, die somit in die Analyse einbezogen werden konnten.

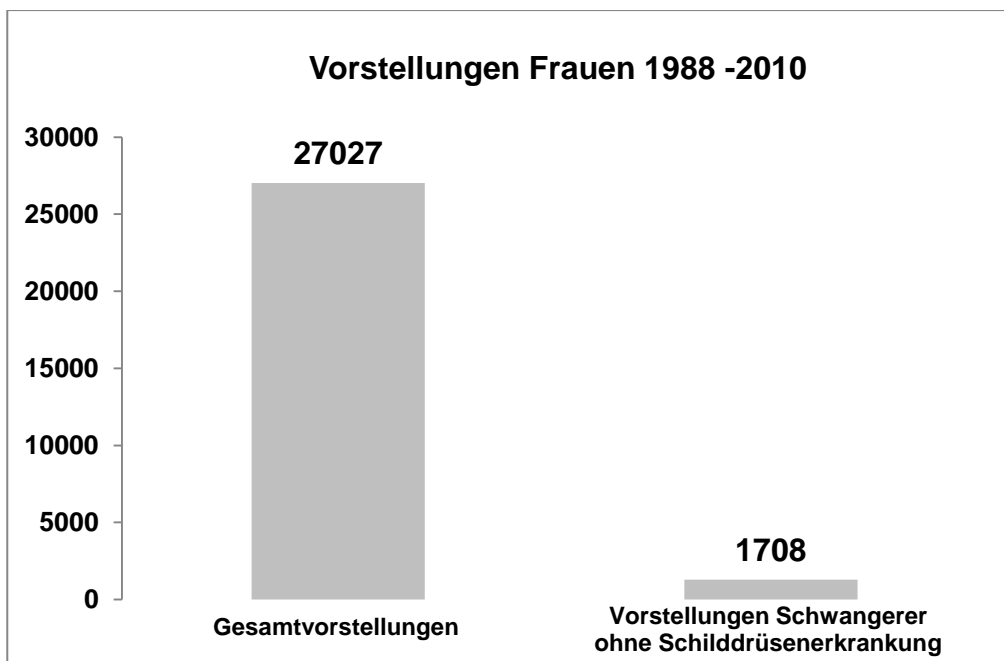


Abbildung 4

Um einen positiven Bias durch die Tatsache der externen Zuweisungen auszuschließen wurden aus den o.a. 1708 Vorstellungen, die 1283 Frauen entsprechen, nur jede Schwangere einmal in die Analyse einbezogen. Dies erfolgte auch vor dem Hintergrund von etwaigen mehrfachen Bestimmungen des TSH-Wertes, welche möglicherweise die Aussagekraft des „nativen“ TSH beeinflusst. Im nuklearmedizinischen Praxisverbund erfolgte neben der Anamneseerhebung die Bestimmung von TSH, fT₃, fT₄ sowie eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse; zudem erfolgte die Bestimmung der Schilddrüsenantikörper.

3.2 TSH-Bestimmung

Die Messung des TSH-Wertes erfolgte erstmals 1965 als Radioimmunassay durch Kopplung radioaktiv markierter Antikörper an das TSH zur Quantifizierung des TSH. Mittlerweile werden zunehmend ELISA Tests verwendet, bei denen das radioaktiv markierte Element durch einen enzymatischen Katalysator ausgetauscht ist.

Aufgrund des langen Einschlusszeitraumes der Datenbank kamen unterschiedliche Assays zur TSH-Bestimmung im eigenen Labor zur Anwendung, welche im Folgenden entsprechend des Zeitraumes, in dem sie angewandt wurden, aufgelistet sind:

01/1993 - 07/1995: Eastman Kodak Co.;

08/1995 - 12/1995: Johnson Clinical Diagnostics (identisch mit Eastman Kodak, die von Johnson übernommen wurden);

01/1996 - 01/1997: Byk-Sangtec Diagnostika, Dietzenbach, Deutschland, Testname: "IRMA-mat TSH";

02/1997 - 12/2000: CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, Frankreich, Testname: "RIAgnost hTSH";

01/2001 - 04/2002: Schering AG (identisch mit CIS Bio International, die von Schering übernommen wurden);

05/2002 - 12/2003: Byk-Sangtec Diagnostika, Dietzenbach, Deutschland, Testname: "IRMA-mat TSH";

12/2003 - 04/2005: DiaSorin, Saluggia, Italien, Testname: "TSH-CTK-3";
04/2005 - heute: Demeditec Diagnostics, Kiel, Deutschland, Testname: "TSH 1h IRMA CT";

3.3 Statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit erfolgte eine statistische Auswertung der verbleibenden 1283 Schwangeren bezogen auf den Vorstellungszeitpunkt im Hinblick auf den Fortschritt der Schwangerschaft, um Veränderungen des TSH während der 40 Schwangerschaftswochen nachweisen zu können.

Die statistischen Auswertungen erfolgten einerseits deskriptiv bei der Charakterisierung der eingeschlossenen Frauen sowie zum Nachweis von Korrelationen nach Pearson. Bei Gruppenvergleichen erfolgte die Verwendung parameterfreier Prüfverfahren (Mann-Whitney, Wilcoxon). Zur Vermeidung der Auswirkungen von Ausreißern bei zu großer Streuung wurde zusätzlich zu den Mittelwerten der Median bestimmt.

Nachdem sich signifikante Schwankungen des basalen TSH im zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft zeigten, erfolgte zur Ermittlung adjustierter Mittelwerte die logarithmische Transformation zur Basis e , um die $2\text{-}\sigma$ -Grenzen mit entsprechendem Konfidenzintervall von ca. 95,4% der Fälle zu erhalten. Danach erfolgte Potenzierung und Rückrechnung in den Wertebereich des basalen TSH-Spiegels (mU/l).

4 Ergebnisse

Aus 27027 nicht selektionierten Vorstellungen zwischen 1988 – 2010 im nuklearmedizinischen Praxisverbund wurden alle im Zeitraum der Untersuchung nicht schwangeren Patientinnen, sowie alle, welche schon im Vorfeld aufgrund bestehender Schilddrüsenerkrankungen stoffwechselaktive Medikamente oder Thyreostatika erhielten, ausgeschlossen.

In die Auswertungen gingen dann noch die Vorstellungen von 1283 schwangeren Frauen ein, die keine Anamnese von Schilddrüsenfunktionsstörungen hatten und im Rahmen ihrer Schwangerschaft teilweise eine Jod-Medikation erhalten hatten.

4.1 Altersverteilung

Die Altersstruktur der eingeschlossenen Frauen zeigt Abbildung 5.

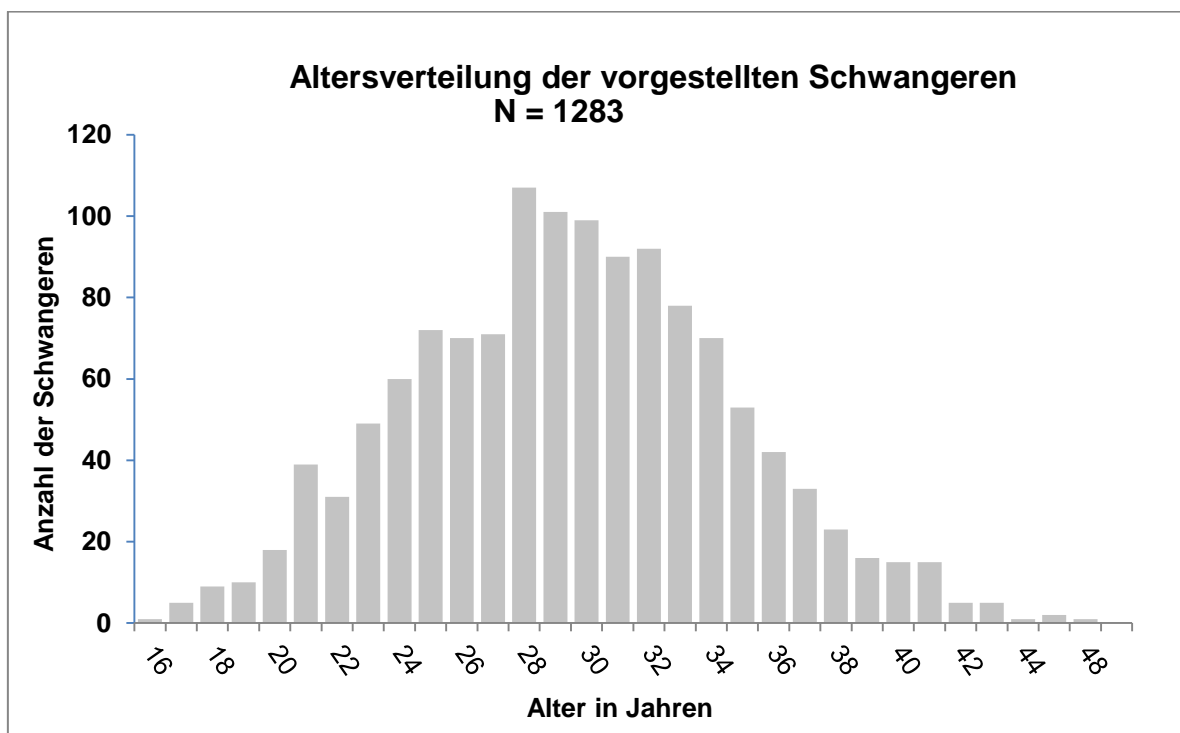


Abbildung 5

Erwartungsgemäß besteht das Kollektiv aus jungen Frauen im Alter von 16 bis 48 Jahren. Der Altersgipfel mit 43,6 % der untersuchten Frauen liegt zwischen 27 und 32 Jahren.

Sehr junge schwangere Frauen unter 18 Jahren sind mit N = 6 nur mit einem geringen Prozentsatz vertreten. Die jüngste Schwangere ist zum Zeitpunkt der Vorstellung 16 Jahre alt. Auch Spätgebärende jenseits des 42. Lebensjahres finden sich mit N = 9 in kleiner Anzahl. Eine schwangere Frau ist im Alter von 48 Jahren als Älteste in die Datenbank aufgenommen worden.

4.2 Zeitpunkt der Vorstellung

Der Zeitpunkt der Erstuntersuchung ist aufgrund der vermuteten hormonellen Interaktion zwischen β -HCG und TSH von entscheidender Bedeutung. Da Screening-Untersuchungen in den häufigsten Fällen in der Frühschwangerschaft erfolgen, stellte sich die überwiegende Zahl der Frauen in der ersten Schwangerschaftshälfte vor (Abbildung 6).

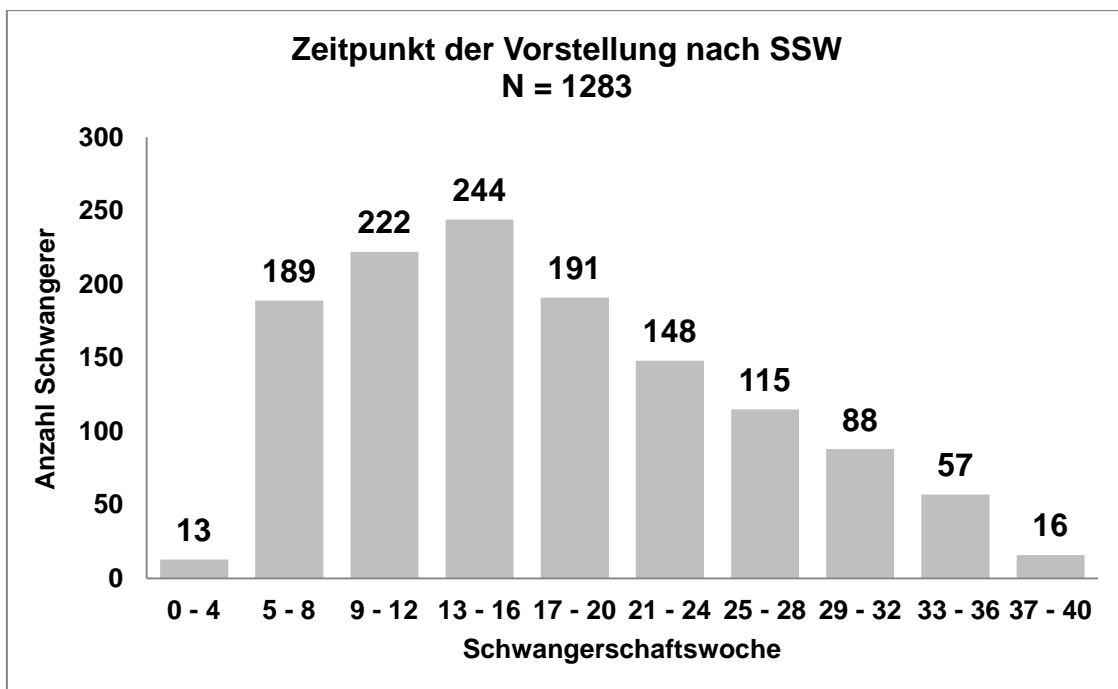


Abbildung 6

Bei der Betrachtung des Zeitpunktes der Vorstellung der schwangeren Frauen zeigt sich ein überwiegend in der ersten Hälfte der Schwangerschaft stattfindender Besuch. 67,1% der Frauen wurden innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen untersucht. Der Median des Vorstellungszeitpunktes liegt in der 16. Schwangerschaftswoche. In Deutschland findet die erste Screeninguntersuchung zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche statt.

Hier wird der behandelnde Arzt je nach klinischer Symptomatik der Mutter entscheiden, ob er im Anschluss ergänzend die Bestimmung eines TSH-Wertes durchführen möchte. Dies führt dann gegebenenfalls zu einer weiterführenden Abklärung der Schilddrüsenfunktion.

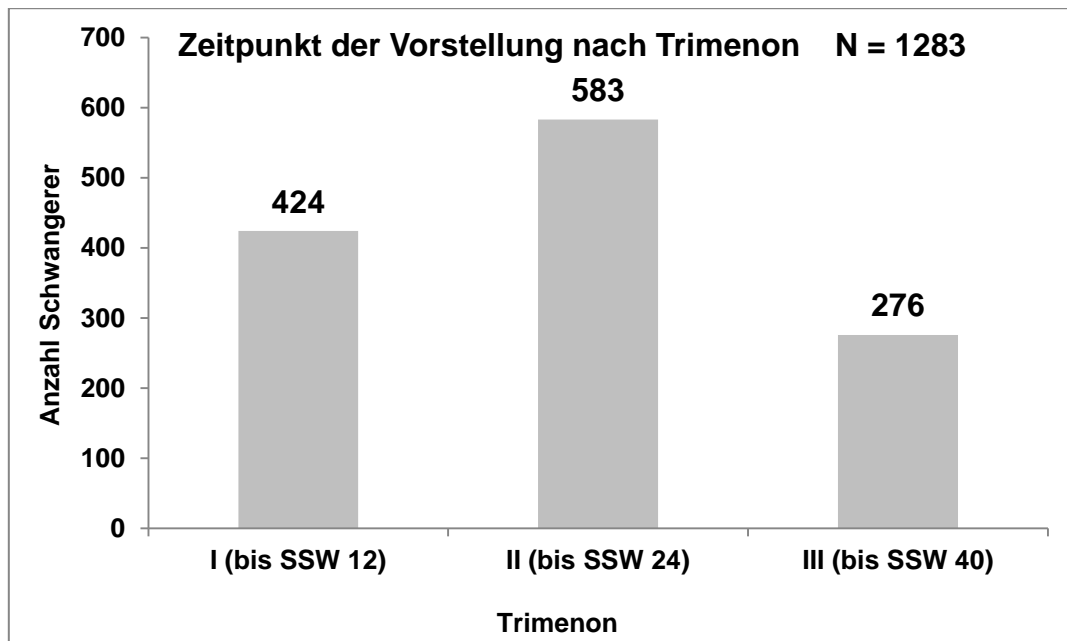


Abbildung 7

Auf die Schwangerschaftsabschnitte bezogen zeigte sich ein Besuch innerhalb des ersten Trimenons von 33,05% der Schwangeren. Während der ersten beiden Schwangerschaftsdrittel erfolgt die Vorstellung von 78,49% des betrachteten Kollektivs. Somit findet die Diagnostik von über der Hälfte der Frauen vor Abschluss der fetalen Organentwicklung statt, was im Falle der Notwendigkeit eine frühzeitige Therapieeinleitung ermöglicht, jedoch auch die Aussagekraft von zu niedrigen TSH-Werten bedingt durch hohe β -HCG-Spiegel erschwert.

4.3 Jodprophylaxe

Von den Fachgesellschaften der Gynäkologie sowie der Ernährungsmedizin wird, um eine regelrechte Organentwicklung der Frucht zu gewährleisten, in der Schwangerschaft eine tägliche Jodaufnahme von 200 – 300 µg empfohlen. Da die über die Nahrung aufgenommene Jodmenge schwer zu schätzen ist, kann die Gesamtmenge der Jodaufnahme nicht ausreichend bestimmt werden.

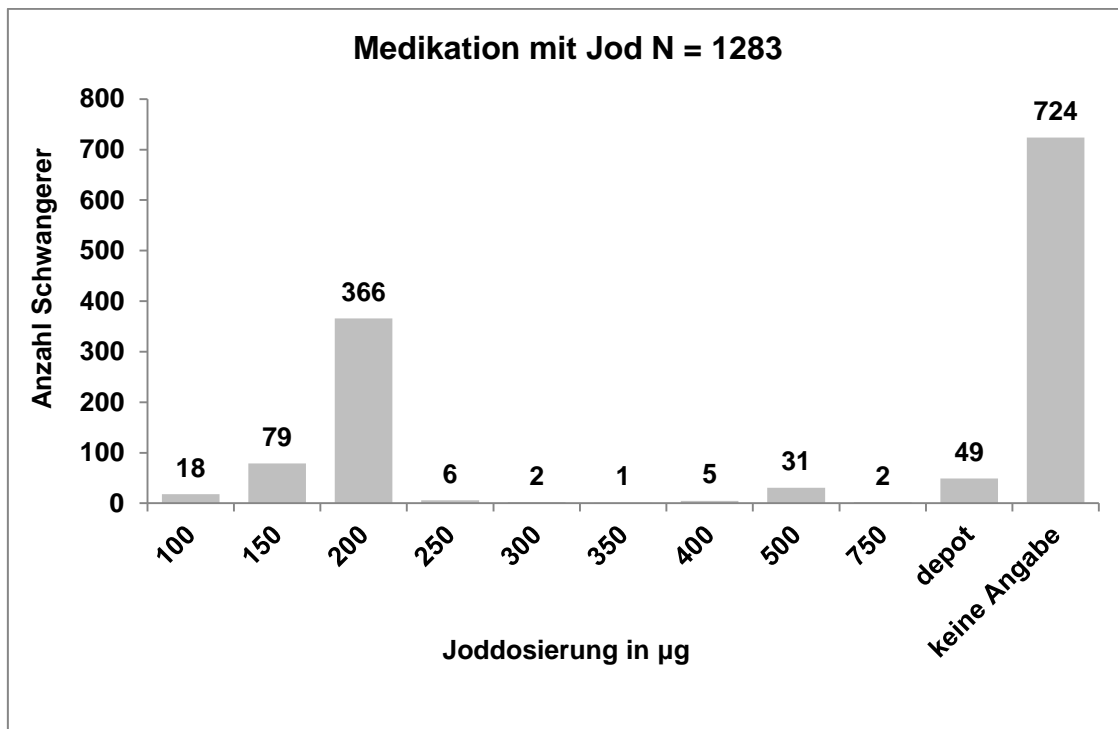


Abbildung 8

In den Daten der betrachteten Frauen finden sich Angaben zur Dosierung einer Medikation mit Jod im Sinne einer Jodprophylaxe in der Schwangerschaft.

724 Fälle, 56,43% des Kollektivs, stellten sich ohne Angabe einer Jodprophylaxe im nuklearmedizinischen Praxisverbund vor. Ob hier sämtliche Vitamin-Kombinationspräparate in der Schwangerschaft, die zumeist ebenfalls Jod enthalten, erfasst werden konnten, bleibt unklar. Bei den restlichen 559 Frauen zeigt sich in der Betrachtung der Dosierung der Jodprophylaxe eine weite Spannweite von 100 µg/d bis zu 750 µg/d.

Bei 28,5% oder 366 der Schwangeren besteht eine Medikation mit 200 µg Jod/d als häufigste Dosierung.

4.4 Stoffwechsellage bezogen auf das TSH

Zur Beurteilung der schilddrüsenspezifischen Stoffwechsellage wird der basale TSH-Wert als Indikator für eine mögliche hyper- oder hypothyreote Stoffwechsellage im Rahmen der Screening-Untersuchungen herangezogen.

Die Referenzwerte des TSH unterscheiden sich je nach Quelle. In dieser Auswertung werden folgende Bereiche definiert.

- TSH < 0,2 mU/l: Gruppierung als supprimiertes TSH
- TSH 0,2 - 3,5 mU/l: Gruppierung als normwertiges TSH
- TSH > 3,5 mU/l: Gruppierung als erhöhtes TSH.
- fT₃ 3,0 - 10,0 pmol/l
- fT₄ 13,0 - 28,0 pmol/l

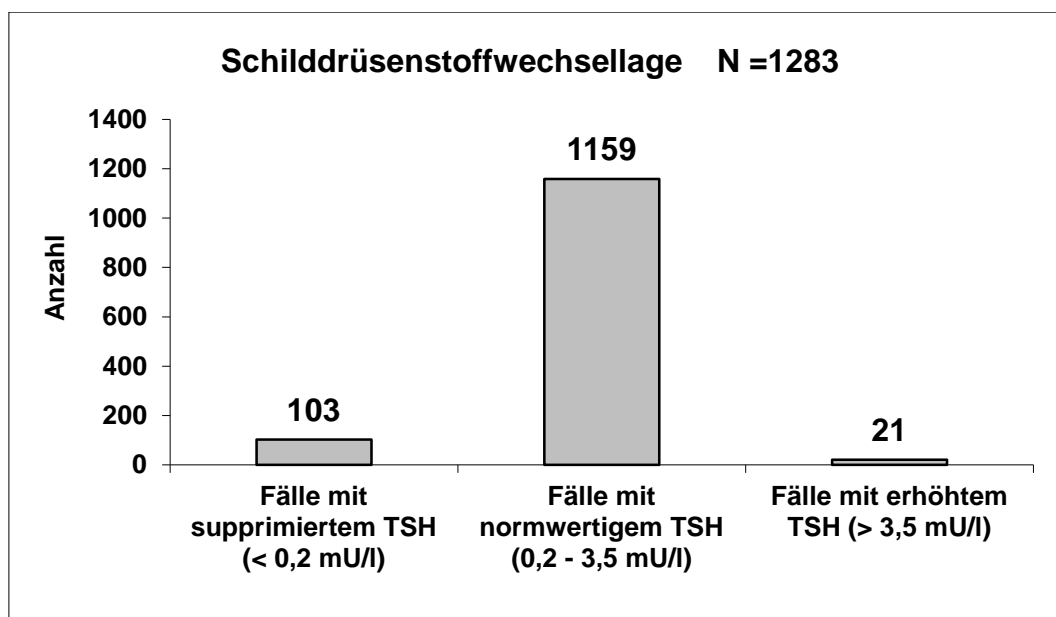


Abbildung 9

In der Analyse der vorliegenden Datensätze sind 90,3% der schilddrüsengesunden, schwangeren Frauen mit einem normwertigen TSH mit Werten von 0,2 bis 3,5 mU/l dokumentiert.

Bei 103 der schwangeren Frauen zeigt sich ein supprimiertes TSH mit Werten von weniger als 0,2 mU/l, mit der Folge, dass 8,0% der Schwangeren eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage unterstellt werden kann. Unter Betrachtung der peripheren Schilddrüsenwerte zeigt eine Frau isoliert eine

minimale Erhöhung des fT_3 -Spiegels, 18 schwangere Frauen präsentieren eine, wenn auch geringe, isolierte fT_4 -Erhöhung. Nur 4 Frauen – entsprechend 3,9% der Schwangeren mit TSH-Suppression und 0,3% des Gesamtkollektives – zeigen im Labor eine Erhöhung sowohl von fT_3 als auch fT_4 . Bei diesen Frauen finden sich keine Pathologika hinsichtlich weiterer laborchemischer Diagnostik oder der Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse. Bei den verfügbaren postpartalen Kontrollen zeigten diese Frauen im Verlauf euthyreote Schilddrüsenwerte.

Lediglich 1,6% des Kollektivs, das entspricht 21 Frauen, weist ein erhöhtes TSH $> 3,5$ mU/l im Sinne einer hypothyreoten Stoffwechsellage auf. Obwohl diese Schwangeren nicht im Fokus unserer Betrachtung liegen zeigt eine differenzierte Auswertung dieser 21 Frauen folgendes Ergebnis: Alle Schwangere zeigten einen negativen Antikörperstatus, 20 von 21 Schwangeren präsentierten sich peripher euthyreot, lediglich bei einer Frau fand sich eine sonographisch etwas inhomogene Schilddrüse. Bezüglich des Verlaufes stellten sich leider nur 3 von 21 Frauen erneut nach der Schwangerschaft vor. Hier zeigte eine Frau eine komplett euthyreote Stoffwechsellage, bei zwei weiteren wurde bei erneut negativem AK-Status sowie unauffälligem Sonogramm eine Substitution zur Entlastung der Schilddrüse begonnen.

4.5 Korrelation TSH-Wert und Schwangerschaftswoche

Vor dem Hintergrund der Interaktion zwischen β -HCG und TSH erfolgte eine Auswertung der Datensätze bezüglich des basalen TSH-Spiegels in Abhängigkeit des Zeitpunktes in der Schwangerschaft. Um die schwangerschaftsbedingten Schwankungen des TSH, welche die Diagnostik einer zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung erschweren, zu evaluieren, wurden hier Mittelwerte im Verlauf der fortschreitenden Schwangerschaft ermittelt.

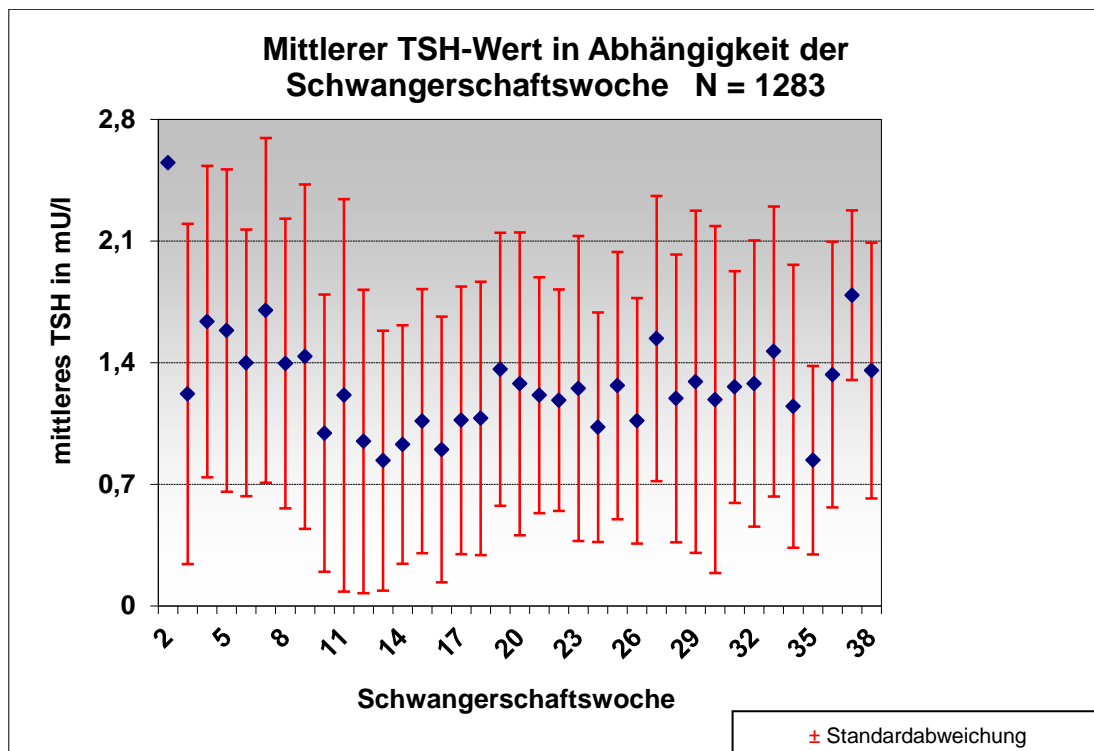


Abbildung 10

Bei der Betrachtung der Daten hinsichtlich der TSH-Mittelwerte bezogen auf die Schwangerschaftswoche zeigt sich wie in Abbildung 10 dargestellt, ein Anstieg des mittleren TSH-Wertes auf 1,70 mU/l bis zur 7. Schwangerschaftswoche. Danach folgt ein Abfall bis zur 16. Schwangerschaftswoche auf 0,90 mU/l, entsprechend einem prozentualen Abfall von 52,9%. Dieser Abfall deckt sich mit dem erwarteten Anstieg des β -HCG-Spiegels.

Korreliert man über die gesamte Schwangerschaft die Höhe des TSH mit dem Zeitpunkt der Messung, in unserem Fall also der Schwangerschaftswoche,

ergibt sich nach der Spearman Rangkorrelation bei 1283 betrachteten Fällen ein Korrelationskoeffizient $r = -0,00953$ mit einer einseitigen Signifikanz $p = 0,366$, so dass erwartungsgemäß ein negativer linearer Zusammenhang der variablen basalen TSH-Werte und Schwangerschaftswoche sowie eine signifikante Korrelation nicht nachgewiesen werden kann, da es innerhalb der 40 Wochen in der Schwangerschaft zunächst zu einem Abfall und dann zu einem Anstieg des basalen TSH kommt.

Um die Signifikanz der TSH-Schwankungen dennoch zu belegen, erfolgte der statistische Vergleich der Frauen in den ersten 20 Schwangerschaftswochen mit den Schwangeren in der Spätschwangerschaft. Wendet man hier hinsichtlich der TSH-Werte den U-Test nach Mann Whitney an, findet sich mit einem signifikanten p-Wert von 0,025 der Beweis, dass die TSH-Spiegel in den ersten 20 Schwangerschaftswochen signifikant niedriger sind als in der späteren Schwangerschaft.

4.6 Korrelation TSH-Wert und Trimenon

Betrachtet man die Schwankungen des basalen TSH in Abhängigkeit des Schwangerschaftsdrittels, so ergibt sich nur eine geringe Veränderung der Mediane aufgrund des relativ großen Zeitfensters, welches nicht dem Verlauf des β -HCG-Spiegels und der konsekutiven TSH-Änderung Rechnung trägt.

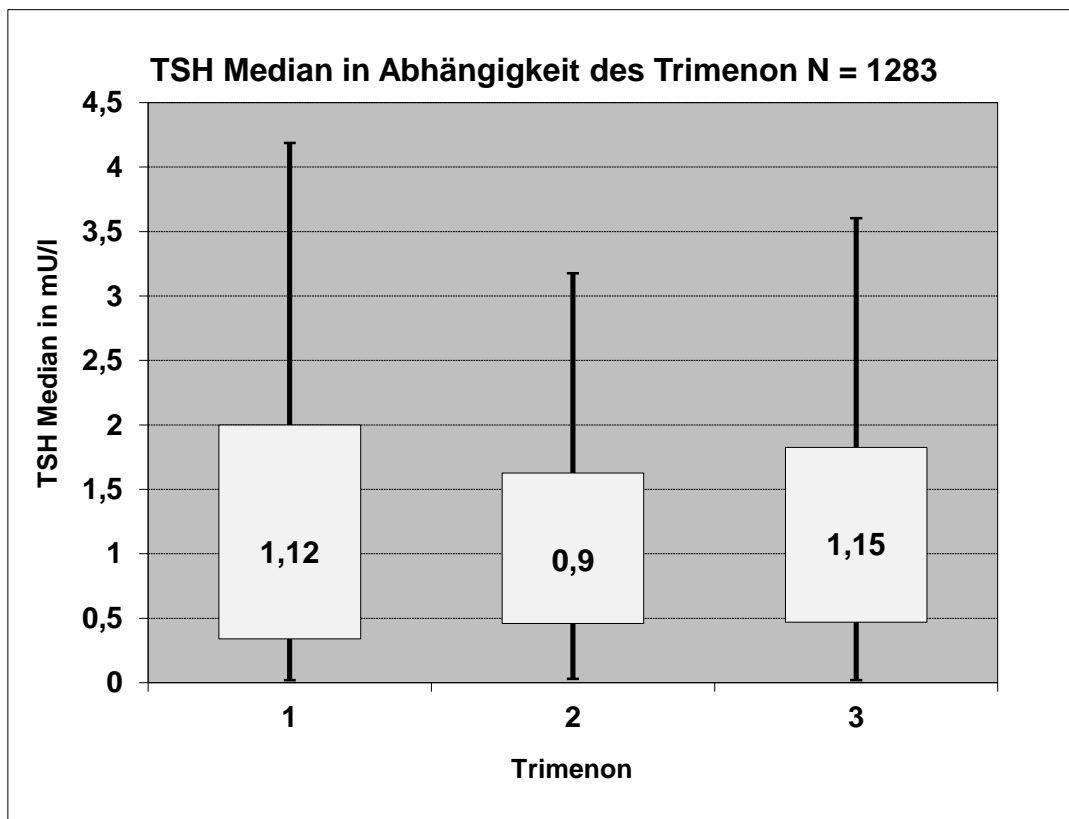


Abbildung 11

In Abbildung 11 sind, in Abhängigkeit des Trimenons, die Medianwerte (Zahl), minimale und maximale TSH-Werte (Kästen) und die Standardabweichung dargestellt.

Im ersten Trimenon errechnet sich ein Median von 1,12 mU/l (Mittelwert: 1,31 mU/l), der im zweiten Trimenon auf einen Median von 0,9 mU/l (Mittelwert: 1,07 mU/l) abfällt. Im dritten Trimenon zeigt sich dann ebenfalls nur eine minimale Änderung auf einen Median von 1,15 mU/l (Mittelwert: 1,27 mU/l). Der Mittelwert der gesamten Stichprobe (N = 1283) beträgt 1,19 mU/l.

Vergleicht man die Änderungen der TSH-Werte mit dem Mann-Whitney-Test, so findet sich keine Signifikanz hinsichtlich der Verschiebungen während der Schwangerschaftsdritteln.

4.7 Korrelation TSH-Wert und Jodprophylaxe

Um einen Einfluss der Jodsubstitution auf die gemessenen basalen TSH-Werte ausschließen beziehungsweise nachweisen zu können wurde bei allen 1283 vorliegenden Datensätzen das basale TSH in Abhängigkeit zur Jodsubstitution ermittelt.

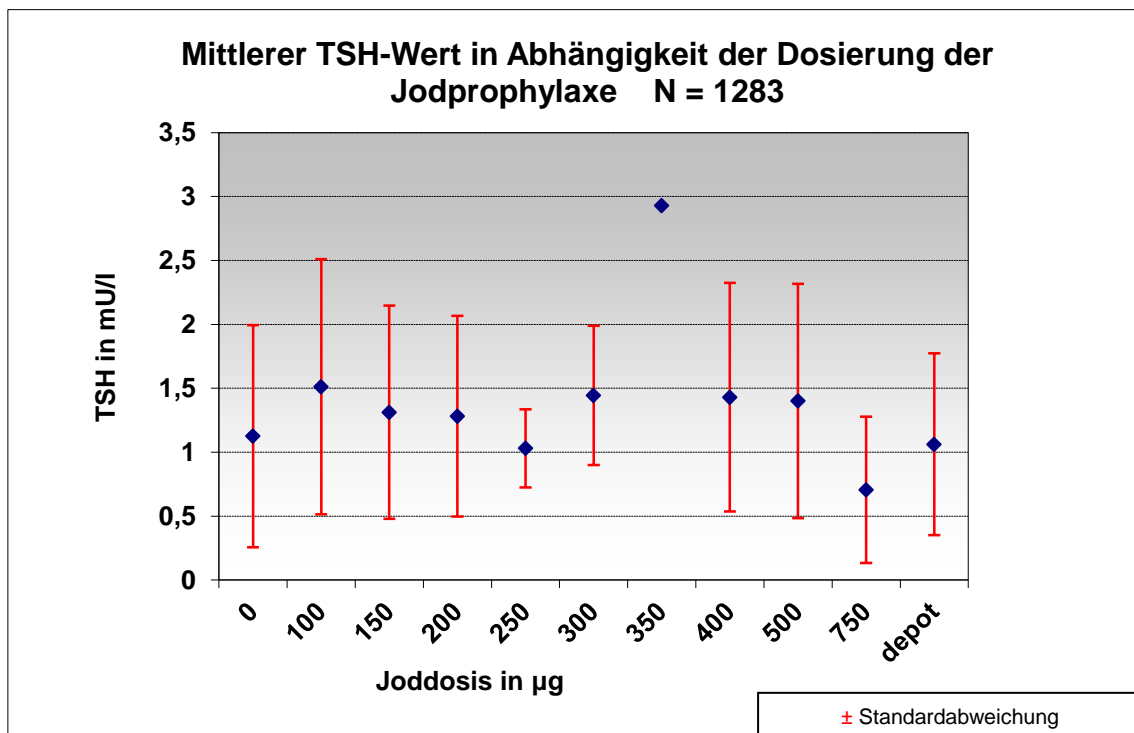


Abbildung 12

Der Zusammenhang zwischen TSH-Wert und Höhe der Jodprophylaxe ist in Abbildung 12 dargestellt.

Vergleicht man schwangere Frauen ohne, sowie unter jeglicher Jodsubstitution zeigt sich ein mittleres TSH unter Jodsubstitution von 1,281 mU/l und ein mittleres TSH von 1,13 mU/l bei fehlender Jodgabe, entsprechend den, möglicherweise nicht alle Präparate erfassenden anamnestischen Angaben im Rahmen der Untersuchung.

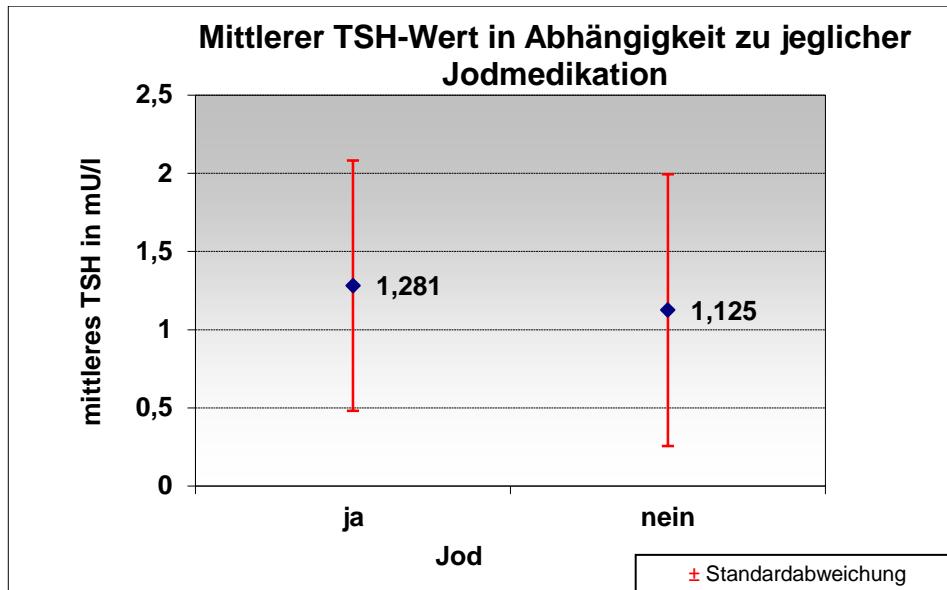


Abbildung 13

Im t-Test für unverbundene Stichproben findet sich hier eine signifikante Beeinflussung des TSH-Wertes. Der p-Wert in der heterogenen Varianzschätzung liegt bei $p = 0,000874$. Wendet man den parameterfreien Wicoxon-Test an, so findet sich mit einem p-Wert von 0,0234 ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Jodeinnahme und basalem TSH-Wert.

4.8 Basales TSH innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen

Die Interaktion zwischen β -HCG und TSH, welche vor allem zum Ende des ersten Trimenons nachzuweisen ist, sowie die dargestellten auffälligen Änderungen des TSH-Wertes insbesondere im ersten Drittel der Schwangerschaft machte eine eingehendere Betrachtung außerhalb der klassischen Schwangerschaftsdrittel erforderlich. Aufgrund der im späteren Verlauf der Schwangerschaft nur sehr gering vorliegenden TSH-Veränderungen wurde in der weiteren Analyse zusätzlich eine detaillierte Betrachtung der ersten 20 Schwangerschaftswochen separat zum Gesamtkollektiv durchgeführt. In die Subgruppenanalyse gehen 859 Untersuchungen von Frauen ein, die sich bis zur 20. Schwangerschaftswoche vorstellten.

4.9 Korrelation mittlerer und medianer TSH-Wert und Schwangerschaftswoche innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen

Zur Auswertung kamen 859 Schwangere innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen, wegen der vorrangig zum Ende des ersten Trimenon zu erwartenden hormonellen Interaktionen zwischen TSH und β -HCG. Bezüglich der Inzidenz für hyper-, eu- und hypothyreote Stoffwechsellagen fanden sich folgende Häufigkeiten:

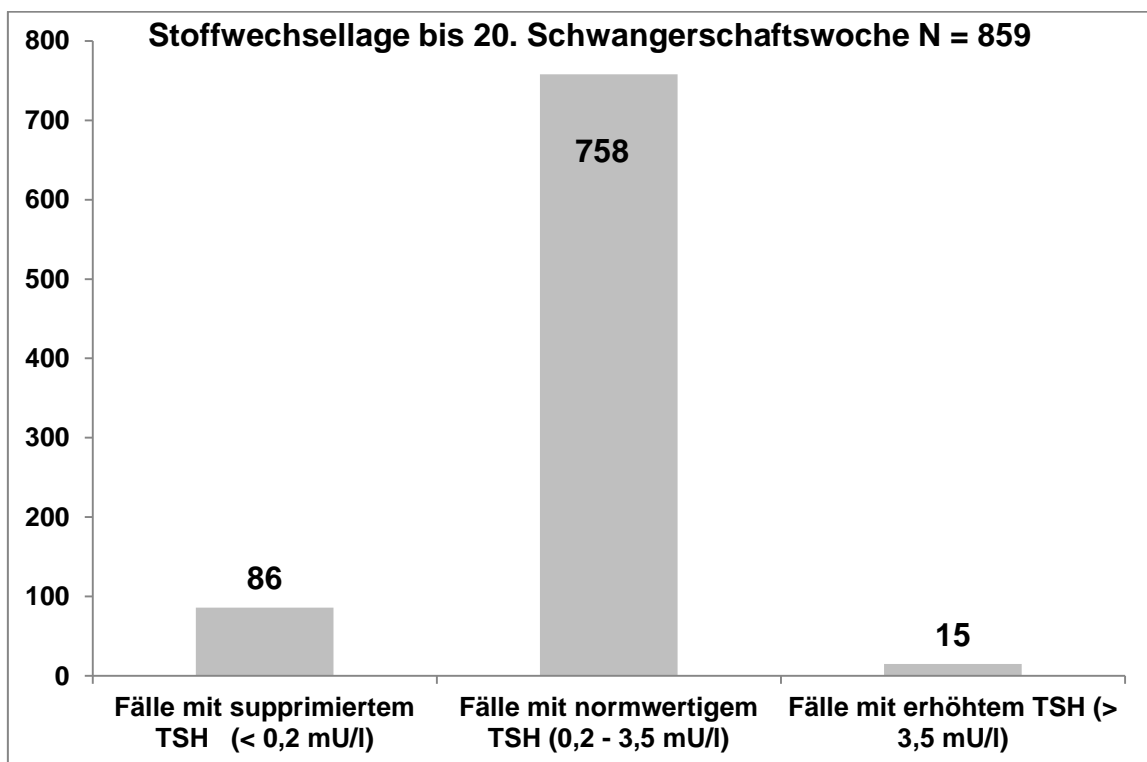


Abbildung 14

Wie zu erwarten, findet sich bei den anamnestisch schilddrüsengesunden Frauen bei ca. 88,2% der Vorstellungen eine euthyreote Stoffwechsellage. Die folgende Grafik zeigt in der Subgruppe mit N = 859 Vorstellungen den mittleren TSH-Wert bezogen auf die Schwangerschaftswoche. Um die Daten einer Varianzanalyse zugänglich machen zu können, wurden die Schwangerschaftswochen in diskreten Schritten von zweiwöchentlichen Intervallen zusammengefasst und die hierzu gehörenden basalen TSH-Werte gemittelt.

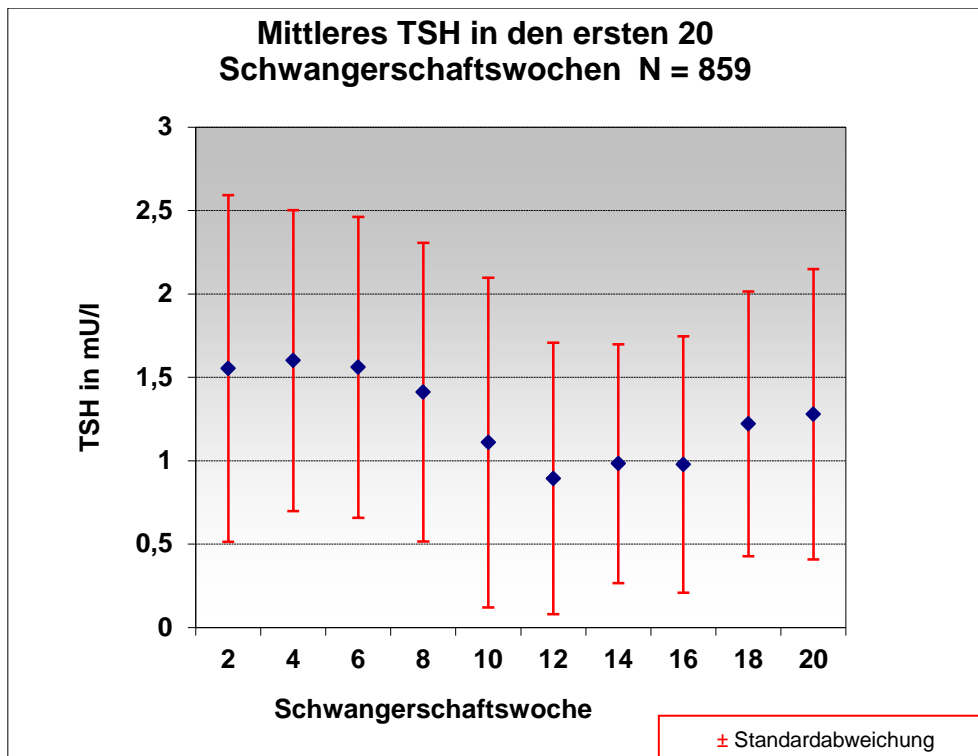


Abbildung 15

Nach einem zu Beginn der Schwangerschaft relativ stabilen Verlauf des TSH mit Werten zwischen im Mittel 1,5 mU/l in der 2. bis 4. Schwangerschaftswoche bis 1,6 mU/l in der 5. bis 8. Schwangerschaftswoche, der in unseren Daten durch einen Ausreißer einer Frau in der zweiten Schwangerschaftswoche beeinflusst wird, zeigt sich ab der 9. Schwangerschaftswoche ein Abfall der Werte. Dieser Abfall bis zu einem weitestgehend stationären Minimum um 0,9 mU/l findet sich zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche. In der Varianzanalyse nach Kuskall-Wallis zeigt sich bezüglich des TSH Abfalles in den ersten 20 Schwangerschaftswochen eine hochgradige Signifikanz mit einem p-Wert von $p = 1,007 \text{ E-}11$.

Um den Einfluss von Ausreißern zu minimieren, erfolgte ergänzend die Auswertung der TSH-Werte nach dem Median in gleichen Intervallen von jeweils 2 Wochen (Abbildung 16). Dargestellt wurden dabei neben dem Median minimale und maximale Werte (Kästen), sowie Standardabweichung.

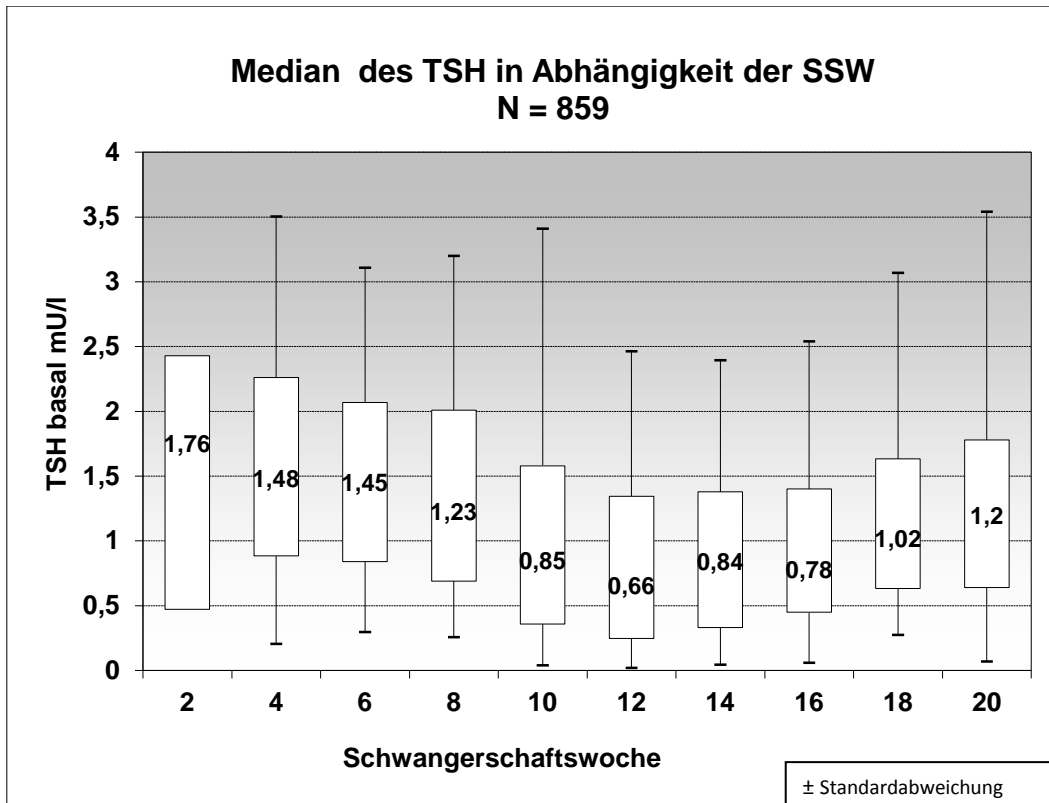


Abbildung 16

Es fällt insbesondere auf, dass der Abfall des basalen TSH um die 12. bis 14. Schwangerschaftswoche am größten ist, also in dem Zeitraum, in dem gewöhnlich die ersten Screening-Untersuchungen terminiert werden. Durch den bereits oben angeführten Ausreißer in der zweiten Schwangerschaftswoche liegt in der Graphik die Standardabweichung innerhalb des Kastens, der minimale und maximale TSH-Werte darstellt.

4.10 Korrelation TSH-Wert und Jodprophylaxe innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen

Um die Aussagekraft des basalen TSH hinsichtlich der möglicherweise die hormonelle Regulation beeinflussenden Jod-Medikation zu überprüfen, wurden die TSH-Werte in Abhängigkeit der Jod-Substitution ausgewertet.

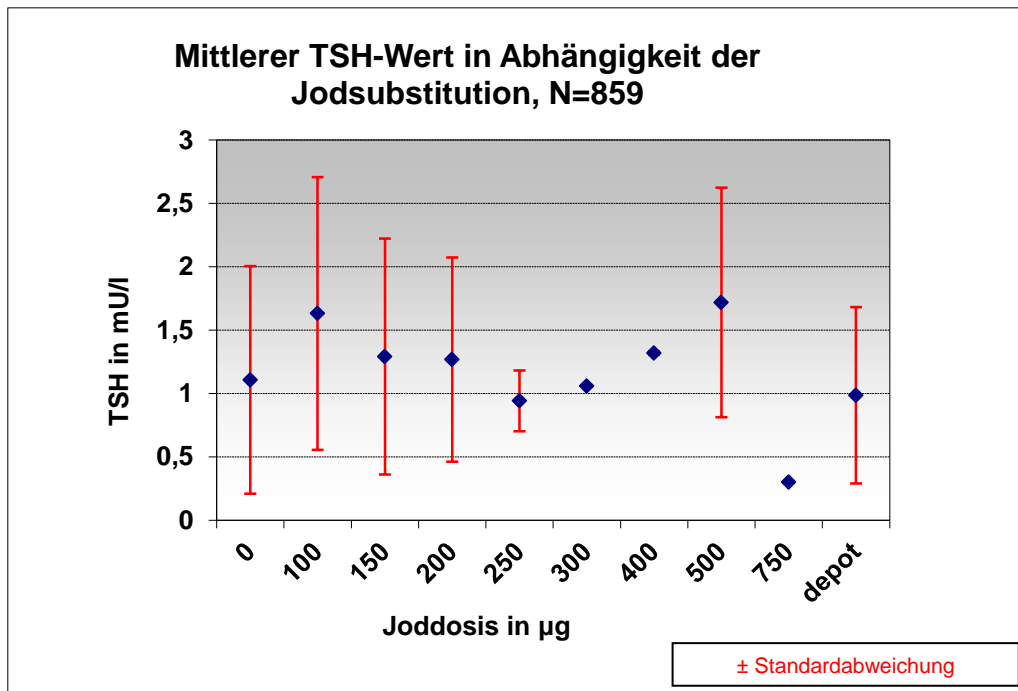


Abbildung 17

Bei 859 Datensätzen von Frauen aus den ersten 20 Schwangerschaftswochen, von denen 500 ohne und 359 Frauen mit einer Jod-Substitution behandelt wurden, ergeben sich mittlere basale TSH-Spiegel wie in Abbildung 17 dargestellt.

In der Varianzanalyse der Variablen mittlerer TSH-Wert und Joddosierung findet sich ein grenzwertig signifikanter p-Wert von $p = 0,032$ hinsichtlich der Beeinflussung des basalen TSH Spiegels durch die Jodtherapie.

Auch eine Auswertung im direkten Vergleich der Schwangeren, welche jegliche Jodtherapie erhielten gegenüber solchen ohne Substitution, zeigte ähnliche, wenn auch diskret veränderte TSH-Werte (Abbildung 18). Dargestellt werden die Mediane, sowie die minimalen und maximalen Werte (Kästen) und die Standardabweichung.

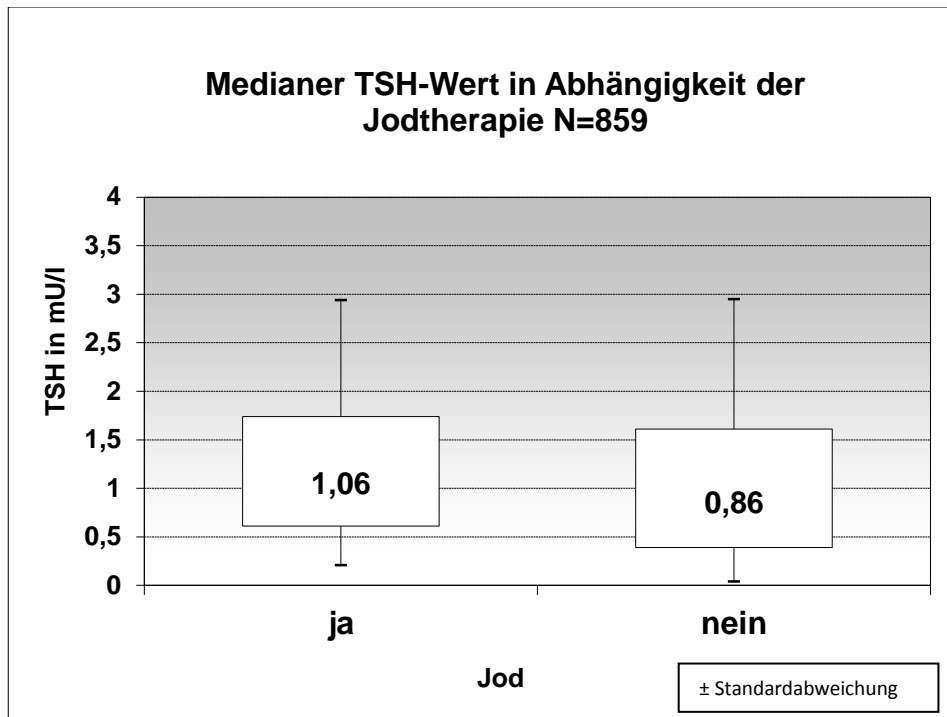


Abbildung 18

Dreihundertneunundfünfzig Frauen, die eine Jod-Prophylaxe zwischen 100 und 750 µg/d erhielten, hatten einen mittleren TSH-Wert von $1,26 \pm 0,83$ mU/l (Median 1,06 mU/l), 500 Schwangere ohne Angaben einer Substitution zeigten einen TSH-Wert von $1,107 \pm 0,89$ mU/l (Median 0,86 mU/l). Der U-Test nach Mann-Whitney liefert einen p-Wert von 0,00057, was so zu werten ist, dass die Jodsubstitution den TSH-Wert beeinflusst.

4.11 Korrelation TSH-Wert und Alter innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen

Mittlere TSH-Werte wurden zusätzlich unter Berücksichtigung des Alters der schwangeren Frauen zum Zeitpunkt des Kontaktes ausgewertet. Zur besseren Darstellbarkeit wurden die Frauen entsprechend ihres Alters in diskreten Schritten zweijährig zusammengefasst.

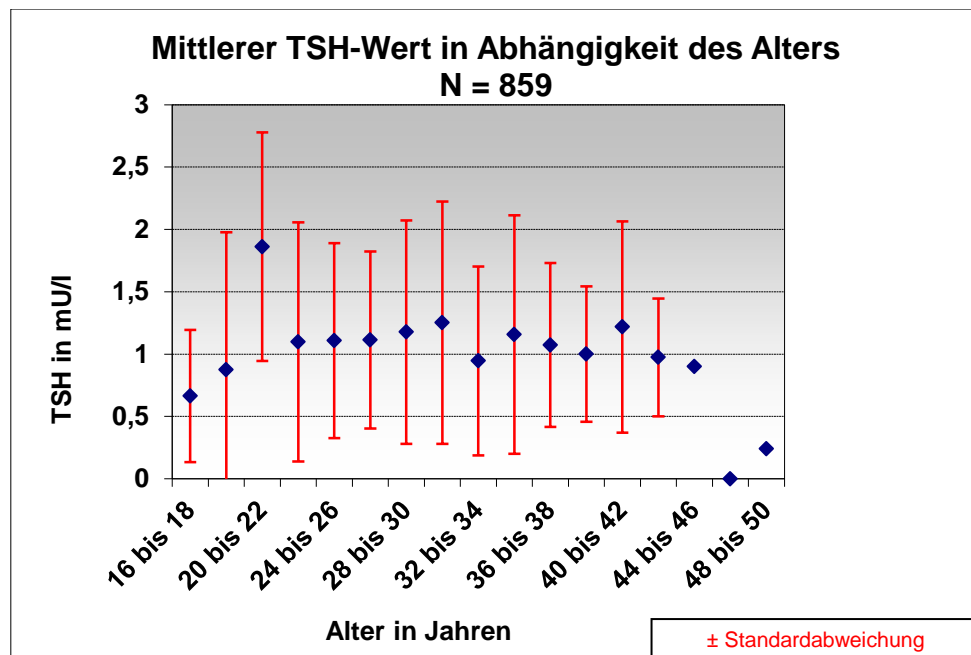


Abbildung 19

Um die vorliegenden Daten auf etwaige Alterseinflüsse bezüglich des TSH-Wertes zu prüfen, wurde eine Korrelation nach Pearson durchgeführt.

In der Pearsonkorrelation findet sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,102$ bei einer einseitigen Signifikanz von $p = 0,000117$. Damit ist eine Korrelation zwischen Lebensalter der Frauen und dem basalen TSH-Wert nicht nachweisbar.

4.12 Logarithmische Transformation der mittleren TSH-Werte

Die sich insbesondere in den ersten 20 Wochen darstellende Interaktion zwischen β -HCG und TSH, welche sich als signifikant darstellt, erfordert zur Bereinigung der Kurtosis sowie Annäherung an die Gauß'sche Normalverteilung eine Transformation der gemessenen TSH-Werte, um einen schwangerschaftsspezifischen Normbereich neu zu definieren.

Hierzu wurden, entsprechend des TSH-Verlaufes, Gruppen von Schwangeren in Abhängigkeit des Vorstellungstermins zusammengefasst, und zwar bis zur 20. Schwangerschaftswoche wöchentlich, danach 4-wöchentlich.

Tabelle 2 zeigt die gefundenen TSH-Mittelwerte im Verhältnis zu den TSH-Mittelwerten nach logarithmischer Transformation inklusive der Ober- und Untergrenzen nach Berechnung der Standardabweichung und der betrachteten Gruppengröße:

SSW	N	MW TSH	min. TSH	transformiertes TSH	max. TSH
0-4	13	1,61	0,07	1,45	4,33
5	20	1,585	0,14	1,44	4,0
6	43	1,398	0,2	1,29	3,23
7	49	1,7	0,2	1,54	4,18
8	77	1,394	0,13	1,27	3,41
9	50	1,435	0,02	1,26	3,96
10	49	0,994	0,01	0,87	2,9
11	55	1,212	0,01	0,99	4,0
12	67	0,946	0,01	0,79	3,03
13	64	0,826	0,01	0,71	2,55
14	69	0,928	0,01	0,83	2,61
15	45	1,063	0,01	0,95	2,94
16	67	0,9	0,01	0,79	2,58
17	56	1,07	0,01	0,95	2,9
18	42	1,08	0,01	0,97	2,78
19	42	1,362	0,13	1,25	3,32
20	51	1,278	0,1	1,14	3,41

21-24	148	1,162	0,07	1,07	2,81
25-28	115	1,251	0,08	1,14	3,09
29-32	88	1,251	0,01	1,12	3,3
33-36	57	1,248	0,03	1,12	3,29
37-40	16	1,465	0,04	1,31	4,07

Tabelle 2

Es zeigt sich nach Durchführung der Transformation wie zu erwarten ein deutlich niedrigeres Niveau der basalen TSH-Werte im Verhältnis zu den in den Subgruppen berechenbaren Mittelwerten. Insbesondere fällt auf, dass zum Zeitpunkt der häufigsten Screening-Untersuchungen selbst TSH-Werte von 0,01 mU/l nicht pathologisch sein müssen. Obwohl sich deutlich niedrigere TSH-Werte zeigen, finden sich sehr weite Streuungen innerhalb der Standardabweichung, die eine Beeinflussung durch kleine Gruppengrößen nahe legen. Dennoch kommt das deutlich niedrigere Niveau der berechneten TSH-Grenzwerte zum Ausdruck, welches sich um die 20. Schwangerschaftswoche wieder an das Normkollektiv annähert. Nach logarithmischer Transformation und unter Berechnung der entsprechenden Standardabweichungen stellt sich der Verlauf der TSH-Mittelwerte in der Schwangerschaft nach Rücktransformation wie folgt dar:

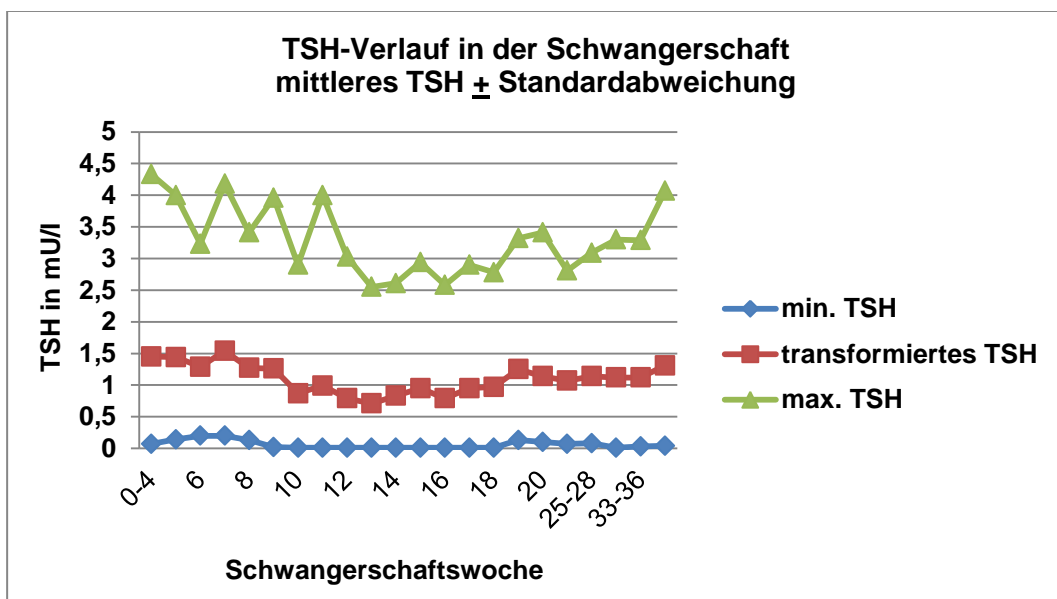


Abbildung 20

Abgesehen von den, bedingt durch kleine Gruppengröße entstandenen Ausreißern des oberen Grenzwertes in den Zeiträumen 0 bis 4., 6. sowie 37. bis 40. Schwangerschaftswoche kommt zum Ausdruck, dass die allgemeinen Normwerte nicht ohne weiteres auf Schwangere übertragen werden können.

4.13 Referenzwerte in Abhängigkeit des Trimenons

Basierend auf unseren Ergebnissen wurden unter Berücksichtigung der zuvor dargestellten Daten sowie der logarithmischen Transformation Referenzwerte für jedes Schwangerschaftsdrittel gebildet, welche in der folgenden Tabelle dargestellt werden:

	min.	mittel	max.
1. Trimenon	0,088 mU/l	1,364 mU/l	3,671 mU/l
2. Trimenon	0,040 mU/l	1,074 mU/l	2,888 mU/l
3. Trimenon	0,173 mU/l	1,344 mU/l	3,193 mU/l

Tabelle 3

Im Verhältnis zu den verwendeten Normwerten mit den Referenzgrößen $< 0,2$ mU/l sowie $> 3,5$ mU/l kommt hier nochmals zum Ausdruck, wie sehr das β -HCG die Freisetzung des TSH blockiert und dadurch erheblich niedrigere TSH-Spiegel in der Schwangerschaft gemessen werden.

5 Diskussion

Schon im alten Ägypten trugen Frauen ein eng anliegendes Schilfband um den Hals, dessen Zerreißen als positiver Schwangerschaftsnachweis gewertet wurde – durch Ausbildung einer Struma. Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft sind häufig und stellen in der Diagnostik ein Problem durch hormonelle Interaktionen dar, denn diese können den beim Screening verwendeten basalen TSH-Wert verändern. Hyperthyreosen treten in 0,2% der Schwangerschaften (10), Hypothyreosen mit einer Häufigkeit von 0,14 – 0,3% auf (17). Unerkannte und somit unbehandelte Hypothyreosen führen zu einer schweren Schädigung der Schwangerschaft, die mit erhöhten Raten von Präeklampsie und Fehlgeburten vergesellschaftet sind; zusätzlich finden sich Störungen der neuronalen Entwicklung der Frucht bis hin zum Kretinismus (9, 18). Andererseits birgt die aufgrund einer Fehleinschätzung zu frühe Applikation von Thyreostatika bei vermuteter Hyperthyreose aufgrund der Plazentagängigkeit für den Feten das Risiko von schweren medikamentösen Nebenwirkungen. Hier sind Missbildungen, wie Choanalatresie und geistige Retardierung, zu erwähnen. Dies gilt insbesondere für das früher häufig verabreichte Thiamazol (11), so dass entsprechend der aktuellen Empfehlung Propylthiouracil im ersten Trimenon während der Organogenese eingesetzt wird. In der fortschreitenden Schwangerschaft wird dann dem Thiamazol der Vorzug gegenüber dem Propylthiouracil gegeben, da dieses Medikament das seltene Risiko hepatischer Nebenwirkungen mit Ausbildung eines Leberversagens mit tödlichem Ausgang beinhaltet. Als weitere Problemstellung ist die fälschlicherweise nicht behandelte Hyperthyreose anzuführen, welche zu Entwicklungsstörungen des Kindes führen kann. Hier findet sich ein Risiko von 6% für Missbildungen bei florider maternaler Hyperthyreose sowie eine erhöhte Inzidenz von Aborten, Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit (9).

Betrachtet man die untersuchten Daten, so sind die Schwankungen des basalen TSH-Wertes in der zweiten Hälfte des 2. Trimenons sowie im 3. Trimenon sehr gering und zeigen weder eine signifikante Zu- oder Abnahme im Verlauf, noch eine Korrelation zu weiteren Parametern. Lediglich in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft ergeben sich signifikante Änderungen der

basalen TSH-Werte, kongruent zu den im ersten Trimenon am stärksten ausgeprägten hormonellen Interaktionen.

In den deutschen Leitlinien der Schwangerschaftsvorsorge ist die Routinebestimmung des basalen TSH nicht vorgesehen, während die österreichischen Leitlinien dies implementieren (11). Die erste große Screening-Untersuchung in Deutschland erfolgt zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche (22). Werden in diesem Rahmen von den werdenden Müttern klinische Beschwerden geäußert, welche eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahe legen, liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, ergänzend zu den empfohlenen Untersuchungen im Anschluss eine Bestimmung des TSH basal durchzuführen. Betrachtet man in unserer Auswertung den Median des Zeitpunktes der Vorstellung im nuklearmedizinischen Praxisverbund in der 16. Schwangerschaftswoche, so wird deutlich, dass aufgrund der Verläufe der Hormonspiegel hier die stärkste Interaktion – respektive Suppression – des TSH zu erwarten ist.

Erschwerend bestehen differenzierte Empfehlungen zur Jodaufnahme von werdenden Müttern, in Höhe von 200 – 230 µg/d bei denen nicht klar ist, ob und wie sie die Aussagekraft des basalen TSH beeinflussen (28, 29, 30).

Gerade im ersten Trimenon, also während des Zeitpunktes der Laborabnahme, ergeben sich die stärksten Beeinflussungen über hormonelle Interaktionen. Ein lediglich einmalig abgenommener TSH-Wert, welcher falsch interpretiert wird, kann dann fatale Folgen für den weiteren Fortgang der Schwangerschaft haben.

Blickt man auf die Physiologie der Frühschwangerschaft sowie die hormonellen Änderungen im Körper der werdenden Mutter, kommt dem β -HCG eine entscheidende Bedeutung zu. Dieses Hormon, welches zum Erhalt der Schwangerschaft von eminenter Bedeutung ist, ähnelt in seinem Aufbau, insbesondere in der Alpha-Einheit, dem TSH, so dass hier Interaktionen zu erwarten sind (9). Gleichzeitig ist der zeitliche Verlauf des β -HCG-Spiegels so, dass ein Maximum um die 12. – 16. Woche erreicht wird (12, 13, 34); zeitversetzt kommt es zum reaktiven Abfall des TSH, was für den Zeitpunkt des ersten Screenings entscheidend ist. Um den Zeitpunkt des ersten Screenings

sowie im Einzelfall der ersten TSH-Bestimmung ist also eine maximale Suppression des TSH-Wertes zu erwarten, was die Wertung dieses einzelnen Parameters für den behandelnden Arzt deutlich erschwert (46).

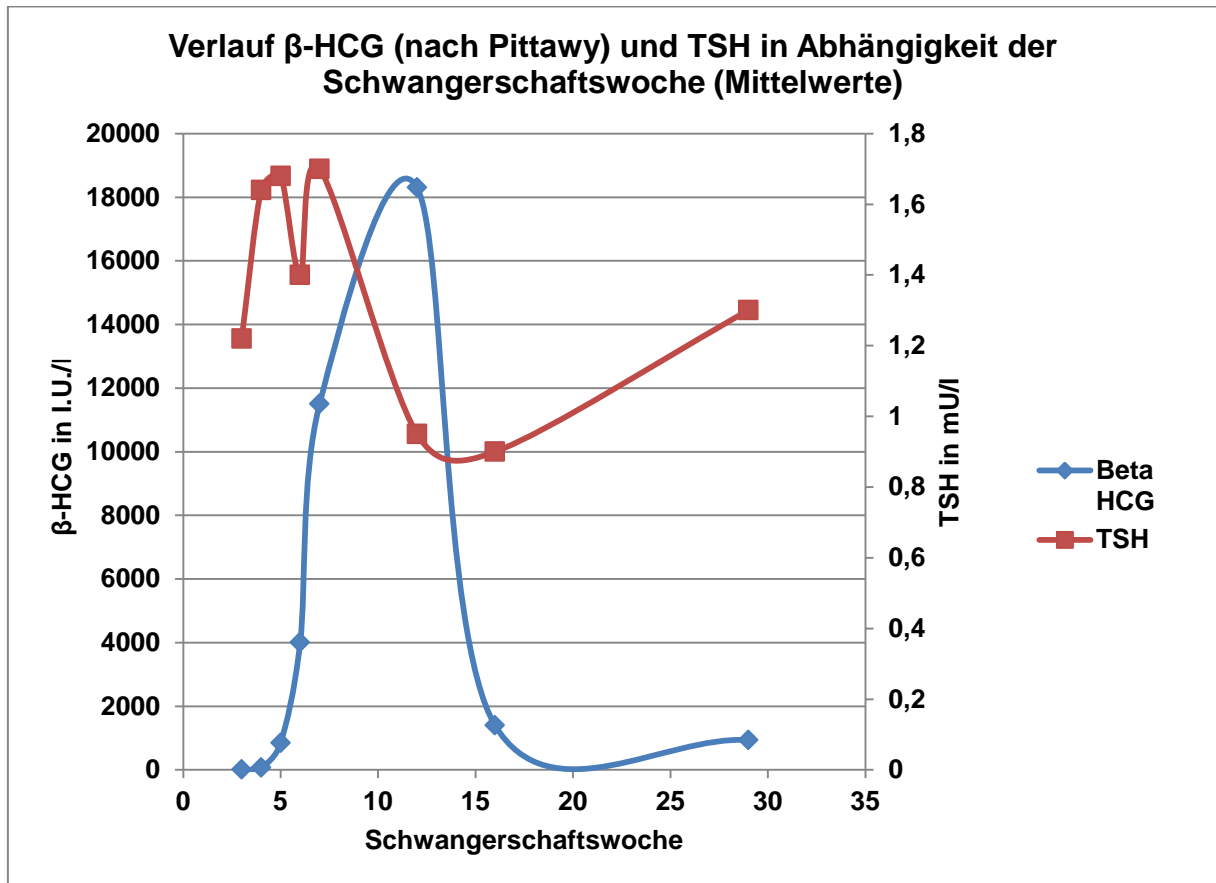


Abbildung 19

Im Rahmen unserer Auswertung zeigten bei 859 Untersuchungsterminen innerhalb der ersten 20 Schwangerschaftswochen 86 Frauen (10,0 %) ein supprimiertes TSH basal ($<0,2$ mU/l), 758 Schwangere (88,2%) ein normwertiges TSH und nur 15 Frauen, entsprechend 1,7%, ein erhöhtes TSH ($>3,5$ mU/l). Unter Berücksichtigung des peripheren Hormonspiegels finden sich innerhalb der Gruppe mit supprimiertem TSH basal drei Frauen mit isolierter fT_3 -Erhöhung sowie 17 Schwangere mit Erhöhung des fT_4 -Spiegels. Vier Frauen zeigen eine Erhöhung von fT_3 als auch fT_4 ; dies entspricht einer Häufigkeit von 4,7% von schwangeren Frauen mit supprimiertem TSH basal in Kombination mit einer Erhöhung der peripheren Schilddrüsenwerte. Im Verhältnis zur Datenlage aus der Literatur, wo die Inzidenz der β -HCG induzierten manifesten Hyperthyreose mit 2-3% der Schwangerschaften

angegeben wird, liegt der Wert der Frauen mit supprimiertem TSH im Sinne einer latenten Hyperthyreose deutlich höher. Obwohl die Inzidenz der manifesten gegenüber der latenten Hyperthyreose nicht unmittelbar vergleichbar erscheint, ergibt sich bereits bei latenter Hyperthyreose häufig die Frage einer Behandlungsnotwendigkeit mit entsprechendem Risiko für das ungeborene Leben.

Der relativ hohe Anteil von 10,0% Schwangeren mit supprimiertem TSH, also einer möglichen hyperthyreoten Stoffwechsellage, ergibt sich unseres Erachtens aus der Kombination des Untersuchungszeitpunktes in Verbindung mit den oben dargestellten, physiologischen Schwankungen des β -HCG. In der Gruppe von werdenden Müttern mit supprimiertem, aber auch euthyreotem TSH basal zeigen sich somit folgende Probleme:

- 1.) Die Problematik der Interpretation eines niedrigen basalen TSH-Wertes als Hinweis für eine nicht bestehende behandlungsbedürftige Hyperthyreose im Rahmen einer β -HCG-induzierten Hyperthyreose kann im äußersten Fall zur iatrogenen Schädigung der Frucht führen und die Schwangerschaft gefährden;
- 2.) Durch den das TSH senkenden Effekt des β -HCG bei vor der Schwangerschaft hypothyreoten Patienten kann sich ein „falsch-normaler“ TSH-Wert ergeben und so eine Behandlung nicht zeitgerecht erfolgen.

Die Gruppe von werdenden Müttern mit manifester Hypothyreose zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung haben durch den Effekt von β -HCG möglicherweise eine erheblich ausgeprägtere hypothyreote Stoffwechsellage als der initiale Test vermuten lässt.

Eine mögliche Interaktion zwischen den bestimmten TSH-Werten und der Jod-Substitution muss, um die Ergebnisse unserer Untersuchung entsprechend werten zu können, ebenfalls analysiert werden.

Die verschiedenen Fachgesellschaften empfehlen eine tägliche Jodaufnahme für Schwangere zwischen 200 bis 230 $\mu\text{g}/\text{d}$ (23, 27, 28, 29, 30), wobei die Quantifizierung des Anteils, der über die Nahrung aufgenommen wird, problematisch erscheint. In den uns vorliegenden Daten erhielten der geringere Anteil der Frauen eine Jod-Substitution zwischen 200 und 750 $\mu\text{g}/\text{d}$.

Obwohl bei den übrigen Schwangeren keine Angaben über eine zusätzliche Jodsubstitution bestanden, muss dennoch davon ausgegangen werden, dass über die Einnahme frei verkäuflicher Vitamin- und Kombinationspräparate auch hier bei einem Teil der Frauen Jod substituiert wurde.

Bei der Auswertung der gesamten Gruppe mit 1283 Untersuchungen und bei der im Detail betrachteten Gruppe der ersten 20 Wochen mit 859 Schwangeren zeigen sich grenzwertig signifikante Änderungen des basalen TSH-Wertes in Abhängigkeit der Jod-Medikation. Erwartungsgemäß und in Konkordanz mit Daten aus Staaten mit besserer Jodversorgung findet sich ein etwas erhöhter Spiegel des TSH basal bei den Schwangeren, welche jegliche Jodsubstitution einnehmen. Zusätzlich muss offen bleiben, ob sich in der Gruppe der substituierten Frauen ein positiver Bias über die behandelnden Gynäkologen respektive Hausärzte findet, welche diese Frauen dann zur weiterführenden Diagnostik in die fachärztliche Betreuung überweisen. Hier wäre sicherlich eine ergänzende Untersuchung an unselektionierten schwangeren Frauen sinnvoll, welche nicht im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen in einer speziell hierfür eingerichteten Praxis vorgestellt werden.

Nach Auswertung unserer Daten zeigte sich zudem noch ein weiterer Faktor, der das Ergebnis des basal gemessenen TSH entscheidend beeinflusst und zu Fehlinterpretationen führen kann: der Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Wie bereits oben angeführt, ist die Bestimmung der Schilddrüsenwerte in der Schwangerschaft in den deutschen Leitlinien nicht vorgesehen, so dass die Entscheidung zur Untersuchung im Ermessen des behandelnden Arztes liegt. Die erste große Screening-Untersuchung findet in der 9. bis 12. Schwangerschaftswoche statt (22). Schildert eine Schwangere im Rahmen dieser Untersuchung schilddrüsenpezifische Beschwerden oder besteht aufgrund anderer, z. B. autoimmunologischer Erkrankungen, ein erhöhtes Risiko für eine Schilddrüsenfunktionsstörung, so wird die Erstuntersuchung um die Bestimmung des TSH basal ergänzt werden. Dieser zeitliche Verlauf führt dazu, dass die Bestimmung des basalen TSH genau in das Zeitfenster der Schwangerschaft fällt, in dem die höchsten β -HCG-Spiegel zu erwarten sind (12, 34) und sich damit das größte Risiko einer falschen Interpretation der physiologischerweise niedrigen TSH-Werte ergibt. Wie die Auswertungen

zeigen, sind die TSH-Werte in der zweiten Hälfte des 2. Trimenons sowie im 3. Trimenon nicht signifikant verändert und zeigen einen stabilen, in dieser Zeit nicht mehr relevant vom β -HCG beeinflussten Verlauf. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass der Zeitpunkt der Untersuchung auf eine schilddrüsenspezifische Erkrankung von eminenter Bedeutung ist.

Um dieses diagnostische Dilemma lösen zu können, bietet sich als Alternative zu repetitiven Messungen nur die Berechnung adjustierter Normwerte in Abhängigkeit des Voranschreitens der Schwangerschaft an. Dies wurde unter Gruppenbildung und Berücksichtigung des Vorstellungszeitraumes, bis zur 20. Woche in wöchentlichen, danach in 4-wöchentlichen Intervallen durchgeführt. Vergleicht man die über die Transformation erhaltenen „neuen“ Grenzwerte innerhalb der $2\text{-}\sigma$ -Grenzen, so finden sich insbesondere in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft deutlich verschobene Normwerte, die eine Interpretation eines gemessenen TSH-basal-Spiegels für den behandelnden Arzt erleichtern. Um die 12. bis 18. Schwangerschaftswoche, im Einklang mit den steigenden β -HCG-Werten, sinken die Grenzwerte für das maximal und minimal noch physiologische TSH in einen Bereich von minimal 0,01 mU/l sowie maximal von 2,6 mU/l. Ab der 20. Woche steigen die Werte langsam wieder bis zum Niveau des Normalkollektives an. Obwohl in unserer Auswertung die Bestimmung des Konfidenzintervalles eine sehr große Streuung zeigt – bedingt einerseits durch zum Teil kleine Gruppengrößen, andererseits durch den Bias, welcher durch Vorstellung der Schwangeren in einer spezialisierten Praxis entsteht und durch TSH-„Ausreisser“, die die Berechnung beeinflussen – so können doch die via logarithmischer Transformation erhaltenen Grenzwerte als Anhalt für die Entscheidung nützlich sein, die Diagnose einer pathologischen Schilddrüsenstoffwechsellage zu verwerfen.

Bei der Betrachtung der neu berechneten Referenzwerte führten wir, um aufgrund der Gruppengröße eine validere Datenlage zu erhalten, die Analyse in Abhängigkeit des Schwangerschaftsdrittels durch. Hier finden sich die niedrigsten, möglicherweise als Anhalt dienenden Referenzwerte im zweiten Drittel in einem Bereich zwischen 0,04 mU/l und 2,89 mU/l. Da die Schwankungen des TSH-Wertes bei der Einzelnen jedoch innerhalb des

zweiten Drittels am stärksten sind sollte – unseres Erachtens nach – im Rahmen der Wertung des TSH-Spiegels die Schwangerschaftswoche und nicht das Trimenon berücksichtigt werden.

Aufgabe weiterer Untersuchungen sollte sein, einen unselektionierten und großen Datenpool von schwangeren Frauen in den ersten 20 Wochen zu erhalten, um dann mit Hilfe der Transformation „echte“ Referenzbereiche inklusive einer geringeren, validen Streuung zu berechnen. Nur mit Hilfe einer entsprechenden Datenmenge liessen sich, möglichst unabhängig von individuellen Schwankungen, entsprechende Referenzen ermitteln. Dies wird auch deutlich bei der aus unseren Zahlen generierten Referenzwerte, welche einerseits durch Schwangere mit Ausreißern ihrer TSH-Werte, andererseits durch kleine Gruppengrößen insbesondere in der Frühschwangerschaft bis zur 6. Woche sowie zum Ende hin, also ab der 30. Woche, beeinflusst waren: es zeigt sich eine sehr große Varianz der Daten mit einer unerwartet breiten Streuung. Dennoch wird deutlich, wie wichtig insbesondere in der Schwangerschaft ggf. repetitive TSH-Messungen sind und es ergibt sich die Aufgabe, wie bereits o. a., aus einem großen Pool an unselektionierten schwangeren Frauen insbesondere für das 1. und 2. Trimenon neue Referenzwerte zu generieren.

6 Fazit

Aus unserer Untersuchung und den aufgrund der physiologischen Anpassung in der Schwangerschaft sich ergebenden hormonellen Änderungen ergibt sich unseres Erachtens folgende, zusammengefasste Quintessenz:

- 1.) Schwankungen des basalen TSH-Wertes zeigen sich in relevanter Form nur in den ersten zwanzig Schwangerschaftswochen, nicht jedoch darüber hinaus in der späteren Schwangerschaft;
- 2.) die Inzidenz der β -HCG-induzierten TSH-Suppression innerhalb aller ausgewerteten Daten ist in unserem von zuweisenden Kollegen selektionierten Patientengut mit 8,0% hoch, wobei hier auch die peripher euthyreote latente Hyperthyreose erfasst wurde; andererseits korreliert dieser Wert mit dem Median des Vorstellungszeitpunktes in der 16. Schwangerschaftswoche bei zeitlich ausgeprägtester Interaktion mit dem β -HCG; die in der Literatur gefunden Inzidenzen werden über alle Schwangeren angegeben, der Bestimmungszeitpunkt und damit die Interaktion mit β -HCG findet dort keinen Eingang;
- 3.) die Interpretation der supprimierten TSH-Werte erscheint aufgrund der Interaktion mit dem β -HCG als äusserst problematisch und darf im Einzelfall nur nach eingehender Kontrolle der Laborwerte im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu einer thyreostatischen Therapie führen, da diese fruchtschädigend sein kann;
- 4.) in der Gruppe der euthyreoten Schwangeren muss davon ausgegangen werden, dass, durch die durch β -HCG erfolgende Supprimierung des TSH, Frauen nicht erfasst werden, die hypothyreot sind, was ebenfalls zu einer Fruchtschädigung und zu einem größeren Anteil an Aborten führen kann;
- 5.) die von den Fachgesellschaften empfohlene Jod-Substitution während der Schwangerschaft hat in unserer Auswertung eine nur geringe Auswirkung auf den basalen TSH-Wert mit niedrigem Signifikanzniveau; hier wären noch Untersuchungen an streng unselektionierten Frauen erforderlich, um eine eventuelle Beeinflussung weiter zu evaluieren;

- 6.) der sich aus den Gegebenheiten in Deutschland entwickelnde erste Zeitpunkt der Bestimmung des TSH basal (Median: 16. Schwangerschaftswoche) birgt die Gefahr, das TSH zum Zeitpunkt der maximalen Suppression zu messen und so in einen therapeutischen Konflikt hinsichtlich der Behandlungsnotwendigkeit bei den Schwangeren zu kommen, die auch peripher alterierte Schilddrüsenwerte zeigen, in unserem Kollektiv 3,9% der Frauen mit supprimiertem TSH, also 0,3% des Gesamtkollektivs;
- 7.) die Bestimmung schwangerschaftsspezifischer Grenzwerte durch Transformation der TSH-Werte zeigt insbesondere in den ersten 20 Wochen ein deutlich niedrigeres Niveau, wenn auch mit großer Streuung der Werte, so dass hier weitere Untersuchungen sinnvoll erscheinen, um valide Empfehlungen aussprechen zu können.

Unseres Erachtens ist die routinemäßige Bestimmung des basalen TSH-Wertes mindestens an zwei, besser an drei Zeitpunkten innerhalb einer Schwangerschaft zu empfehlen, um differentialdiagnostisch eine β -HCG induzierte Hyperthyreose ausschliessen zu können. Ergänzend sollte somit die erste Bestimmung möglichst früh, zumindest aber vor der 10. Woche erfolgen.

Bei unklaren Konstellationen, insbesondere im Zeitraum zwischen der 12. bis 16. Schwangerschaftswoche, sollte ergänzend die Konzentration von fT_3 und fT_4 bestimmt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Eine Jod-Substitution sollte unter Beachtung der Ernährungsumstände und entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften unabhängig von den Überlegungen zum TSH erfolgen, da die Ergebnisse unserer Untersuchung keinen negativen Einfluss zeigen und trotz Signifikanz zu leichter TSH-Erhöhung keine Interaktion zu erwarten ist.

Unklar bleibt, ob bei Schwangeren mit euthyreotem TSH dieses zum Teil nicht auch dadurch zustande kommt, dass hier ein unzureichender β -HCG-Anstieg vorliegt. Dies wäre nur zu klären, wenn im Rahmen einer großen Studie eine simultane Bestimmung von β -HCG zusätzlich zu den Schilddrüsenparametern

durchgeführt werden würde. Vor dem Hintergrund der relativ hohen Rate an Aborten bei übersehener Hypothyreose wäre auch zu klären, ob hier nicht primär eine Störung der β -HCG-Synthese im ersten Drittel der Schwangerschaft vorliegt.

Die deutlich niedrigeren, via Transformation neu generierten TSH Grenzwerte mögen als Orientierung dienen, zeigen aber auch die Notwendigkeit erneuter Untersuchungen mit noch größeren Datenmengen, um valide Referenzbereiche bilden zu können.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Interaktion zwischen β -HCG und TSH in der Schwangerschaft stellt ein differentialdiagnostisches Problem dar, weil die Wertung von supprimierten TSH-Spiegeln erschwert wird. Dies kann im schlimmsten Fall zu Fehlinterpretationen führen. Ziel der vorliegenden Arbeit war, diese Interaktion an einem großen Kollektiv in einen zeitlichen Kontext mit dem Verlauf der Schwangerschaft zu bringen, da der Zeitpunkt des Screenings entscheidenden Einfluss auf die Höhe des TSH-Spiegels hat. Zusätzlich wurden anhand der vorliegenden Daten Referenzbereiche für Schwangere berechnet und der Einfluss einer Jodmedikation untersucht.

Patienten und Methoden: Aus einem unselektionierten Pool von Patientinnen eines nuklearmedizinischen Praxisverbundes wurden die Daten von 1283 schilddrüsengesunden Schwangeren zwischen 16 und 48 Jahren ausgewertet. Neben der TSH-Bestimmung lag ein Schwerpunkt auf dem zeitlichen Verlauf, so dass die Schwangeren in Untergruppen von je 2 Wochen analysiert wurden. Untersucht wurde der Einfluss der Jodmedikation auf die TSH-Werte. Am Ende erfolgte mit Hilfe der logarithmischen Transformation unter Verwendung der 2-Sigma-Grenzen die Bestimmung neuer TSH-Referenzbereiche für Schwangere.

Ergebnisse: Es zeigt sich zu Beginn der Schwangerschaft ein Anstieg der mittleren TSH-Werte von 1,22 mU/l in der 2. SSW bis auf 1,7 mU/l um die 7. SSW mit einem konsekutiven Abfall der TSH-Werte bis auf 0,9 mU/l bis zur 16. SSW (entsprechend 52,9%). Der größte Abfall findet sich in der 12. bis 14. SSW, also zum Zeitpunkt des ersten Screenings. Die Jodmedikation hat keinen maßgeblichen Einfluss auf den TSH-Wert. Die Berechnung schwangerschaftskorrigierter Referenzbereiche zeigt im ersten Drittel TSH-Werte von 0,08 – 3,67 mU/l, im 2. Drittel 0,04 – 2,88 mU/l und im 3. Trimenon 0,17 – 3,19 mU/l.

Schlussfolgerungen: Die Arbeit zeigt, dass die niedrigsten TSH-Werte zum Zeitpunkt des ersten Screenings zu erwarten sind und deswegen möglicherweise zu Fehlentscheidungen führen können. Ein relevanter Zusammenhang der Jodmedikation mit dem TSH-Wert lässt sich nicht nachweisen. Neue Referenzbereiche für Schwangere könnten hilfreich sein, dieses diagnostische Dilemma zu vermeiden.

7 Summary

Background: The hormonal interaction between β -HCG and TSH represents a challenge for the diagnosis of thyroid dysfunction in pregnancy. This effect is especially prominent during early pregnancy, as the assessment is complicated by reduced TSH levels. Unfortunately this can lead to misdiagnosis. The objective of this large, multicentre study was to establish the temporal relationship between serum TSH and the stage of pregnancy. In addition, we were able to use the data obtained to recommend new reference values of serum TSH in pregnant women.

Patients and Methods: We analysed the data of 1283 pregnant women admitted to a number of different centres, specialising in nuclear medicine, of a period of 22 years. All women had normal thyroid function and came from an unselected pool of female patients. In addition to measurements of TSH levels, the study focused on aspects of temporal progression, and the pregnant subjects were analysed in groups each spanning two weeks of pregnancy. Finally, the effects of the iodine medication on TSH levels were investigated. The study concluded with new ranges of TSH reference values for pregnant women, which were calculated using a logarithmic transformation at the 2-sigma boundaries.

Results: A rise in serum TSH levels was observed in early pregnancy, from 1.22 mU/l at week 2 of pregnancy to 1.7 mU/l at week 7-8 with a subsequent decrease in TSH values down to 0.9 mU/l at week 16 of pregnancy (which corresponds to 52.9%). The greatest decrease occurred from the 12th to the 14th week of pregnancy, which coincides with the first screening test. The iodine medication did not produce a significant effect on the observed TSH values. The corrected reference values for TSH were calculated to be 0.08 - 3.67 mU/l in the first trimester, 0.04 - 2.88 mU/l in the second trimester, and 0.17 - 3.19 mU/l in the third trimester.

Conclusions: This study shows that TSH values can be expected to be at their lowest at the time of the first screening blood test, which may cause them to be misinterpreted. No relevant relationship between the iodine medication and TSH values could be established. New reference ranges specific to pregnant women may help to prevent this type of diagnostic dilemma.

8 Danksagung

Mein Dank bei der Entstehung dieser Arbeit gilt Herrn PD Dr. med. Thomas Rink, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke ihm besonders für die Themenstellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige konstruktive Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Herrn Prof. Dr. med. Frank Grünwald, Leiter der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Frankfurt am Main, danke ich für die Unterstützung. Herrn Chefarzt Dr. med. Wolfgang Dembowski danke ich für die Vermittlung des Kontaktes im nuklearmedizinischen Praxisverbund und zu Herrn PD Dr. med. Thomas Rink. Bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Mann und unseren wundervollen Kindern und meinen Eltern möchte ich mich ganz besonders bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der Dissertation, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

9 Literaturverzeichnis

1. Drenckhahn D, Zenker W. *Benninghoff Anatomie Band 2*. München, Wien, Baltimore. Urban und Schwarzenberger, 1993: 189-196.
2. **Colbow B, Pfannenstiel P**. Thyroid diseases in pregnancy. *Der Gynäkologe*. 1990; 23: 47-52.
3. **Fisher DA**. Fetal thyroid function: diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 40: 16-31.
4. Deetjen P, Speckmann EJ. *Physiologie*. 3. Auflage München Stuttgart Jena Lübeck Ulm Urban und Fischer; 1999: 578-580.
5. **Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA**. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1990; 323 (2): 91-96.
6. Stauber M., Weyersthal T. Erkrankungen des endokrinen Systems. *Gynäkologie und Geburtshilfe Duale Reihe*. Thieme. 2001: 555-557.
7. **Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR**. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002; 23(1): 38-89.
8. **Pittawy DE, Reish RL, Wentz AC**. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 152(3): 299-302.
9. Hinze F, Fink H. Aktuelle Schilddrüsendiagnostik und -therapie bei Fertilitätsstörungen und Schwangerschaft. *Hamburger Ärzteblatt*. 12/2004: 576–578.
10. **Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH**. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(6): 946-949.
11. Bachmayr S, Buchinger W, Dümpelfeld-Liebentritt KM et al. Schilddrüse und Schwangerschaft. *Schilddrüsenkonsens 2009 der Fachgruppen*

Nuklearmedizin. URL: <http://hormon.org/schilddruese-funktion/Schilddruese-Schwangerschaft-Konsens.pdf>.

12. Deeb N. Die Wechselwirkung von beta-HCG mit dem TSH-Rezeptor. & Angiogene Faktoren in Pathogenese und Prädiktion der Präeklampsie. *Ärzte Zeitung*. 2010: URL: <http://www.aertzezeitung.de/medizin/krankheiten/hormonstoerungen/schilddruesen-erkrankungen/?sid=608829>.

13. **Hershman JM**. The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9): 3305-3306.

14. **Hershman JM**. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin of the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18(2): 249-265.

15. **Goodwin TM**. Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008; 35(3): 401-417.

16. **Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH**. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167(3): 648-652.

17. **Antolic B, Gersak K, Verdenik I, Novak-Antolic Z**. Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome epidemiologic study in Slovenia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006; 19(10): 651-654.

18. **Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE et al**. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000; 7(3): 127-130.

19. **Wasserstrum N, Anania CA**. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(4): 353-358.

20. **Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG**. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1988; 72(1): 108-112.

21. **Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I.** Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9): 3099–3102.
22. Bundesausschuss für Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschuss für Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und Entbindung. *Mutterschaftsrichtlinien.* 2011; **URL:** http://www.kvwl.de/arzt/recht/kbv/richtlinien/richtl_mutterschaft.pdf.
23. Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? 2006; **doi:** <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1748>.
24. **Mansourian AR.** Thyroid function tests during first-trimester of pregnancy: a review of literature. *Pak J Biol Sci.* 2010; 13(14): 664-673.
25. **Gärtner R, Bechtner G, Rafferteder M, Greil W.** Comparison of urinary iodine excretion and thyroid volume in students with or without constant iodized salt intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997; 105: 43-45.
26. Tempfer C, Dietrich W. Leitlinien Geburtshilfe. *Speculum-Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2007; **URL:** <http://www.kup.at/kup/pdf/6620.pdf>.
27. **Glinöer D.** Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11(5): 471-481.
28. WHO. Iodine deficiency disorders eliminated by the year 2000. *Resolution of the 52rd World Health Assembly.* 1999; **URL:** http://www.who.int/nutrition/topics/WHA52.24_idd_en.pdf.
29. Arbeitskreis Jodmangel. Jodmangel in Schwangerschaft und Stillzeit. 2011; **URL:** <http://www.jodmangel.de/ausreichende-jodversorgung/schwangere-und-stillende/#empfehlungen-des-akj>.
30. Bundesinstitut für Risikobewertung. Jod, Folat/Folsäure und Schwangerschaft - Ratschläge für Ärzte. 2014; **URL:** <http://www.bfr.bund.de/cm/350/jod-folat-folsaeure-und-schwangerschaft.pdf>.

31. **Cao XY, Jiang XM, Dou ZH et al.** Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994; 331(26): 1739-1744.
32. Bundesinstitut für Risikobewertung. Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland. Aktualisierte Stellungnahme des BfR. 2004; **URL:** <http://www.bfr.bund.de/cm/208/nutzen-und-risiken-der-jodprophylaxe-in-deutschland.pdf>.
33. **Zimmermann M.** Iodine requirements in pregnancy and infancy. *Pediatr perinat epidemiol.* 2012; 26: 108-117.
34. **Braunstein GD.** hCG-testing: Volume II. Answers to frequently asked questions about hCG testing. *Monograph* 1991; 97-9325. Abbott diagnostics educational services.
35. **Zimmermann M, Delange F.** Iodine supplementation of pregnant women in europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(7): 979-984.
36. **Glinoeer D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18(3): 404-433.
37. Klett M. Konsequenzen des Jodmangels im Säuglingsalter. *Usadel KH, Weinheimer B Schilddrüse 95.* Walter De Gruyter, Berlin, New York. 1996; 24-32.
38. **Zabransky S.** Prae- und postnatale Strumaprophylaxe. *Sozialpäd und Kipra.* 1995; 17: 568-570.
39. WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health. 1996. **URL:** http://whqlibdoc.who.int/publications/1996/9241561734_eng.pdf?ua=1.
40. **De Groot L, Abalovich M, Amino N et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 2543-2565.

41. Zettinig G, Buchinger W. Die Schilddrüse in besonderen Lebensabschnitten. *Schilddrüse –Kurz und Bündig*. Verlag Krause & Pachernegg, Wien. 2005; 59-61.
42. **Deruelle P, Dufour P, Subtil D et al.** Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002; 30(3): 204-209.
43. **Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.** Ouvert and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002; 12(1): 63–68.
44. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341(8): 549-55.
45. Hotze LA, Schumm-Draeger PM. Leben mit Schilddrüsenerkrankungen. *Schilddrüsenerkrankungen, Diagnose und Therapie*. 2008; 5. Auflage, Berlin: 165-175. Berliner medizinischen Verlagsanstalt GmbH.
46. **Häusler S.** Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bei Kinderwunsch und Schwangerschaft. *Frauenarzt*. 2014; 55(8): 761-769.

10 Lebenslauf Lisa Giller

Geburtsdatum	15.10.1979
Geburtsort	Köln
Familienstand	ledig, eine Tochter, ein Sohn
Konfession	evangelisch

Schulbildung

1986 – 1990	Grundschule Bergheim
1990 – 1999	Gutenberg Gymnasium Bergheim
06/1999	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

1999 – 2007	Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
04/2003	Ärztliche Vorprüfung
2006 – 2007	Praktisches Jahr, Evangelisches Krankenhaus Bethesda
07/2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

02/2008 – 06/2013	Assistenzärztin Innere Medizin St. Vinzenz KH Hanau
10/2012 -10/2013	Elternzeit
Seit 11/ 2013	Assistenzärztin Kardiologie Klinikum Oldenburg
Seit 06/2015	Elternzeit

11 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

β-HCG- induzierte Hyperthyreose in der Schwangerschaft – Vermeidung von Fehlinterpretationen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen

in der Klinik für Nuklearmedizin unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Thomas Rink mit Unterstützung durch Prof. Dr. Frank Grünwald ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.