

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik und Biomathematik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim

Verringerung der Frühgeburtenrate bei Früherkennung und modifizierter  
Therapie der Hypothyreose in der Schwangerschaft

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Nils Kristian Berge

aus  
Mannheim  
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß, Dipl.-Mathematikerin

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	IV
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 Frühgeburt – eine globale Herausforderung.....	1
1.1.1 Definitionen und Prävalenzen.....	1
1.1.2 Risikofaktoren, Mortalität, Komplikationen und Folgen .....	2
1.1.3 Volkswirtschaftliche Belastung .....	5
1.2 Schilddrüsenpathologien .....	5
1.2.1 Prävalenzen.....	6
1.2.2 Schwierigkeiten in der Diagnosestellung .....	8
1.2.3 Jodversorgung und Schilddrüsenfunktion.....	8
1.2.4 Physiologie der mütterlichen Schilddrüse in der Schwangerschaft.....	9
1.3 Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Schwangerschaft.....	11
1.3.1 Pathophysiologie der Schilddrüsenhormone in utero.....	11
1.3.2 Maternaler Schilddrüsenhormonmangel – ein Problem für das Kind.	13
1.4 L-Thyroxinsubstitution vor oder in der Frühschwangerschaft .....	15
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit .....	16
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>17</b>
2.1 Studienpopulation.....	17
2.2 Screeningprogramm „BabyCare“ .....	19
2.3 Demographischer Vergleich der Studiengruppen und der Kontrollgruppe...	19
2.4 Laboranalysen .....	22
2.5 Statistische Analysen .....	23

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
3.1	Vergleich der Frühgeburtenraten.....	24
3.2	Vergleich der Gruppen bezüglich demographischer Merkmale .....	24
3.3	Vergleich der Gruppe A mit der Kontrollgruppe .....	26
3.3.1	Univariable Analysen.....	26
3.3.2	Einfluss einzelner Merkmale auf die Frühgeburtlichkeit.....	28
3.3.4	Identifizierung von Risikofaktoren .....	31
3.3.4	Multiple logistische Regressionsanalyse .....	33
3.3.5	Ergänzende Analyse bei fehlenden Werten.....	34
3.4	Vergleich der Gruppe B mit der Kontrollgruppe .....	35
3.4.1	Univariable Analysen.....	35
3.4.2	Einfluss einzelner Merkmale auf die Frühgeburtlichkeit.....	37
3.4.4	Identifizierung von Risikofaktoren .....	40
3.4.4	Multiple logistische Regressionsanalyse .....	41
3.4.5	Ergänzende Analyse bei fehlenden Werten.....	42
3.5	Senkung der Frühgeburtenrate in den Studiengruppen.....	42
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>44</b>
4.1	Präkonzeptioneller mütterlicher fT4-Spiegel.....	44
4.2	Hypertonie, BMI und Frühgeburtsrisiko .....	45
4.3	Beginn der L-T4 Therapie zur Reduzierung der Frühgeburtenrate.....	46
4.4	Folsäuresubstitution und Frühgeburtsrisiko .....	47
4.5	Jodmangel und Frühgeburtsrisiko .....	48
4.6	Schilddrüsenmonitoring – ein notwendiges Kontrollinstrument .....	48
4.7	Schilddrüsenautoantikörper bei Euthyreose .....	50
4.8	Möglichkeiten eines Screenings .....	50
4.9	Stärken und Limitationen.....	51
4.9.1	Unterschiede zwischen den Studiengruppen.....	51
4.9.2	Einschränkungen durch das Studiendesign.....	53
4.10	Schlussfolgerung.....	54

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	55
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	56
7 ANHANG .....	67
8 LEBENSLAUF .....	69
9 DANKSAGUNG .....	70

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ak = Antikörper

ATA = American Thyroid Association

BMI = Body Mass Index

β-HCG = Humanes Choriongonadotropin

ca. = circa

DIO3 = Plazenta-Typ-3-Deiodinase

ES = Endocrine Society

ETA = European Thyroid Association

fT4 = freies Thyroxin

HR = Hazard Ratio

IVF = In-Vitro-Fertilisation

l = Liter

L-T4 = Levothyroxin / L-Thyroxin

mIU/L = Milli International Units / Liter

ml = Milliliter

μl = Mikroliter

OR = Odds Ratio

pmol = Pikomol

SCH = Subclinical Hypothyreosis

SD = Standard Deviation

SHIP = Study of Health in Pomerania

SSW = Schwangerschaftswoche

TBG = Thyroxin-bindendes Globulin

Tg = Thyreoglobulin

TPO = Thyreoperoxidase

TSH = Thyreotropin / Thyreoidea-stimulierendes Hormon

T3 = Trijodthyronin

T4 = Thyroxin

WHO = World Health Organisation

Z.n. = Zustand nach

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Frühgeburt – eine globale Herausforderung

### 1.1.1 Definitionen und Prävalenzen

Trotz intensiver Bemühungen in den letzten Dekaden ist es nicht gelungen, die Frühgeburtenrate in Deutschland zu senken. Frühgeburtlichkeit ist sowohl in Deutschland als auch international eine medizinische Herausforderung. Bedingt durch den neonatologischen Fortschritt überleben immer mehr extrem unreife Neugeborene, allerdings häufig mit einer lebenslang erhöhten Morbidität und einer permanenten kognitiven und motorischen Behinderung<sup>1,2,3</sup>.

Die Ätiologie der Frühgeburt ist multifaktoriell und hängt von demografischen, ernährungsphysiologischen und umweltbedingten Faktoren, aber auch vom Fortschritt in der Reproduktionsmedizin ab, welche auch Frauen mit chronischen und schweren Erkrankungen zu einem Kind verhelfen kann.

Frühgeburten betrachtet man heute als klinische Endstrecke unterschiedlicher pathophysiologischer Kaskaden, deren Komplexität eine kausale Therapie bis heute verhindert hat<sup>1,2,3,4</sup>.

Als Frühgeburt gilt eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ( $\leq 36+6$  SSW). Als frühe Frühgeburt wird die Schwangerschaftsbeendigung vor der vollendeten 32. SSW und als sehr frühe Frühgeburt die Schwangerschaftsbeendigung vor der vollendeten 28. SSW bezeichnet.

Ätiologisch unterscheidet man zwischen einer spontanen Frühgeburt und einer iatrogen induzierten Frühgeburt. Spontane Frühgeburten werden z.B. durch vorzeitige Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz, einen spontanen Blasensprung oder vorzeitige Plazentalösung verursacht, während iatrogene Frühgeburten wegen Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Eklampsie und Plazentainsuffizienz medizinisch induziert werden, um das Leben des Fötus und der Mutter zu schützen.

Blencowe et al. ermittelten 2012 eine durchschnittliche globale Frühgeburtenrate von 11,1%<sup>5</sup>. In absoluten Zahlen sind das etwa 15 Millionen Kinder weltweit, die vor der vollendeten 37. SSW geboren werden. Davon sterben rund eine Million Kinder vor Erreichen ihres sechsten Lebensjahrs an den akuten und langfristigen Komplikationen ihrer Frühgeburtslichkeit mit erheblichen traumatischen Folgen für Eltern, Geschwister und deren Angehörige<sup>6</sup>.

In einigen Ländern, insbesondere westlichen Industrienationen, weisen die Daten auf eine Erhöhung der Frühgeburtenrate hin. Umfangreiche perinatale Statistiken aus 65 Ländern, darunter vor allem europäische, mit verlässlichen Trends zur Entwicklung der Frühgeburtenrate belegen dies. 62 von 65 Ländern hatten zwischen 2000 und 2010 eine Erhöhung der Frühgeburteninzidenz zu verzeichnen<sup>5</sup>.

In Deutschland beträgt die Prävalenz von Frühgeburten 8,6%<sup>6</sup> (22. bis 37. SSW) und ist damit eine der höchsten innerhalb der Europäischen Union<sup>7</sup>. 70% dieser Frühgeburten werden ätiologisch dem Formenkreis der spontanen Frühgeburten zugeordnet<sup>8</sup>, während 30% medizinische Ursachen haben und iatrogen induziert sind. Über die letzten Jahrzehnte zeigt die Frühgeburtenrate in Deutschland insgesamt eine stabile Prävalenz. Die Zahl der frühen Frühgeburten unter der 28. SSW ist jedoch um 65% gestiegen<sup>9</sup>. Ursächlich diskutiert wird unter anderem das kontinuierlich ansteigende Alter erstgebärender Frauen und die damit einhergehende höhere Prävalenz von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Hypertonus.

### 1.1.2 Risikofaktoren, Mortalität, Komplikationen und Folgen

Als etablierte Risikofaktoren für eine Frühgeburt gelten unter anderem: ein sehr junges oder sehr hohes Alter der Mutter, ein kurzer Abstand zur vorhergehenden Schwangerschaft, Präeklampsie, Mehrlingsschwangerschaft, In-Vitro-Fertilisation (IVF), zurückliegende Frühgeburten und Aborte, Tabakkonsum, niedriger sozioökonomischer Status, Erkrankungen des Zahnfleisches, aufsteigende vaginale Infektionen, Fehlernährung, geringe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und chronischer Stress. Auch ethnische Unterschiede sind in manchen Ländern wie den USA mit Frühgeburten assoziiert<sup>8,10,11</sup>. Hohe Eisenzufuhr, Schädelknochenverletzung und die Inanspruchnahme von

Schwangerschaftsvorsorge wiederum konnten als protektive Faktoren identifiziert werden<sup>10</sup>.

Frühgeburten sind der bedeutendste Risikofaktor für perinatale Morbidität. Etwa drei Viertel der perinatalen Mortalität und ca. die Hälfte der perinatalen Langzeitmorbidität lassen sich auf Frühgeburten zurückführen<sup>12,13</sup>. So liegt bei sehr frühen Frühgeburten unter der 28. SSW die Prävalenz der Zerebralparese bei 10-17% und die Prävalenz der schweren geistigen Retardierung mit einem Intelligenzquotienten von unter 70 bei 14-20%. Im Vergleich dazu ist nur bei 2,3 % der am Termin geborenen Kinder mit einer schweren geistigen Behinderung zu rechnen<sup>14-17</sup>.

Zu den weiteren Langzeitkomplikationen einer Frühgeburt zählen u. a. Asthma bronchiale<sup>19</sup>, Lernbehinderungen mit schulischen Problemen<sup>20</sup>, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome<sup>21</sup>, emotionale Defizite<sup>21</sup>, psychiatrische Erkrankungen<sup>22</sup>, Bluthochdruck sowie metabolische Störungen, die auf einer Insulinresistenz basieren<sup>23,24</sup>.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit aus dem Deutschen Ärzteblatt zeigt für Erwachsene mit Frühgeburtsanamnese ein erhöhtes Risiko für somatische Erkrankungen wie Asthma bronchiale (OR = 2,37), Diabetes mellitus (OR = 1,54) und chronische Nierenerkrankungen (HR = 3,01). Dabei sind die Odds Ratio (OR) und die Hazard Ratio (HR) vergleichbar mit relativen Risiken. Psychisch leiden die Betroffenen häufiger unter Persönlichkeitsstörungen, die zu Partnerschaftsproblemen führen können. Viele Betroffene besitzen nur reduzierte Möglichkeiten, eine romantische Beziehung einzugehen (OR = 0,72) und selbst Kinder zu bekommen. So lag die Wahrscheinlichkeit ehemals extrem frühgeborener Frauen, bis zum Alter von 37 Jahren ein Kind zu bekommen, bei lediglich 25%; gegenüber 68% bei reifgeborenen Frauen<sup>25</sup>.

Frühgeburlichkeit stellt außerdem den bedeutendsten Risikofaktor für perinatale Mortalität dar. Obwohl nur ca. 0,6% aller Kinder vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche geboren werden, liegt ihre Überlebenschance gerade einmal bei ca. 75%<sup>13,14</sup>.

Die weiterhin hohe Mortalität in dieser Gruppe trägt entsprechend stark zur Gesamtmortalität in der Perinatalzeit bei. Bei den frühgeborenen Kindern, die nach der 32.

SSW geboren wurden, beträgt die Mortalität 1,43%. Auch das ist noch um mehr als das Zehnfache höher gegenüber Kindern, die termingerecht geboren wurden. Deren Mortalitätsrate liegt bei 0,11%<sup>18</sup>.

Weiterhin ging Frühgeburtlichkeit in einer großen Registerstudie aus Norwegen, Finnland, Dänemark und Schweden auch mit einer erhöhten Mortalität im Erwachsenenalter einher. Die bezüglich Alter, Parität und Geburtsgewicht adjustierte Hazard Ratio betrug bei Personen, die vor der vollendeten 33. SSW geboren wurden, 1,44; bei der großen Gruppe derjenigen, die zwischen der vollendeten 34. und 36. SSW geboren wurden noch 1,23 und selbst bei denjenigen, die zwischen vollendeter 37. und 38. SSW geboren wurden, lag die adjustierte Hazard Ratio noch bei 1,12<sup>26</sup>.

Nicht nur die frühgeborenen Kinder leiden unter den Folgen der zu frühen Geburt, sondern vor allem auch deren Mütter. Singer et al. untersuchten die psychischen Auswirkungen auf die Mütter von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht im Vergleich zu Müttern mit voll ausgetragenen Kindern. Mütter mit einem frühgeborenen Kind litten auch noch zwei Jahre nach Geburt unter einer höheren psychischen Belastung. Erst drei Jahre nach der Geburt glich sich das psychische Stresslevel an Mütter mit termingerechter Geburt an. Der elterliche Erziehungsstress war aber weiterhin höher als in der Vergleichsgruppe. Außerdem fand man vermehrt mütterliche Depressionen, deren Ausprägungsgrad mit einer verlangsamten Entwicklung der Frühgeborenen korrelierte<sup>27</sup>.

Überraschenderweise haben die zuletzt durchgeführten Maßnahmen gegen die Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu einer Reduzierung der Frühgeburtenrate in einigen Ländern geführt, wie eine Studie aus den Niederlanden kürzlich ermittelt hat. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch unklar<sup>28</sup>. Allerdings warnt die World Health Organization (WHO), dass durch die geltenden Kontaktbeschränkungen in vielen ärmeren Ländern die Mortalität von Frühgeborenen steigen könnte, da u.a. auch der direkte körperliche Kontakt mit den Eltern, die sogenannte „Kängurumethode“, fehlt. Diese ersetzt in einigen Ländern des globalen Südens den Einsatz von Inkubatoren. Man schätzt, dass das Risiko eines Frühgeborenen, an den Folgen von Kontaktbeschränkungen zu versterben, mindestens 65-mal höher ist als das Risiko an einer Covid-19-Erkrankung zu sterben<sup>29</sup>.

### 1.1.3 Volkswirtschaftliche Belastung

Durch ihre hohe Prävalenz ist die Frühgeburtlichkeit ein beträchtlicher Kostenfaktor für Gesundheitssysteme. Zu den Aufwendungen für frühgeborene Kinder müssen gesundheitsökonomisch nicht nur die direkten Kosten einer Frühgeburt durch längere Krankenhausaufenthalte, Intensivbehandlungen u.a. kalkuliert werden, sondern auch erhebliche Folgekosten, die durch Nachsorge und Therapie kognitiver und motorischer Defizite wie z.B. Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie, häufigere Arztbesuche und andere entstehen. Bei manchen Kindern, die durch ihre Frühgeburtlichkeit stark beeinträchtigt sind, muss außerdem der Wegfall der Erwerbstätigkeit im Erwachsenenleben hinzugerechnet werden.

Eine Schätzung aus dem Jahr 2005 veranschlagt für die USA 26 Milliarden Dollar Kosten pro Jahr für die medizinische Versorgung, die Entbindung mit frühzeitigen Interventionen, sowie weitere Behandlungskosten, spezielle Bildungsangebote und verlorene Produktivitätskosten für einzelne Folgeschäden wie Zerebralparese, geistige Behinderung, Seh- und Hörbehinderungen<sup>30</sup>. Ähnliche Studien aus England<sup>31</sup> und Kanada<sup>32</sup> schätzen die Kosten für die Gesundheitssysteme der jeweiligen Länder auf drei- bis vierstelligen Millionenbeträge pro Jahr. Berücksichtigt man, dass Frühgeburtlichkeit mit einer breiten Palette weiterer Krankheiten assoziiert ist, müssen die tatsächlichen Kosten vermutlich noch höher geschätzt werden. Nicht zuletzt müssen auch Verdienstauffälle der Bezugspersonen, in diesem Fall vor allem der Eltern, zu den tatsächlichen Kosten addiert werden. Mütter Frühgeborener, die vor der Schwangerschaft erwerbstätig sind, kehren erst später und in geringerem Umfang an ihren Arbeitsplatz zurück als Mütter Nichtfrühgeborener<sup>33</sup>.

## 1.2 Schilddrüsenpathologien

In dieser Arbeit soll der Einfluss von Früherkennung und modifizierter Therapie der mütterlichen Hypothyreose in der Schwangerschaft auf das Frühgeburtsrisiko untersucht werden. Endokrinologisch unterscheidet man zwei pathologische Funktionszustände der Schilddrüse. Neben der manifesten oder klinischen Hypo- und Hyperthyreosen, die durch einen Mangel bzw. eine Erhöhung der Schilddrüsenhormone gekennzeichnet sind, und die beide auch außerhalb der Schwangerschaft behandlungs-

bedürftig sind, gibt es weitere für die Schwangerschaft wichtige pathologische Funktionszustände, die mangels klinischer Symptomatik jedoch vor allem durch Labordiagnostik erkannt werden. Hierzu zählen die subklinische bzw. latente Hypothyreose (SCH) und die subklinische oder latente Hyperthyreose, die sich jeweils durch eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des Thyreotropin (TSH) bei im Normbereich liegenden freien Schilddrüsenhormonen definieren.

Eine Sonderform der Schilddrüsenunterfunktion stellt die Hypothyroxinämie dar. Hierbei handelt es sich um einen erniedrigten freien Thyroxinspiegel, der im unteren Normbereich oder darunter liegt bei gleichzeitig normwertigem TSH-Spiegel. Diese Funktionsstörung beruht auf einer mangelnden Syntheseleistung der Schilddüse, die in der Regel durch einen alimentären Jodmangel oder durch eine Autoimmunthyreoiditis mit positivem Thyreoperoxidase-(TPO)-Antikörpertiter verursacht wird. Epidemiologisch sind sowohl die latente Hypothyreose als auch die Hypothyroxinämie mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit assoziiert<sup>34</sup>.

### 1.2.1 Prävalenzen

Schilddrüsenerkrankungen gehören epidemiologisch zu den häufigsten Erkrankungen der Frau im Fertilitätsalter. Dominierend sind hierbei die latente und die manifeste Hypothyreose. Laut der SHIP-Trendstudie aus dem Zeitraum 2008 bis 2012 wiesen 16,8% der Frauen im Alter von 20 bis 79 Jahren eine Schilddrüsenerkrankung auf<sup>35</sup>. Die Studie wurde in Mecklenburg-Vorpommern durchgeführt. Repräsentative Prävalenzdaten für schwangere Frauen liegen in Gesamtdeutschland nicht vor, da ein flächendeckendes Schilddrüsencreening bei Schwangeren oder von Frauen mit Kinderwunsch in Deutschland nicht existiert.

Die FBE (Forschung Beratung Evaluation GmbH) ist ein kommerzielles Unternehmen mit Sitz in Berlin, das mit dem Projekt „BabyCare“ seit über 20 Jahren Daten aus der Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland sammelt und auswertet. Es verfügt über einen flächendeckenden Datensatz zu Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft. Es ist das einzige Unternehmen in Deutschland, das bundesweit Daten zum Schwangerschaftsverlauf auf freiwilliger Basis sammelt und auswertet und dadurch epidemiologische Forschung ermöglicht.

Aus dem Datensatz von „BabyCare“ wurde in der vorliegenden Arbeit die Kontrollgruppe rekrutiert (siehe 2.2).

In den Daten von „BabyCare“ zeigen sich folgende Prävalenzen:

12% der Teilnehmerinnen mit Einlingsschwangerschaft geben eine Schilddrüsenfunktionsstörung an, davon 11,3% eine Hypo- und 0,7% eine Hyperthyreose. Zusätzlich geben weitere 3% andere Erkrankungen der Schilddrüse an<sup>36</sup>. Es muss jedoch beachtet werden, dass auch der Datensatz von Baby-Care vermutlich unvollständig ist und das epidemiologische Ausmaß von Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft nicht komplett dargestellt wird. Aus diesem Grunde kommen andere Autoren zu deutlich abweichenden Ergebnissen, nicht zuletzt auch bedingt durch die anhaltende Diskussion um die physiologischen Grenzwerte der Schilddrüsenparameter in der Schwangerschaft (siehe 1.2.2).

In verschiedenen Studien werden Prävalenzen von 1,5%<sup>37</sup> bis 4%<sup>38</sup> aller Schwangerschaften angegeben, wobei die Hypothyreose die häufigste Diagnose darstellt. Lazarus veranschlagt die subklinische Hypothyreose mit einer Prävalenz von 2 - 2,25%<sup>39</sup>. Man muss allerdings beachten, dass die Jodversorgung der Studienpopulation, die in Lazarus' Untersuchungen maßgeblich zur Hypothyreose beiträgt, sich von Deutschland zum Teil massiv unterscheidet.

Die Bestimmung der Schilddrüsenparameter bei Frauen mit Kinderwunsch und bei Erstvorstellung in der Schwangerschaft ist in Deutschland nach den Mutterschaftsrichtlinien nicht vorgesehen. Über veranlasste Laboranforderungen während der Schwangerschaft lässt sich schließen, dass nur etwa bei einem Drittel der Schwangeren der TSH-Wert bestimmt wird<sup>40</sup>. Diese unzureichende Datenlage, die mitunter auf die Budgetierung im öffentlichen Gesundheitswesen zurückzuführen ist, lässt eine exaktere Bestimmung der Prävalenzen von Schilddrüsenpathologien in der Schwangerschaft nicht zu.

### 1.2.2 Schwierigkeiten in der Diagnosestellung

Bis heute gibt es keinen wissenschaftlichen Konsens darüber, ab welchem TSH-Wert die Diagnose einer Hypothyreose gestellt werden kann. Wählt man z.B. den Cut Off für eine Hypothyreose zu niedrig, läuft man Gefahr Patientinnen unnötig zu therapieren. Wählt man ihn zu hoch, werden möglicherweise behandlungsbedürftige Frauen nicht adäquat versorgt.

Referenzwerte, welche sich in den unterschiedlichen Assays der deutschen Laborlandschaft unterscheiden, müssen den Status der Jodversorgung, Schilddrüsenantikörper, Ethnie, BMI und weitere Faktoren berücksichtigen<sup>41</sup>. Die Endocrine Society (ES) und die American Thyroid Association (ATA) empfehlen die Verwendung regionaler populationsbasierter und trimesterspezifischer Grenzwerte für das TSH, da die TSH-Werte regionalen Schwankungen unterliegen. Sollten entsprechende Daten nicht vorhanden sein, was für die meisten Regionen weltweit gilt, wird ein Grenzwert von 4 mIU/L im ersten Trimenon empfohlen<sup>42</sup>. In der Studie von Castillo et al. führte dieser Grenzwert zu einer Prävalenz der subklinischen Hypothyreose von 9,6%<sup>43</sup>. Setzt man nun die 97,5. Perzentile als Grenzwert für das TSH, wie von vielen Autoren favorisiert wird, würde das bei der oben genannten Studienpopulation einem TSH Wert von 4,7 mIU/L entsprechen und somit die Prävalenz auf 5% senken. Diese Prävalenz liegt näher an den Ergebnissen anderer Autoren<sup>44,45</sup> und unterstreicht die Notwendigkeit, populationsabhängige Grenzwerte zu erheben.

### 1.2.3 Jodversorgung und Schilddrüsenfunktion

Jodmangel ist weltweit die häufigste Ursache für eine vermeidbare geistige Behinderung und für das Auftreten einer Struma<sup>46</sup>. Die WHO definiert Jodmangelzustände nach der Menge des ausgeschiedenen Jods im Urin. Die Jodzufuhr bei Kindern über sechs Jahren und Erwachsenen wird dann als adäquat definiert, wenn die Jodurie über 100 µg/l beträgt. Gleiches gilt auch für stillende Mütter.

Schwangere gelten jedoch erst ab einer Ausscheidung von 150 µg/l als adäquat versorgt, obwohl der Bedarf von stillenden und schwangeren Frauen als gleichwertig angesehen wird. Das liegt darin begründet, dass sich die Jodkonzentration im Urin bei stillenden Frauen durch den Jodverlust über die Muttermilch verringert. Laut WHO

sollte der Anteil derjenigen mit einer Jodurie unter 100 µg/l kleiner als 50% und der Anteil derjenigen mit einer Jodurie von unter 50 µg/l kleiner als 20% sein<sup>47</sup>.

Obwohl die Jodversorgung innerhalb der letzten Jahrzehnte vor allem mit der weitgehenden Etablierung von jodiertem Speisesalz - der Jodzusatz beträgt in Deutschland durchschnittlich 20 mg/kg Salz<sup>48</sup> - deutlich verbessert wurde, erfüllt Deutschland die Zielwerte für eine adäquate Jodversorgung nur sehr knapp<sup>49</sup>. Die Strumaprävalenz, die mit dem Jodmangel korreliert, liegt stabil bei ca. 30%<sup>50</sup>.

Die ATA und die European Thyroid Association (ETA) empfehlen Schwangeren übereinstimmend eine Jodsubstitution im Optimalfall bereits drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft<sup>42,51</sup>. Dazu passen epidemiologische Erhebungen von Cao et al., die nachweisen konnten, dass eine Jodsubstitution im ersten Trimenon die Rate an neurologischen Auffälligkeiten beim Nachwuchs reduzieren kann<sup>52</sup>.

#### 1.2.4 Physiologie der mütterlichen Schilddrüse in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft steigt der Schilddrüsenhormonbedarf um ca. 25-50% an. Eine Reihe hormonell induzierter Stoffwechseleränderungen, die von der Plazenta gesteuert werden, adaptiert die mütterliche Schilddrüse an eine höhere Sekretionsleistung, die sich erst 14 Tage nach der Entbindung wieder normalisiert. Bereits im ersten Trimenon fördert das ansteigende Choriongonadotropin, das eine Strukturähnlichkeit mit TSH aufweist, die zusätzliche Freisetzung von mütterlichen Schilddrüsenhormonen, insbesondere des Thyroxins. Dies kann zu einer passageren nicht behandlungsbedürftigen Gestationshyperthyreose führen<sup>53</sup>.

Schilddrüsenhormone sind zu über 99% im Serum an Transportproteine gebunden und dadurch nicht stoffwechselaktiv. Erst nach der Freisetzung aus ihrer Bindung können sie ihre Wirkung entfalten. Das dominierende Bindungsprotein ist das Thyroxinbindende Globulin (TBG), dessen Konzentration östrogenabhängig bis zur 12.- 14. SSW auf das Zwei- bis Dreifache der Ausgangswerte ansteigt. Dieses zusätzliche TBG senkt die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone um durchschnittlich 10–15% ab, so dass diese dem Stoffwechsel entzogen werden. Um eine mütterliche Euthyreose aufrecht zu erhalten, wird über einen negativen Feedback-Mechanismus die

Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone um ca. 30–100% gesteigert. Das kontinuierlich ansteigende plazentare Östrogen fördert bis zum Ende der Schwangerschaft fortlaufend die Synthese des TBG in der Leber von Mutter und Fötus, wodurch die Schilddrüse unter einer anhaltenden maximalen Dauerstimulation verbleibt und permanent vermehrt Schilddrüsenhormone, insbesondere Thyroxin freisetzt. Dies führt zu einer physiologischen euthyreoten maternalen Hyperthyroxinämie mit Entleerung der intrathyreoidalen Jodspeicher<sup>54</sup>.

Ein zusätzlicher thyreoidaler Stressfaktor ist die vermehrte östrogenbedingte renale Jodausscheidung während der Schwangerschaft. Bei inadäquater Jodsubstitution, präkonzeptionell unzureichendem Jodspeicher oder bestehender Funktionsstörung, z.B. bei Autoimmunthyreoiditis, führt der Jodverlust zu morphologischen und funktionellen Veränderungen der Schilddrüse. Intrathyreoidal werden vermehrt autokrine und parakrine Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zu einer mütterlichen und fötalen Struma führen können. Funktionell wird bevorzugt jodärmeres Trijodthyronin (T3) synthetisiert, so dass sich eine Hypothyroxinämie oder gar eine Hypothyreose entwickeln kann<sup>54</sup>.

Die transplazentare Passage der mütterlichen Schilddrüsenhormone wird durch die Plazenta-Typ-3-Deiodinase (DIO3) kontrolliert. Diese dejodiert und deaktiviert sowohl T3 als auch T4, wobei T3 bevorzugt wird. Kinetische Untersuchungen mit humanen Tracern zeigen, dass DIO3 während der Schwangerschaft 80% der täglichen Schilddrüsenhormonproduktion (T3 und T4) inaktivieren. Die transplazentare Passage von T4 kann nur durch die Bindung an plazentares Transthyretin, ein spezialisiertes Transportprotein für T4, gewährleistet werden. Durch seine Bindung an Transthyretin entgeht T4 der inaktivierenden Wirkung der DIO3. Humanes Transthyretin hat eine 4-mal höhere Affinität zu T4 als zu T3. Mütterliches T3 kann selbst in hoher Konzentration die Plazentaschranke nicht passieren, da es vollständig der deaktivierenden Wirkung von DIO3 ausgesetzt ist<sup>53-55</sup>.

### 1.3 Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Schwangerschaft

Schilddrüsenhormone wirken in nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers. In der Schwangerschaft sind sie für die Reifung und Differenzierung des Fötus und der Plazenta unabdingbar. Insbesondere die fötale Gehirnentwicklung und Gehirnreifung sind davon abhängig. Maternale Schilddrüsenhormone übernehmen im entstehenden kindlichen Organismus eine Schlüsselrolle in der Organogenese. Vor allem das freie Thyroxin (fT4), das nicht stoffwechselaktive Prohormon der Schilddrüse, das erst nach der Freisetzung aus seiner Eiweißbindung dem Stoffwechsel zur Verfügung steht, ist von entscheidender Bedeutung<sup>56</sup>.

#### 1.3.1 Pathophysiologie der Schilddrüsenhormone in utero

Zu geringe Thyroxinspiegel im fetalen Blut beeinträchtigen die Entwicklung des zentralen Nervensystems<sup>56,57</sup>. Kinder, die mit einer kongenitalen Hypothyreose geboren werden, haben bei der Geburt klinisch keine Auffälligkeiten, da die Mutter über die Plazenta in der Lage ist, das Kind bis zur Geburt mitzuversorgen. So schafft es die maternale Schilddrüse im Normalfall, die T4-Konzentration des Fetus während der gesamten Schwangerschaft auf 25-50% des Normwerts zu halten und so die basale Versorgung mit Schilddrüsenhormonen sicherzustellen<sup>58</sup>. Nach der Geburt droht diesen Kindern jedoch ein irreversibler Hirnschaden, da die mütterliche Versorgung mit Schilddrüsenhormonen nicht mehr vorhanden ist. Deshalb gehörte die kongenitale Hypothyreose vor der Einführung des Neugeborenen Screenings zu einem der häufigsten Gründe für die Entwicklung einer geistigen Behinderung.

Ist jedoch statt der fetalen die maternale Schilddrüse beeinträchtigt, kann bereits intrauterin ein irreversibler Gehirnschaden beim Nachwuchs auftreten, der auch durch frühzeitige Substitution mit Schilddrüsenhormonen nicht mehr behandelbar ist. Besonders im Zeitraum der Embryogenese, in dem die fetale Schilddrüse erst angelegt wird, sind die maternalen Schilddrüsenhormone unverzichtbar.

Nach einem initialen TSH-Abfall im ersten Trimester, der durch den schnellen Anstieg des humanen Choriongonadotropins ( $\beta$ -HCG) und dadurch bedingt dem Anstieg des fT4 induziert wird, steigt das TSH im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an.  $\beta$ -HCG, welches eine mäßige Affinität zu den TSH-Rezeptoren hat, ist in der Lage, die

Funktion des TSH teilweise zu ersetzen und erzeugt so zu Beginn der Schwangerschaft eine Aktivierung der Schilddrüse. Es fördert die vermehrte Freisetzung von Schilddrüsenhormonen, vorwiegend von Thyroxin. Maternales Thyroxin ist bereits in funktionsfähigen Konzentrationen im zweiten Monat der Schwangerschaft in den embryonalen Strukturen nachweisbar<sup>59</sup>. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da der Fetus erst ab der 20. SSW selbst Thyroxin in ausreichender Menge synthetisieren kann und damit in der ersten Hälfte der Schwangerschaft vollkommen von den Schilddrüsenhormonen der Mutter abhängig ist.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die ab dem zweiten Monat kontinuierlich steigenden fT4-Spiegel für die physiologische Kortikogenese obligat sind. fT4-defiziente Rattenembryonen von hypothyroxinämischen Tiermüttern zeigen Störungen der neuronalen Migration und Zytoarchitektur vor allem des Hippocampus und des somatosensorischen Kortex. Außerdem finden sich aberrante Lokalisationen von Neuronen, die sich in der falschen Schicht der Hirnrinde ansiedeln (neuronal Heterotopie) und pathologische Synapsen ausbilden<sup>60,61</sup>.

Diese Befunde sind auch auf den Menschen übertragbar. Eine maternale Hypothyroxinämie kann beim Fötus die neuronale Migration innerhalb des Kortex und Hippocampus beeinträchtigen<sup>62</sup>. Auch andere Aberrationen von der physiologischen Topographie mit regionaler Hypo- und Hyperplasie, die selbst bei Jugendlichen persistent waren, sind beschrieben<sup>63</sup>. Der mütterliche Thyroxinmangel korreliert dabei teilweise mit den zerebralen Auffälligkeiten beim Nachwuchs.

Das maternale Trijodthyronin (T3), welches das stoffwechselaktive Hormon der Schilddrüse darstellt, spielt in der Schwangerschaft vor allem in Synergie mit dem Epidermal Growth Factor eine Rolle und hat einen wichtigen Einfluss auf die Proliferation und Differenzierung der Plazenta<sup>64</sup>.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte kann sich der Fetus suffizient mit Thyroxin selbst versorgen, die Organogenese und hier insbesondere wichtige Entwicklungsschritte im zentralen Nervensystem sind dann jedoch schon lange abgeschlossen. Folglich kann sowohl die Frühgeburt als auch die intrauterine Mangelversorgung mit

mütterlichen Schilddrüsenhormonen transiente oder bleibende zerebrale Schäden beim Kind verursachen.

Seit Jahrzehnten wird eine Assoziation von mütterlicher Hypothyroxinämie und einem verringerten Intelligenzquotienten beim Nachwuchs diskutiert<sup>65</sup>. Viele Studien fanden einen geringeren Intelligenzquotienten bei Kindern verschiedener Alterskohorten bereits bei subklinischer Hypothyreose der Mutter während der Schwangerschaft<sup>66-68</sup>. Auch bei Kindern von TPO-positiven Schwangeren konnte ein Zusammenhang mit beeinträchtigter kognitiver Entwicklung gezeigt werden<sup>69</sup>. Ob es sich hierbei um einen kausalen Zusammenhang handelt, oder ob die Intelligenzminderung vielmehr auf die höhere Prävalenz an Frühgeburten in dieser Kohorte zurückzuführen ist, wie schon 2005 von Casey et al.<sup>70</sup> postuliert, lässt sich derzeit nicht abschließend beantworten. Magnetresonanztomographische Aufnahmen zeigen, dass selbst eine moderate oder späte Frühgeburt mit einer verringerten Gesamtgröße des Gehirns, einer weniger entwickelten Myelinisierung des Hinterschenkels der Capsula interna und einer geringer ausgeprägten gyralen Faltung assoziiert sind<sup>71</sup>.

### 1.3.2 Maternaler Schilddrüsenhormonmangel – ein Problem für das Kind

Dass eine bestehende oder sich in der Schwangerschaft entwickelnde manifeste Hypothyreose einen negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf, u.a. das Frühgeburtsrisiko, hat<sup>37,72,73</sup>, und man diesem erhöhten Risiko mit einer frühzeitigen L-Thyroxinsubstitution begegnen kann<sup>73-77</sup>, wurde vielfach nachgewiesen. In der Folge befürworteten wissenschaftliche Fachgesellschaften weltweit die Therapie der manifesten Hypothyreose in der Schwangerschaft.

Betrachtet man allerdings die weniger schwerwiegenden Pathologien der subklinischen Hypothyreose, der Hypothyroxinämie und der Hashimoto-Thyreoiditis ohne klinische Hypothyreose, so ist die Datenlage nicht eindeutig.

Während viele Forschungsgruppen in den letzten Jahren eine Assoziation zwischen latenten Schilddrüsenpathologien und Frühgeburtslichkeit gefunden haben<sup>36,70,78-82</sup>, konnten andere Studien das nicht nachweisen<sup>83,84</sup>.

Beispielsweise ermittelte eine Metaanalyse von Liu et al. aus dem Jahr 2018 eine signifikante Assoziation zwischen maternaler subklinischer Hypothyreose und Frühgeburtlichkeit mit einer Steigerung des Risikos um 96% (was nahezu einer Verdoppelung entspricht)<sup>78</sup>.

Chen et al. fanden für TSH-Werte zwischen 4,29 und 10 mIU/l eine lineare Korrelation zum Frühgeburtenrisiko und selbst für niedrigere TSH-Werte, die nur geringfügig über einem TSH-Wert von 2,50 mIU/l lagen, ließ sich zumindest noch eine Assoziation finden<sup>85</sup>. Altenkirch et al. konnten mit Daten von „BabyCare“ (siehe 2.2) eine Erhöhung der Frühgeburtenrate bei subklinischer Hypothyreose um fast 30% nachweisen<sup>86</sup>.

Bereits der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern, v.a. von TPO-Antikörpern, bei noch bestehender Euthyreose ist assoziiert mit dem vermehrten Auftreten von Aborten, Frühgeburt und verlangsamter neuronaler Entwicklung<sup>87</sup>. Eine mögliche Erklärung läge in einer latent geringeren thyreoidalen Kapazität, die den steigenden Bedarf an Thyroxin in der Schwangerschaft nicht ausreichend abdecken kann. Allerdings ist auch eine generelle Dysfunktion des Immunsystems denkbar, da verschiedene Autoimmunerkrankungen oft simultan auftreten<sup>88</sup>.

Schätzungsweise 30% aller schwangeren Frauen mit subklinischer Hypothyreose sind TPO-Antikörper-positiv. Koreevar et al. konnten zeigen, dass der Antikörpertiter mit den TSH-Werten und dem Risiko für eine Frühgeburt positiv und mit den fT4-Werten negativ korreliert. Selbst solche Frauen, deren TPO-Antikörpertiter unter den von Seiten der Hersteller angegebenen Grenzwerten lagen, wiesen schon ein höheres Frühgeburtsrisiko auf<sup>89</sup>. Eine Levothyroxintherapie (L-T4-Therapie) bei euthyreoten Frauen mit positivem Antikörpertiter reduzierte die Frühgeburtenrate in zwei Arbeiten um 69%<sup>90</sup> bzw. 70%<sup>91</sup>.

#### 1.4 L-Thyroxinsubstitution vor oder in der Frühschwangerschaft

Je dichter die Hinweise für ein steigendes Frühgeburtsrisiko bei subklinischer Hypothyreose / Hypothyroxinämie werden, desto drängender stellt sich die Frage nach Früherkennung und suffizienter Therapie.

Während Maraka et al. und Yamamoto et al. keinen Nutzen einer L-Thyroxintherapie in der Frühschwangerschaft zeigen konnten<sup>80,92</sup> oder die Frühgeburtenrate sogar anstieg<sup>93</sup>, reduzierten Nazarpour et al. die Frühgeburtenrate durch die Anwendung einer L-Thyroxintherapie signifikant ( $p = 0,04$ ) bei einem Cut-Off des TSH bei 4,0 mIU/l<sup>94</sup>. Wang et al. substituierten L-Thyroxin bei TPO-Antikörper-positiven Frauen während der IVF-Behandlung noch vor dem Embryonentransfer. Eine Verringerung des Frühgeburtsrisikos konnte jedoch nicht erreicht werden<sup>95</sup>.

Eine Studie mit dem Endpunkt „Frühgeburt“ bei subklinischer Hypothyreose oder Hypothyroxinämie bei präkonzeptionell begonnener L-Thyroxintherapie existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Ob eine präkonzeptionelle oder frühe Substitution letztlich in der Lage ist, Frühgeburten zu verhindern, ist daher weiterhin unklar.

Die amerikanische ES überlässt die Entscheidung zur L-T4-Substitution bei latenter Hypothyreose und Hypothyroxinämie weitestgehend den behandelnden Frauenärztinnen und Frauenärzten<sup>96</sup>, während die ATA bei Abwesenheit von Schilddrüsenantikörpern und bei natürlicher Konzeption sich weder für ein Schilddrüsen Screening noch für die generelle Behandlung der subklinischen Hypothyreose ausspricht. Auch die Therapie der isolierten Hypothyroxinämie wird nicht empfohlen<sup>42</sup>.

Die ETA, das europäische Pendant zur ATA, fordert weitere Studien, um die Effekte der subklinischen Hypothyreose auf das geburtshilfliche Outcome präziser einschätzen zu können. Im Gegensatz zur ATA wird die L-T4-Therapie bei subklinischer Hypothyreose empfohlen, und bei Hypothyroxinämie sollte es wegen potenzieller Gefährdung der fötalen Gehirnentwicklung in Betracht gezogen werden. Allerdings bemängelt die ETA, dass bis dato keine Interventionsstudie einen Therapievorteil auf das Outcome der Schwangerschaft, wie zum Beispiel Frühgeburtenrate und andere Schwangerschaftskomplikationen, bei mütterlicher Hypothyroxinämie nachweisen konnte<sup>51</sup>.

## 1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob ein konsequentes Schilddrüsencreening und eine L-Thyroxinsubstitution bei latenter und manifester Hypothyreose sowie Hypothyroxinämie, unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren, die Frühgeburtenrate bei Einlingsschwangerschaften verringern kann.

Gegenüber gestellt wird zum einem eine Studiengruppe, die bereits vor der Konzeption begonnen hatte, L-T4 einzunehmen, sowie eine weitere Studiengruppe, die erst während der Schwangerschaft L-T4 substituiert hat und eine Kontrollgruppe, die ebenfalls bereits vor der Schwangerschaft L-T4 einnahm. In beiden Studiengruppen erfolgte eine systematische spiegelabhängige Dosisadjustierung im Schwangerschaftsverlauf, während diese in der Kontrollgruppe nicht bekannt ist. Die Studiengruppen rekrutierten sich aus den Patientinnen eines niedergelassenen Gynäkologen in Süddeutschland, während die Kontrollgruppe aus Teilnehmerinnen des Programms „BabyCare“ besteht. Diese Patientinnen wurden von Behandlern im gesamten Bundesgebiet betreut.

Über die Erhebung des Entbindungszeitpunktes der Patientinnen können die Frühgeburtenraten der drei Gruppen abgeleitet werden. Die zusätzliche Erhebung von frühgeburts- und schwangerschaftsspezifischen Risikofaktoren und epidemiologischen Daten erlaubt eine Untersuchung der Gruppen auf ihre Vergleichbarkeit. Mittels geeigneter statistischer Analysemethoden werden die Gruppen bezüglich diverser Merkmale miteinander verglichen; außerdem wird untersucht, welche Faktoren mit der Frühgeburtslichkeit statistisch assoziiert sind. Eine multiple logistische Analyse ermöglicht es schließlich, nach relevanten Merkmalen zu adjustieren und Faktoren zu identifizieren, die die Frühgeburtslichkeit kausal beeinflussen.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

Aus ethischen Gründen werden in Deutschland während der Schwangerschaft keine Interventionsstudien durchgeführt. Diese Arbeit basiert auf Schwangerschaftsdaten von „BabyCare“, die von den teilnehmenden Schwangeren und ihren Frauenärztinnen und -ärzten freiwillig zur Verfügung gestellt wurden.

### 2.1 Studienpopulation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie: Die Daten liegen bereits vor; die Untersuchungsrichtung ist jedoch prospektiv. Die in dieser Studie verwendeten Daten liegen nur in pseudonymisierter Form vor, weshalb die Ethikkommission Baden-Württemberg entschieden hat, dass kein Ethikvotum erforderlich ist. Die Schwangerschaftsdaten von „BabyCare“ beruhen auf einem von „BabyCare“ konzipierten Fragebogen, der alle bekannten Risikofaktoren für eine Frühgeburt erfasst. Sowohl die Teilnehmerinnen der Studiengruppen als auch der Kontrollgruppe haben diesen Fragebogen ausgefüllt und an „BabyCare“ versendet. Die Rohdaten wurden von „BabyCare“ als Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt.

Die Studiengruppen wurden aus der Praxis von Dr. Torremante, einem niedergelassenen Gynäkologen in Ochsenhausen, Landkreis Biberach, Baden-Württemberg, rekrutiert. In die Studie eingeschlossen wurden nur Schwangere mit Einlingsschwangerschaft, die sich bis zur 12+0. SSW erstmalig vorstellten. Die Studiengruppen umfassten Schwangere, die bereits vor der Schwangerschaft L-Thyroxin einnahmen und Schwangere, die zuvor kein L-Thyroxin eingenommen hatten. Unter den Schwangeren, die vor Eintritt der Schwangerschaft L-T4 einnahmen, waren auch Frauen, die wegen bestehendem Kinderwunsch in der Praxis von Dr. Torremante in Behandlung waren. Alle Frauen erhielten bei der Erstvorstellung in der Praxis sowohl bei Kinderwunsch als auch in der Schwangerschaft eine umfassende serologische Schilddrüsendiagnostik.

Erfasst wurden neben fT4 und basalem TSH auch freies Trijodthyronin, Thyreoperoxidase-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper und TSH-Antikörper, um eine Schilddrü-

senfunktionsstörung festzustellen. Daraufhin konnte gegebenenfalls die Diagnose einer manifesten oder einer subklinischen Hypothyreose, einer Hypothyroxinämie und / oder einer Autoimmunthyreoiditis gestellt werden.

Das Gestationsalter wurde nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung berechnet oder sonographisch bestimmt. Falls das sonographische Gestationsalter um mehr als sieben Tage vom Gestationsalter nach der letzten Menstruation abwich, wurde der Entbindungstermin durch ersteres festgelegt.

Alle Frauen, deren fT4-Wert unterhalb des mittleren Drittels des Referenzbereichs lag, erhielten unabhängig vom TSH-Wert niedrig dosiert (50 µg) Levothyroxin bzw. falls sie bereits L-Thyroxin einnahmen, eine Dosissteigerung. Die Frauen, deren fT4 im mittleren Drittel des Referenzbereichs lag, erhielten kein Levothyroxin, solange sich der Wert nicht in das untere Drittel verlagerte.

Levothyroxin ist ein synthetisch hergestelltes, vielfach angewandtes und auch in der Schwangerschaft sicheres Präparat. Die Menge an Hormonen ist standardisiert und unterliegt nur geringsten Abweichungen, sodass ein stabiler Wirkspiegel bei entsprechender Expertise des behandelnden Arztes auch bei steigendem Hormonbedarf in der Schwangerschaft erreicht werden kann.

Diejenigen, die Levothyroxin bereits vor der Schwangerschaft eingenommen hatten, wurden der Gruppe A (n = 360) zugeteilt und diejenigen, bei denen die Levothyroxin-substitution erst im Verlauf der Schwangerschaft, überwiegend aber bereits im ersten Trimenon begonnen wurde, der Gruppe B (n = 580).

In Begleitung zur Routineserologie innerhalb der Schwangerschaftsvorsorge wurde in vierwöchigen Abständen 24 Stunden nach der letzten Einnahme von L-Thyroxin der fT4-Spiegel und das TSH gemessen und die L-T4-Dosis entsprechend angepasst. Weiterhin erhielten alle Frauen 150 oder 200µg Jod und 400µg Folsäure.

Die Frühgeburtsraten der Gruppen A und B wurden mit der Frühgeburtsrate der Kontrollgruppe (n = 500) von „BabyCare“ verglichen (siehe 2.2). Bei den 500 Frauen der Kontrollgruppe, die ärztlich dokumentiert L-Thyroxin eingenommen hatten, gab es

keine Informationen darüber, ob eine systematische Kontrolle der Schilddrüsenparameter durchgeführt wurde und ob eine Dosisanpassung stattgefunden hatte. Auch zur Jod- und Folsäuresubstitution lagen keine verwertbaren Daten vor.

## 2.2 Screeningprogramm „BabyCare“

„BabyCare“ ist ein kommerzielles Unternehmen mit dem Ziel, über beratende Funktionen und Unterstützung von Schwangeren die Frühgeburtenrate zu senken. Seit der Einführung im Jahr 2000 in gynäkologischen Fachpraxen und bei Versicherungsgesellschaften verfügt „BabyCare“ über einen Datensatz von mittlerweile mehr als 60.000 entbundenen Frauen. Nach eigenen Angaben hat „BabyCare“ mehr als 250.000 Schwangerschaften in Deutschland begleitet (baby-care.de). Es ist die einzige Organisation, die in Deutschland Daten während der Schwangerschaft erhebt, auswertet und publiziert.

Allen Teilnehmerinnen des „BabyCare“-Screeningprogramms wird ein Fragebogen angeboten, der alle bekannten Risikofaktoren für eine Frühgeburt, aber auch andere Schwangerschaftskomplikationen berücksichtigt. Der Risikofragebogen enthält 48 Fragen, die von den Schwangeren und behandelnden Ärztinnen und Ärzten beantwortet werden (siehe Anhang). Nach der Entbindung wird der Fragebogen komplettiert und nach Übermittlung der Daten von „BabyCare“ ausgewertet.

## 2.3 Demographischer Vergleich der Studiengruppen und der Kontrollgruppe

Studiengruppen und Kontrollgruppe unterscheiden sich in mehreren Punkten voneinander: Die Ätiologie der Schilddrüseninsuffizienz ist in den Studiengruppen bekannt, während in der Kontrollgruppe zur Ursache keine weiteren Angaben gemacht werden. Für den Vergleich ist dies unerheblich, da unabhängig von der Ursache bei Schilddrüseninsuffizienz ein Thyroxinmangel besteht (siehe auch 4.9.1).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied besteht in der geographischen Verteilung der Gruppen. Während die Rekrutierung der Studiengruppen im Wesentlichen auf Süd-

deutschland und eine Praxis beschränkt ist, besteht die Kontrollgruppe aus Patientinnen des gesamten Bundesgebiets mit vielen verschiedenen Arztpraxen (siehe auch 1.5 und 4.9.1).

Die Patientinnen der beiden Studiengruppen erhielten in regelmäßigen Abständen Spiegelmessungen von fT4 und TSH und gegebenenfalls eine L-T4-Dosisanpassung. Eine solche ist in der Kontrollgruppe nicht dokumentiert, auch wenn sie im Einzelfall stattgefunden haben mag.

In die statistische Auswertung wurden insgesamt 1440 Frauen eingeschlossen. Die Verteilung war wie folgt: Gruppe A: 360 - Gruppe B: 580 - Kontrollgruppe: 500 Teilnehmerinnen (siehe Abbildung 1).

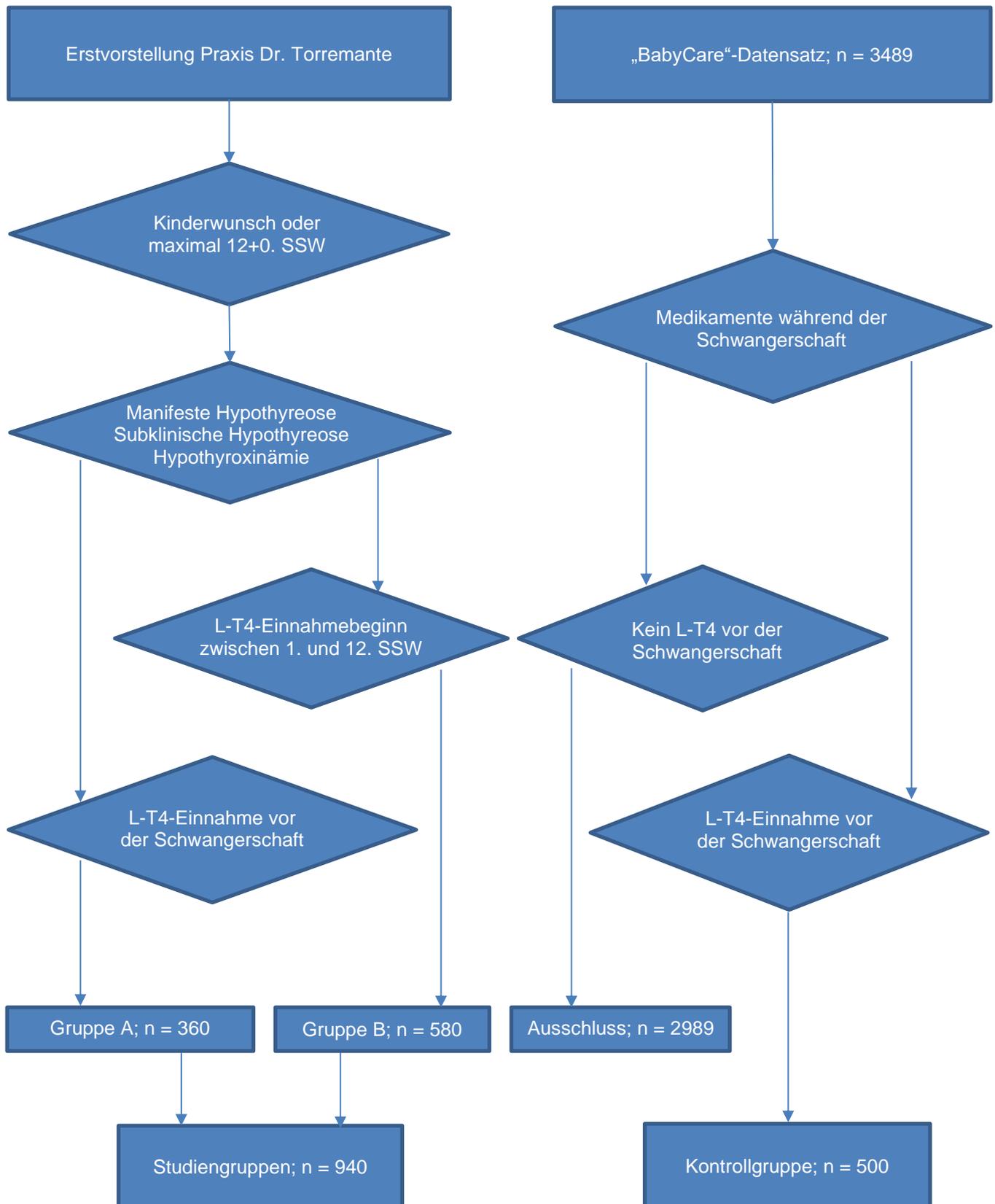


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studiengruppen und Kontrollgruppe

## 2.4 Laboranalysen

Die Analyseverfahren für die Erhebung der Schilddrüsenparameter beziehen sich auf die von Dr. Torremante behandelten Patientinnen aus den Studiengruppen A und B. Das basale TSH und das fT4 im Serum wurden mit einem Elektrochemolumineszenz-Immunoassay der dritten Generation (Elecsys 1010/2010–MODULAR ANALYTICS E170 von Roche Diagnostics GmbH–Mannheim, Germany) gemessen.

Zwischen den Jahren 2000 und 2010 wurden in Ermangelung von Trimester-abhängigen Grenzwerten die TSH- und fT4-Werte nichtschwangerer Frauen als Referenz benutzt, wie bei Stagnaro-Green et al.<sup>38</sup> empfohlen. Die TSH-Referenzwerte betragen 0,27-4,2 µIU/ml und die fT4-Referenzwerte 12,14 – 19,62 pmol/l. Der Variationskoeffizient innerhalb des Assays, welcher die Reproduzierbarkeit der Messwerte innerhalb einer Mikrotiterplatte angibt, betrug 3,0% für TSH respektive 1,4% für fT4. Der Inter-Assay-Variationskoeffizient, welcher die Reproduzierbarkeit über verschiedene Zeitpunkte hinweg angibt, betrug 7,2% für TSH und 3,5% für fT4. Von 2011 an wurden Trimester-spezifische Referenzwerte für TSH und fT4 eingeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: TSH- und fT4-Referenzwerte für die Schwangerschaft

	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
fT4	11,6 - 19,3 pmol/l	9,0 - 16,7 pmol/l	9,0 - 15,4 pmol/l
TSH	0,1 - 2,5 µIU/ml	0,2 - 3,0 µIU/ml	0,3 - 3,5 µIU/ml

Laborparameter der Kontrollgruppe wurden im „BabyCare“ Fragebogen nicht erhoben und liegen deshalb nicht vor. Der Fragebogen erfasst ausschließlich Medikation und Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft, nicht jedoch spezifische Laborparameter.

## 2.5 Statistische Analysen

Die Gruppen A und B wurden im Hinblick auf die erfassten Merkmale untereinander und mit der Kontrollgruppe auf bestehende Unterschiede verglichen. Sodann wurde nach Einflussfaktoren für das Frühgeburtsrisiko gesucht.

Für die Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden folgende Tests verwendet: der Chi<sup>2</sup>-Test bei nominaler Skalierung, der exakte Test nach Fisher bei nominaler Skalierung (wenn die Voraussetzungen des Chi<sup>2</sup>-Tests nicht erfüllt waren), der Trendtest nach Cochran-Armitage bei ordinaler Skalierung, der t-Test zum Mittelwertsvergleich bei Normalverteilung und der U-Test nach Mann und Whitney bei quantitativen, schief verteilten Daten. Für die Vergleiche zwischen drei Gruppen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test (bei nominaler Skalierung) oder der Kruskal-Wallis-Test (bei quantitativen, nicht normalverteilten Daten) verwendet.

Als statistisch signifikant wurde ein Testergebnis mit einem p-Wert < 0,05 zugrunde gelegt. Als schwach signifikant wurde ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 gewertet. Alle Faktoren, bei denen in univariablen Tests eine statistische Assoziation mit der Zielgröße „Frühgeburt“ nachgewiesen wurde, wurden schließlich nach Beurteilung ihrer medizinischen Bedeutung und der vorhandenen Datenqualität und -vollständigkeit mittels einer multiplen logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.

Für alle statistischen Analysen wurde die Statistiksoftware SAS, Release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) verwendet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Vergleich der Frühgeburtenraten

Zunächst wurden die Frühgeburtenraten der drei Gruppen miteinander verglichen: Zwischen Gruppe A (3,06%) und B (6,03%) zeigt sich eine signifikante Differenz in der Frühgeburtenrate mit einer absoluten Reduktion der Fälle in Gruppe A um beinahe 50% (Tabelle 2).

Tabelle 2: Frühgeburtenraten in den Studiengruppen im Vergleich, n = 940

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Frühgeburtenrate	3,06%	6,03%	p = 0,0396

Sowohl Gruppe A als auch B zeigen jeweils eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

Tabelle 3: Frühgeburtenraten der Studiengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe, n = 1440

	Frühgeburtenrate	Frühgeburtenrate Kontrollgruppe	p-Wert
Gruppe A	3,06%	10,40%	p < 0,0001
Gruppe B	6,03%	10,40%	p = 0,0086

#### 3.2 Vergleich der Gruppen bezüglich demografischer Merkmale

Es zeigt sich ein geringfügiger Unterschied in der Altersverteilung: Gruppe B ist im Mittel etwas jünger als die Patienten der Gruppe A und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Altersverteilung der Studiengruppen und der Kontrollgruppe, n = 1438

Alter in Jahren	0 - 18	18 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 99	Gesamt
Gruppe A	0	21	96	142	78	20	1	358
Gruppe B	1	73	174	220	90	22	0	580
Kontrollgruppe	0	11	116	228	132	13	0	500
Gesamt	1	105	386	590	300	55	1	1438

Der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich dreier Gruppen zeigt, dass dieser Unterschied signifikant ist (p < 0,0001).

Die drei Gruppen unterscheiden sich auch bezüglich ihrer Parität (siehe Tabelle 5). Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test konnte deren Signifikanz ( $p < 0,0001$ ) gezeigt werden.

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der Parität in den Studiengruppen und der Kontrollgruppe,  $n = 1440$

	Gruppe A	Gruppe B	Kontrollgruppe	p-Wert
Primiparae	40,00%	49,31%	79,60%	$p < 0,0001$
Multiparae	60,00%	50,69%	20,40%	

Deshalb wurde zusätzlich die Frühgeburtenrate in den einzelnen Gruppen nach Parität aufgeschlüsselt, da Primiparität einen bedeutenden Risikofaktor für eine Frühgeburt darstellt<sup>97</sup>.

Die Frühgeburtenrate der Primiparae und Multiparae ist in Gruppe A signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In Gruppe B findet man nur bei den Multiparae einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, während bei Primiparae kein signifikanter Unterschied nachweisbar ist ( $p = 0,3169$ ) (Tabelle 6). Außerdem ist die Frühgeburtenrate der Primiparae in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B auffallend niedriger ( $p = 0,0440$ ), während für Multiparae kein signifikanter Unterschied besteht.

Tabelle 6: Frühgeburtenraten aufgeschlüsselt nach Parität, Vergleich zur Kontrollgruppe

	Parität	Frühgeburtenrate	Frühgeburtenrate Kontrollgruppe	p-Wert
Gruppe A	Primipara	3,47%	10,30%	0,0117
	Multipara	2,78%	10,78%	0,0031
Gruppe B	Primipara	8,04%	10,30%	0,3169
	Multipara	4,08%	10,78%	0,0126

### 3.3 Vergleich der Gruppe A mit der Kontrollgruppe

#### 3.3.1 Univariable Analysen

Um auffällige Unterschiede zwischen Studiengruppen und Kontrollgruppe aufzudecken, wurde für die weitere Betrachtung zunächst Studiengruppe A mit der Kontrollgruppe verglichen, da diese beiden Gruppen L-Thyroxin bereits vor Eintritt der Schwangerschaft eingenommen haben. Die statistischen Unterschiede werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Vergleich der relativen Verteilung der Einflussfaktoren des Fragebogens in Gruppe A (n = 360) und Kontrollgruppe (n = 500)

∅: Mittelwert

Einflussfaktoren	Test	Gruppe A	Kontrollgruppe	p-Wert
Alterskohorte (in Jahren)	U-Test			p = 0,1145
18 - 24		5,87%	2,20%	
25 - 29		26,82%	23,20%	
30 - 34		39,66%	45,60%	
35 - 39		21,79%	26,40%	
40 - 44		5,59%	2,60%	
45 - 99		0,28%	0,00%	
BMI	t-Test	∅ 25,13 (SD 4,84)	∅ 24,34 (SD 5,10)	p = 0,0237
Deutsche Staatsbürgerschaft	Chi <sup>2</sup>	85,75%	96,77%	p < 0,0001
Schulbildung (in Jahren)	U-Test	∅ 10,42	∅ 11,24	p < 0,0001
Raucherinnen	Chi <sup>2</sup>	19,44%	16,60%	p = 0,2819
Sportlerinnen	Chi <sup>2</sup>	48,61%	46,68%	p = 0,5763
Kinderwunschbehandlung / IVF	Chi <sup>2</sup>	8,06%	36,90%	p < 0,0001
Gesundheit (gut-zufriedenstellend-schlecht)	Trendtest	94,44% - 4-44% - 1,11%	71,94% - 25,05% - 3,01%	p < 0,0001
Hypertonus	Chi <sup>2</sup>	2,55%	6,00%	p = 0,0175
Diabetes	Fisher	1,99%	1,00%	p = 0,2497
Essstörung	Fisher	1,14%	0,80%	p = 0,7239
Andere Suchterkrankungen	Fisher	0,28%	0,00%	p = 0,4131
Migräne	Chi <sup>2</sup>	12,22%	19,00%	p = 0,0081
Scheideninfektionen (eine - mehrere)	Chi <sup>2</sup>	15,31% - 36,81%	18,55% - 8,82%	p < 0,0001
Krankenhausbehandlung	Chi <sup>2</sup>	17,32%	19,32%	p = 0,4578
Familiärer Stress	Chi <sup>2</sup>	90,20%	34,07%	p < 0,0001
Berufstätigkeit	Chi <sup>2</sup>	70,00%	93,17%	p < 0,0001
Arbeitsbelastung	Chi <sup>2</sup>	35,71%	25,00%	p = 0,0030

Gyn. Voroperationen (eine - mehrere)	Chi <sup>2</sup>	32,77% - 12,99%	22,75% - 13,09%	p = 0,0046
Frühgeburten in Familien- anamnese	Chi <sup>2</sup>	15,00%	8,80%	p = 0,0061
Diabetes in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	20,99%	35,80%	p < 0,0001
Anzahl der Kinder:	U-Test	∅ 1,1	∅ 0,7	p < 0,0001
Z.n. Schwangerschaftsabbruch (einer - mehrere)	Trendtest	4,53% - 2,06%	16,13% - 1,61%	p = 0,0049
Z.n. Abort (einer - mehrere)	Trendtest	32,80% - 13,20%	38,50% - 14,97%	p = 0,1812
Z.n. Frühgeburt (eine - mehrere)	Trendtest	6,15% - 0,82%	21,57% - 3,92%	p < 0,0001
Komplikationen	Chi <sup>2</sup>	18,44%	46,60%	p < 0,0001
Fertilitätsbehandlung	Chi <sup>2</sup>	15,00%	55,49%	p < 0,0001
Sectio	Chi <sup>2</sup>	17,66%	36,44%	p < 0,0001
Primipara	Chi <sup>2</sup>	40,00%	79,60%	p < 0,0001
Vorzeitige Wehen	Chi <sup>2</sup>	0,28%	4,60%	p = 0,0001
Zervixinsuffizienz	Chi <sup>2</sup>	0,28%	4,60%	p = 0,0001
Blasensprung	Chi <sup>2</sup>	0,56%	9,00%	p < 0,0001
Weibliches Geschlecht	Chi <sup>2</sup>	48,33%	47,33%	p = 0,7785

Bei den quantitativen Merkmalen BMI, Schulbildung in Jahren, Anzahl vorheriger Lebendgeburten und Schwangerschaftswochen wurden statt der prozentualen Verteilung die Mittelwerte und die Standardabweichungen angegeben. Die Altersverteilung wurde in sechs Kohorten zusammengefasst und die jeweiligen Häufigkeiten angegeben. Dies trifft auch auf die Tabellen 8, 10 und 11 zu.

Folgende Unterschiede konnten in Gruppe A im Vergleich zur Kontrollgruppe mit statistischer Signifikanz festgestellt werden:

- leicht höherer BMI
- ca. dreimal größerer Anteil Frauen mit ausländischer Staatsbürgerschaft
- durchschnittlich fast ein Jahr kürzere Schulbildung
- nur ein ein Fünftel betragender Anteil an Frauen mit Kinderwunschbehandlungen
- subjektiv besser eingeschätzter Gesundheitszustand
- nur die Hälfte betragender Anteil an Hypertonikerinnen
- weniger Migränepatientinnen,

- viermal so großer Anteil rezidivierender Scheideninfektionen in den vergangenen zwölf Monaten
- höherer Anteil familiärer Stressbelastungen
- weniger Berufstätige, jedoch eine höher empfundene Arbeitsbelastung
- häufiger durchgeführte gynäkologische Voroperationen
- häufiger positive Familienanamnese für Frühgeburten
- weniger Diabetesfälle in der Familienanamnese
- eine höhere Anzahl bisheriger Lebendgeburten
- weniger Schwangerschaftsabbrüche, Frühgeburten und Schwangerschaftskomplikationen in der Anamnese
- geringerer Anteil an IVFs und Sectios
- deutlich seltener auftretende vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienzen und Blasensprünge
- ein nur halb so hoher Anteil erstgebärender Frauen

### 3.3.2 Einfluss einzelner Merkmale auf die Frühgeburlichkeit

Um zu untersuchen, welche Merkmale statistisch mit der Zielgröße „Frühgeburt“ assoziiert sind, wurden die Daten aus der Gruppe A und der Kontrollgruppe zusammengefasst. Innerhalb dieser Gesamtgruppe wurden dann die jeweiligen Frühgeburtenraten der Patientinnen mit Exposition zum entsprechenden Merkmal mit den Frühgeburtenraten der Patientinnen ohne Exposition zum entsprechenden Merkmal miteinander verglichen. Auf diese Weise sollten diejenigen Merkmale herausgefiltert werden, die unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine Assoziation mit Frühgeburlichkeit aufweisen und somit potenzielle Einflussfaktoren auf die Frühgeburtenrate darstellen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Bedeutung der einzelnen Einflussfaktoren des Fragebogens für die Frühgeburtenrate der Gruppe A und Kontrollgruppe. n = 860

∅: Mittelwert

Einflussfaktor	Test	Frühgeburtenrate	Frühgeburtenrate	p-Wert
		bei vorhandenem Einflussfaktor	bei nicht vorhandenem Einflussfaktor	
Alter	U-Test			p = 0,2890
18 - 24		3,13%	-	
25 - 29		6,14%	-	
30 - 34		9,73%	-	
35 - 39		5,71%	-	
40 - 44		3,03%	-	
45 - 99		0,00%	-	
BMI	t-Test	∅ Frühgeburt: 23,15 (SD 4,35)	∅ Termingeburt: 24,78 (SD: 5,04)	p = 0,0131
Deutsche Staatsbürgerschaft	Fisher	7,62%	4,48%	p = 0,4677
Schulbildung (in Jahren)	U-Test	∅ Frühgeburt: 11,14	∅ Termingeburt: 10,88	p = 0,1876
Rauchen	Chi <sup>2</sup>	6,54%	7,50%	p = 0,6793
Sport	Chi <sup>2</sup>	7,37%	7,33%	p = 0,9832
Kinderwunschbehandlung / IVF	Chi <sup>2</sup>	10,38%	6,37%	p = 0,0524
Gesundheitszustand	Trendtest			p = 0,0493
gut		6,72%	-	
zufriedenstellend		8,51%	-	
schlecht		21,05%	-	
Hypertonus	Fisher	23,08%	6,63%	p = 0,0013
Diabetes	Fisher	0,00%	7,50%	p = 1,0000
Essstörung	Fisher	0,00%	7,46%	p = 1,0000
Andere Suchterkrankungen	Fisher	0,00%	7,40%	p = 1,0000
Migräne	Chi <sup>2</sup>	8,70%	7,14%	p = 0,5234
Scheideninfektion	Chi <sup>2</sup>			p = 0,0101
mehrere		1,97%	-	
eine		10,85%	-	
keine		8,12%	-	
Krankenhausaufenthalte	Chi <sup>2</sup>	12,66%	6,17%	p = 0,0048
Familiärer Stress	Chi <sup>2</sup>	5,91%	9,39%	p = 0,0544
Berufstätigkeit	Chi <sup>2</sup>	8,10%	3,52%	p < 0,0001

Arbeitsbelastung	Chi <sup>2</sup>	8,00%	8,32%	p = 0,9191
Gynäkologische Voroperationen	Chi <sup>2</sup>			p = 0,9355
<i>mehrere</i>		6,54%	-	
<i>eine</i>		7,21%	-	
<i>keine</i>		7,54%	-	
Frühgeburten in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	7,61%	7,55%	p = 0,9853
Diabetes in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	6,88%	7,80%	p = 0,6478
Anzahl der Kinder	U-Test			p = 0,9101
<i>Keine Kinder</i>		5,79%	-	
<i>Ein Kind</i>		4,94%	-	
<i>Zwei Kinder</i>		7,02%	-	
<i>Drei Kinder</i>		0,00%	-	
<i>Vier Kinder</i>		33,33%	-	
Z.n. Schwangerschaftsabbruch	Trendtest			p = 0,1305
<i>mehrere</i>		12,50%	-	
<i>einer</i>		9,76%	-	
<i>keiner</i>		5,00%	-	
Z.n. Abort	Trendtest			p = 0,4042
<i>mehrere</i>		6,56%	-	
<i>einer</i>		6,49%	-	
<i>keiner</i>		4,50%	-	
Z.n. Frühgeburt	Trendtest			p < 0,0001
<i>mehrere</i>		16,67%	-	
<i>einer</i>		29,73%	-	
<i>keiner</i>		1,65%	-	
Komplikationen	Fisher	5,38%	4,72%	p = 0,7829
Fertilitätsbehandlung	Chi <sup>2</sup>	8,00%	5,48%	p = 0,2782
Sectio	Chi <sup>2</sup>	13,85%	4,70%	p < 0,0001
Primipara	Chi <sup>2</sup>	8,49%	5,35%	p = 0,0879
Vorzeitige Wehen	Fisher	33,33%	6,58%	p = 0,0002
Zervixinsuffizienz	Fisher	37,50%	6,46%	p < 0,0001
Blasensprung	Fisher	38,30%	5,54%	p < 0,0001
Weibliches Geschlecht des Kindes	Chi <sup>2</sup>	6,43%	7,98%	p = 0,3923

Signifikante Einflussfaktoren für die Zielgröße „Frühgeburt“ sind:

- erniedrigter BMI
- schlechter selbsteingeschätzter Gesundheitszustand
- Bluthochdruck
- Scheideninfektionen in den letzten zwölf Monaten
- Krankenhausaufenthalte
- Berufstätigkeit
- vorangegangene Frühgeburten
- Entbindung per Sectio
- vorzeitige Wehen
- Zervixinsuffizienz
- Blasensprung

Als Einflussfaktoren mit schwacher Signifikanz wurden identifiziert:

- Kinderwunschbehandlung
- starke familiäre Stressbelastungen in den letzten zwölf Monaten
- Primipara

### 3.3.3 Identifizierung von Risikofaktoren

Eine multiple logistische Regressionsanalyse eignet sich, um den Einfluss mehrerer Parameter auf eine binäre Zielgröße wie beispielsweise „Frühgeburt“ simultan zu analysieren. In ein solches statistisches Modell sollten nach Möglichkeit alle Parameter Eingang finden, die mit der Zielgröße statistisch assoziiert sind und mögliche Risikofaktoren darstellen.

Die unter 3.3.2 identifizierten, statistisch signifikanten Parameter kommen zunächst alle für die Regressionsanalyse infrage.

Da die Parameter „Familiärer Stress“ und „Berufstätigkeit“ jedoch nur schwer quantifizierbar sind und ersterer auch nur eine schwache Signifikanz zeigt, wurden sie in der Regressionsanalyse nicht berücksichtigt.

Da außerdem davon auszugehen ist, dass die erhobenen Daten zu vorhergehenden Schwangerschaftsabbrüchen als oft schambesetztes Thema und wegen vermuteter

sozialer Erwünschtheit starken Abweichungen zu den tatsächlich durchgeführten Behandlungen unterliegen und außerdem etwa 60% der Daten fehlen, das Signifikanzniveau also kaum belastbar ist, wurde auch dieser Punkt nicht berücksichtigt.

Die Kinderwunschbehandlung wurde trotz ihrer grenzwertigen Signifikanz und einer hohen Zahl an fehlenden Werten – nur 533 von 860 Einzelwerten sind vorhanden – zunächst in die logistische Regression aufgenommen, da Kinderwunschbehandlungen nachweislich die Frühgeburtenrate erhöhen<sup>98</sup>.

Ebenso wie die Kinderwunschbehandlung stellen Scheideninfektionen, die im Jahr vor der Schwangerschaft aufgetreten sind und asymptomatisch während der Schwangerschaft persistieren können, einen etablierten Risikofaktor für Frühgeburlichkeit dar und wurden entsprechend berücksichtigt. Auch hier sind nur 749 Werte bei 860 Datensätzen vorhanden.

Für vorangegangene Frühgeburten gilt: Mit nur 346 von 860 Einzelwerten ist die Aussagekraft zu stark eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde der „Z.n. Frühgeburt“ erst in der ergänzenden Simulationsberechnung (siehe 3.3.4) berücksichtigt.

Die übrigen Parameter, welche das Signifikanzniveau erreichen, sind Krankenhausaufenthalte, Geburtsmodus, vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Blasensprung, die Parität und der selbsteingeschätzte Gesundheitszustand. Da erstere Einflussfaktoren untrennbar zur Pathophysiologie der Frühgeburlichkeit gehören und somit einen direkten Zusammenhang mit einer Frühgeburt haben, wurden sie nicht berücksichtigt, da kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten war. Dass ein selbsteingeschätzter, allgemein schlechter Gesundheitszustand und Frühgeburlichkeit assoziiert sind, erscheint trivial. Da dieser Einflussfaktor zudem noch sehr subjektiv und wenig fassbar ist, wurde er nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus stellt die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe A oder Kontrollgruppe) einen wichtigen Einflussfaktor dar. Diese Gruppen unterscheiden sich jedoch nicht nur bezüglich Frühgeburtenraten (siehe Abschnitt 3.1) und der Überwachung bezüglich der Schilddrüsenparameter (nur bei Gruppe A wurden diese systematisch kontrolliert), sondern auch bezüglich zahlreicher anderer Parameter (siehe Tabelle 7 in Abschnitt

3.3.1). Auch diese sollten bei einer multiplen Analyse Berücksichtigung finden, um sicherzustellen, dass die Unterschiedlichkeit bezüglich der Frühgeburtenraten nicht aufgrund von Confoundern verzerrt ist.

### 3.3.4 Multiple logistische Regressionsanalyse

Mithilfe der logistischen Regression wurde sodann der Einfluss der Parameter Gruppenzugehörigkeit (Gruppe A versus Kontrollgruppe), BMI, Hypertonus, Scheideninfektionen in den letzten zwölf Monaten und Kinderwunschbehandlungen auf die Frühgeburtenrate untersucht (Tabelle 9a). Dabei wurde die Methode „Backward Selection“ angewandt: Zunächst wurde die logistische Regression mit allen vorhandenen Parametern durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde der Parameter mit dem größten p-Wert aus dem statistischen Modell eliminiert. Dieser Schritt wurde so lange wiederholt, bis nur noch statistisch signifikante Parameter im Modell verblieben waren.

Tabelle 9a zeigt: Die Gruppenzugehörigkeit hatte eine hohe statistische Signifikanz. Studienteilnehmerinnen der Gruppe A hatten ein deutlich niedrigeres Frühgeburtenrisiko als die Kontrollgruppe. Ferner waren der BMI und der Bluthochdruck statistisch signifikant. Scheideninfektionen in den letzten zwölf Monaten und stattgehabte Kinderwunschbehandlungen waren dagegen nicht signifikant.

Tabelle 9a: Multiple logistische Regression zum Einfluss der Risikofaktoren auf das Frühgeburtenrisiko, Gruppe A (n = 360) und Kontrollgruppe (n = 500)

Risikofaktor	Vergleich	p-Wert	Odds Ratio
Gruppenzugehörigkeit	Kontrollgruppe - Gruppe A	p = 0,0005	OR = 3,46
Hypertonus	vorhanden – nicht vorhanden	p = 0,0002	OR = 5,21
BMI	pro kg/m <sup>2</sup>	p = 0,0061	OR = 0,91
Scheideninfektion	eine – keine in den letzten 12 Monaten	p = 0,5504	
Kinderwunschbehandlung	durchgeführt – nicht durchgeführt	p = 0,4990	

Die fehlenden Werte beim Merkmal „Kinderwunschbehandlung“ sind bei einer multiplen Analyse wenig relevant, da bei diesem Faktor kein eigenständiger Einfluss auf das Outcome „Frühgeburt“ nachweisbar ist (siehe Tabelle 9).

### 3.3.5 Ergänzende Analyse bei fehlenden Werten

Bezüglich des Merkmals „Z.n. Frühgeburt“ ist der Datensatz sehr unvollständig. Um zu analysieren, inwieweit diese fehlenden Werte sich auf das Ergebnis auswirken, wurde eine Simulationsberechnung durchgeführt.

Eine vorausgegangene Frühgeburt stellt einen Risikofaktor für eine weitere Frühgeburt dar. Der „Z.n. Frühgeburt“ ist im vorliegenden Datensatz mit den Einflussfaktoren „selbsteingeschätzter Gesundheitszustand“, „Stress“, „Bluthochdruck“, „Gynäkologische Voroperationen“, „Geburtsmodus“ und „Anzahl Kinder“ assoziiert. Da auch bei den Einflussfaktoren „Gynäkologische Voroperationen“, „Geburtsmodus“ und „Anzahl Kinder“ viele Werte fehlen, wurden nur die beinahe vollständig vorhandenen Einflussfaktoren „selbsteingeschätzter Gesundheitszustand“, „Stress“ und „Bluthochdruck“ berücksichtigt. Basierend auf dieser Assoziation wurde mittels logistischer Regression die Wahrscheinlichkeit für den "Z.n. Frühgeburt" geschätzt. Bei einer Wahrscheinlichkeit von über 50% wurde der Parameter mit „ja“ angenommen, ansonsten mit „nein“.

Auch nach der Einbeziehung dieses Merkmals in die multiple Regressionsanalyse für Gruppe A ändert sich nichts Gravierendes am Ergebnis. Wiederum ist die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe A versus Kontrollgruppe) ein bedeutender Risikofaktor mit einer OR = 0,296 ( $p = 0,0007$ ) in Gruppe A. Als weitere Risikofaktoren verbleiben die Hypertonie (OR = 3,479,  $p = 0,0090$ ), der BMI pro Einheit (OR = 0,897,  $p = 0,0032$ ) und zusätzlich das Merkmal Z.n. Frühgeburt (OR = 3,555,  $p = 0,0006$ ) (Tabelle 9b).

Tabelle 9b: Erweiterte multiple logistische Regression Gruppe A (n = 360) und Kontrollgruppe (n = 500)

Risikofaktor	p-Wert	Odds Ratio
Gruppenzugehörigkeit - Kontrollgruppe versus Gruppe A	$p = 0,0007$	OR = 3,33
Hypertonie - ja versus nein	$p = 0,0090$	OR = 3,48
BMI - pro $\text{kg}/\text{m}^2$	$p = 0,0032$	OR = 0,90
Z. n. Frühgeburt - ja versus nein	$p = 0,0006$	OR = 3,56

### 3.4 Vergleich der Gruppe B mit der Kontrollgruppe

#### 3.4.1 Univariable Analysen

Auch Gruppe B wurde mit der Kontrollgruppe verglichen. Während sowohl Gruppe A als auch die Kontrollgruppe die L-Thyroxineinnahme vor der Schwangerschaft begonnen haben, liegt der Einnahmebeginn bei Gruppe B im ersten Trimenon. Nichtsdestotrotz wurde die Gruppe B aufgrund des Mangels einer vergleichbareren Kontrollpopulation mit der Kontrollgruppe dieser Arbeit verglichen.

Zunächst werden die statistischen Unterschiede in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vergleich der relativen Verteilung der Einflussfaktoren des Fragebogens in Gruppe B (n = 580) und Kontrollgruppe (n = 500)

∅: Mittelwert

Einflussfaktoren	Test	Gruppe B	Kontrollgruppe	p-Wert
Alterskohorte (in Jahren)	U-Test			p < 0,0001
0 - 18		0,17%	0,00%	
18 - 24		12,59%	2,20%	
25 - 29		30,00%	23,20%	
30 - 34		37,93%	45,60%	
35 - 39		15,52%	26,40%	
40 - 44		3,79%	2,60%	
BMI	t-Test	∅ 24,75 (SD 4,87)	∅ 24,34 (SD 5,10)	p = 0,1740
Deutsche Staatsbürgerschaft	Chi <sup>2</sup>	81,31%	96,77%	p < 0,0001
Schulbildung (in Jahren)	U-Test	∅ 10,32	∅ 11,24	p < 0,0001
Raucherinnen	Chi <sup>2</sup>	28,32%	16,60%	p < 0,0001
Sportlerinnen	Chi <sup>2</sup>	49,91%	46,68%	p = 0,2900
Kinderwunschbehandlung / IVF	Chi <sup>2</sup>	5,21%	36,90%	p < 0,0001
Gesundheit (gut-zufrieden- stellend-schlecht)	Trendtest	95,34% - 4-14% - 0,52%	71,94% - 25,05% - 3,01%	p < 0,0001
Hypertonus	Chi <sup>2</sup>	1,92%	6,00%	p = 0,0005
Diabetes	Fisher	0,17%	1,00%	p = 0,1027
Essstörung	Fisher	1,05%	0,80%	p = 0,7568
Andere Suchterkrankungen	Fisher	0,70%	0,00%	p = 0,1277
Migräne	Chi <sup>2</sup>	10,10%	19,00%	p < 0,0001
Scheideninfektionen (eine - mehrere)	Chi <sup>2</sup>	22,52% - 34,30%	18,55% - 8,82%	p < 0,0001
Krankenhausbehandlung	Chi <sup>2</sup>	11,09%	19,32%	p = 0,0002
Familiärer Stress	Chi <sup>2</sup>	88,33%	34,07%	p < 0,0001

Berufstätigkeit	Chi <sup>2</sup>	71,68%	93,17%	p < 0,0001
Arbeitsbelastung	Chi <sup>2</sup>	42,22%	25,00%	p < 0,0001
Gyn. Voroperationen (eine - mehrere)	Trend	21,49% - 7,82%	22,75% - 13,09%	p = 0,0049
Frühgeburten in Familien- anamnese	Chi <sup>2</sup>	14,17%	8,80%	p = 0,0081
Diabetes in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	17,52%	35,80%	p < 0,0001
Anzahl der Kinder:	U-Test	∅ 1,3	∅ 0,7	p < 0,0001
Z.n. Schwangerschaftsabbruch (einer - mehrere)	Trendtest	9,58% - 2,69%	16,13% - 1,61%	p = 0,2641
Z.n. Abort (einer - mehrere)	Trendtest	20,36% - 4,79%	38,50% - 14,97%	p < 0,0001
Z.n. Frühgeburt (eine - mehrere)	Trendtest	6,48% - 0,93%	21,57% - 3,92%	p < 0,0001
Komplikationen	Chi <sup>2</sup>	14,20%	46,60%	p < 0,0001
Fertilitätsbehandlung	Chi <sup>2</sup>	7,41%	55,49%	p < 0,0001
Sectio	Chi <sup>2</sup>	18,40%	36,44%	p < 0,0001
Primipara	Chi <sup>2</sup>	49,31%	79,60%	p < 0,0001
Vorzeitige Wehen	Chi <sup>2</sup>	2,24%	4,60%	p = 0,0313
Zervixinsuffizienz	Chi <sup>2</sup>	0,69%	4,60%	p = 0,0001
Blasensprung	Chi <sup>2</sup>	1,55%	9,00%	p < 0,0001
Weibliches Geschlecht	Chi <sup>2</sup>	43,57%	47,33%	p = 0,2374

Folgende Unterschiede konnten in Gruppe B im Vergleich zur Kontrollgruppe mit statistischer Signifikanz festgestellt werden:

- deutlich größerer Anteil junger Mütter
- ca. fünfmal mehr Frauen mit ausländischer Staatsbürgerschaft
- durchschnittlich fast ein Jahr kürzere Schulbildung
- größerer Anteil an Raucherinnen
- ca. siebenmal weniger Frauen mit Kinderwunschbehandlungen
- subjektiv besser eingeschätzter Gesundheitszustand
- ca. dreimal weniger Hypertonikerinnen
- weniger Migränepatientinnen
- ca. viermal mehr rezidivierende Scheideninfektionen in den vergangenen zwölf Monaten
- weniger Krankenhausbehandlungen
- höherer Anteil familiärer Stressbelastungen

- weniger Berufstätige, jedoch eine höher empfundene Arbeitsbelastung
- weniger durchgeführte gynäkologische Voroperationen
- häufiger positive Familienanamnese für Frühgeburten  
ca. die Hälfte an Diabetesfällen in der Familienanamnese
- eine höhere Anzahl bisheriger Lebendgeburten
- weniger Aborte, Frühgeburten und Schwangerschaftskomplikationen in der Eigenanamnese
- geringerer Anteil an IVFs und Sectios
- deutlich seltener auftretende vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienzen und Blasensprünge
- ein geringerer Anteil erstgebärender Frauen

#### 3.4.2 Einfluss einzelner Merkmale auf die Frühgeburtslichkeit

Um zu untersuchen, welche Merkmale statistisch mit der Zielgröße „Frühgeburt“ assoziiert sind, wurden die Daten aus der Gruppe B und der Kontrollgruppe zusammengefasst. Innerhalb dieser Gesamtgruppe wurden dann die jeweiligen Frühgeburtsraten der Patientinnen mit Exposition zum entsprechenden Merkmal mit den Frühgeburtsraten der Patientinnen ohne Exposition zum entsprechenden Merkmal miteinander verglichen. Das Vorgehen entspricht dem unter 3.3.2 erläuterten Verfahren zum Vergleich der Gruppe A mit der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Bedeutung der einzelnen Einflussfaktoren des Fragebogens für die Frühgeburtenrate der Gruppe B (n = 580) und Kontrollgruppe (n = 500)

∅: Mittelwert

Einflussfaktor	Test	Frühgeburtenrate	Frühgeburtenrate	p-Wert
		bei vorhandenem Einflussfaktor	bei nicht vorhandenem Einflussfaktor	
Alter	U-Test			p = 0,2890
0 - 18		0,00%		
18 - 24		5,95%	-	
25 - 29		6,90%	-	
30 - 34		8,71%	-	
35 - 39		9,91%	-	
40 - 44		2,86%	-	
BMI	t-Test	∅ Frühgeburt: 23,67 (SD 4,66)	∅ Termingeburt: 24,67 (SD: 5,01)	p = 0,0856
Deutsche Staatsbürgerschaft	Fisher	8,11%	8,06%	p = 0,9875
Schulbildung (in Jahren)	U-Test	∅ Frühgeburt: 11,05	∅ Termingeburt: 10,72	p = 0,0651
Rauchen	Chi <sup>2</sup>	8,50%	7,93%	p = 0,7729
Sport	Chi <sup>2</sup>	7,29%	8,83%	p = 0,3559
Kinderwunschbehandlung / IVF	Chi <sup>2</sup>	11,27%	7,22%	p = 0,0514
Gesundheitszustand	Trendtest			p = 0,0153
gut		7,46%	-	
zufriedenstellend		9,40%	-	
schlecht		27,78%	-	
Hypertonus	Fisher	24,39%	7,45%	p = 0,0010
Diabetes	Fisher	0,00%	8,15%	p = 1,0000
Essstörung	Fisher	10,00%	8,08%	p = 0,5719
Andere Suchterkrankungen	Fisher	0,00%	8,15%	p = 1,0000
Migräne	Chi <sup>2</sup>	9,80%	7,82%	p = 0,4043
Scheideninfektion	Chi <sup>2</sup>			p = 0,4089
mehrere		5,85%	-	
eine		9,42%	-	
keine		7,74%	-	
Krankenhausaufenthalte	Chi <sup>2</sup>	15,63%	6,78%	p = 0,0002
Familiärer Stress	Chi <sup>2</sup>	7,10%	9,90%	p = 0,1063
Berufstätigkeit	Chi <sup>2</sup>	8,65%	5,56%	p = 0,1494
Arbeitsbelastung	Chi <sup>2</sup>	8,00%	8,16%	p = 0,9380

Gynäkologische Voroperationen	Chi <sup>2</sup>			p = 0,1688
<i>mehrere</i>		9,52%	-	
<i>eine</i>		10,57%	-	
<i>keine</i>		6,89%	-	
Frühgeburten in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	7,96%	7,55%	p = 0,8761
Diabetes in Familienanamnese	Chi <sup>2</sup>	7,17%	7,85%	p = 0,7212
Anzahl der Kinder	U-Test			p = 0,3472
<i>Keine Kinder</i>		8,13%	-	
<i>Ein Kind</i>		6,01%	-	
<i>Zwei Kinder</i>		5,88%	-	
<i>Drei Kinder</i>		0,00%	-	
<i>Vier Kinder</i>		25,00%	-	
<i>&gt; Vier Kinder</i>		0,00%	-	
Z.n. Schwangerschaftsabbruch	Trendtest			p = 0,0569
<i>mehrere</i>		16,67%	-	
<i>einer</i>		9,68%	-	
<i>keiner</i>		5,61%	-	
Z.n. Abort	Trendtest			p = 0,0032
<i>mehrere</i>		13,64%	-	
<i>einer</i>		9,29%	-	
<i>keiner</i>		4,15%	-	
Z.n. Frühgeburt	Trendtest			p < 0,0001
<i>mehrere</i>		14,29%	-	
<i>einer</i>		27,91%	-	
<i>keiner</i>		2,93%	-	
Komplikationen	Chi <sup>2</sup>	6,38%	5,41%	p = 0,7163
Fertilitätsbehandlung	Chi <sup>2</sup>	10,07%	7,00%	p = 0,2168
Sectio	Chi <sup>2</sup>	13,26%	5,23%	p < 0,0001
Primipara	Chi <sup>2</sup>	9,36%	5,81%	p = 0,0389
Vorzeitige Wehen	Fisher	33,33%	7,18%	p < 0,0001
Zervixinsuffizienz	Fisher	37,04%	7,31%	p < 0,0001
Blasensprung	Fisher	42,59%	6,24%	p < 0,0001
Weibliches Geschlecht	Chi <sup>2</sup>	6,71%	7,82%	p = 0,5057

Signifikante Einflussfaktoren für die Zielgröße „Frühgeburt“ sind also:

- schlechter selbsteingeschätzter Gesundheitszustand
- Bluthochdruck
- Krankenhausaufenthalte
- vorangegangene Aborte und Frühgeburten
- Entbindung per Kaiserschnitt
- Primipara
- vorzeitige Wehen
- Zervixinsuffizienz
- Blasensprung

Als Einflussfaktoren mit schwacher Signifikanz wurden identifiziert:

- niedrigerer BMI
- längere Schulbildung
- Kinderwunschbehandlung
- vorangegangener Schwangerschaftsabbruch

### 3.4.3 Identifizierung von Risikofaktoren

Auch in diesem Fall kommen zunächst alle unter 3.4.2 identifizierten, statistisch signifikanten Merkmale für die Aufnahme in die Regressionsanalyse infrage.

Die Berufstätigkeit, vorangegangene Schwangerschaftsabbrüche und Aborte, vorangegangene Frühgeburten, Krankenhausaufenthalte, Geburtsmodus, vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Blasensprung und der selbsteingeschätzte Gesundheitszustand fanden aufgrund der unter 3.3.3 bereits dargelegten Argumente in der Regressionsanalyse keine Berücksichtigung.

Analog zum Vergleich der Gruppe A mit der Kontrollgruppe (siehe 3.3.3) stellt die Zugehörigkeit entweder zur Gruppe B oder zur Kontrollgruppe einen wichtigen Einflussfaktor dar. Auch Gruppe B wurde wie Gruppe A und im Gegensatz zur Kontrollgruppe einer systematischen Überwachung der Schilddrüsenparameter unterzogen.

Die weiteren Gruppenunterschiede zwischen Gruppe B und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 10 in Abschnitt 3.4.1) wurden für die multiple logistische Regressionsanalyse berücksichtigt, um das Risiko von Confoundern zu verringern.

#### 3.4.4 Multiple logistische Regressionsanalyse

Die Parameter Gruppenzugehörigkeit (Gruppe B versus Kontrollgruppe), BMI, Hypertonus und Parität wurden allesamt mithilfe der multiplen logistischen Regression auf ihren Einfluss auf die Frühgeburtenrate analysiert (Tabelle 12a).

Dabei wurde wie in der vorherigen Regressionsanalyse die Methode „Backward Selection“ angewandt (siehe 3.3.4)

Tabelle 12a zeigt: Die Gruppenzugehörigkeit erreicht knapp das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Studienteilnehmerinnen der Gruppe B hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe also ein niedrigeres Frühgeburtenrisiko. Auch BMI und Hypertonus erreichen wieder das Signifikanzniveau. Die Parität als Einflussfaktor erreicht das Signifikanzniveau nicht.

Tabelle 12a: Multiple logistische Regression zum Einfluss der Risikofaktoren auf das Frühgeburtenrisiko, Gruppe B (n = 580) und Kontrollgruppe (n = 500)

Risikofaktor	Vergleich	p-Wert	Odds Ratio
Gruppenzugehörigkeit	Kontrollgruppe - Gruppe B	$p = 0,0437$	OR = 1,61
Hypertonus	vorhanden – nicht vorhanden	$p = 0,0221$	OR = 4,70
BMI	pro $\text{kg/m}^2$	$p = 0,0002$	OR = 0,94
Parität	Primipara - Multipara	$p = 0,1564$	

### 3.4.5 Ergänzende Analyse bei fehlenden Werten

Auch in der Gruppe B und Kontrollgruppe wurde sich den fehlenden Werten für den „Z.n. Frühgeburt“ mithilfe der Einflussfaktoren „selbsteingeschätzter Gesundheitszustand“, „Stress“ und „Bluthochdruck“ angenähert. Basierend auf dieser Assoziation wurde mittels logistischer Regression die Wahrscheinlichkeit für den "Z.n. Frühgeburt" geschätzt. Bei einer Wahrscheinlichkeit von über 50%, wurde der Parameter mit „ja“ angenommen, ansonsten mit „nein“.

Nach der Einbeziehung dieses Merkmals in die multiple Regressionsanalyse für Gruppe B weichen die restlichen Werte von den vorherigen nur unwesentlich ab: Wiederum ist die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe B versus Kontrollgruppe) ein bedeutender Risikofaktor mit einer OR = 0,629 ( $p = 0,0496$ ) in Gruppe B. Als weitere Risikofaktoren verbleiben die Hypertonie (OR = 3,302,  $p = 0,0080$ ), der BMI pro Einheit (OR = 0,938,  $p = 0,0196$ ) und zusätzlich das Merkmal „Z.n. Frühgeburt“ (OR = 3,042,  $p = 0,0021$ ) (Tabelle 12b).

Tabelle 12b: Erweiterte multiple logistische Regression Gruppe B (n = 580) und Kontrollgruppe (n = 500)

Risikofaktor	p-Wert	Odds Ratio
Gruppenzugehörigkeit Kontrollgruppe versus B	$p = 0,0496$	OR = 1,59
Hypertonie	$p = 0,0080$	OR = 3,30
BMI	$p = 0,0196$	OR = 0,94
Z. n. Frühgeburt	$p = 0,0021$	OR = 3,04

### 3.5 Senkung der Frühgeburtenrate in den Studiengruppen

Wie in Abschnitt 3.1 bereits dargelegt, konnte in den Gruppen A und B jeweils eine deutlich signifikante Senkung der Frühgeburtenrate von 10,40% in der Kontrollgruppe auf 3,06% mit  $p < 0,0001$  in Gruppe A respektive 6,03% mit  $p = 0,0086$  in Gruppe B erzielt werden. Das entspricht einer relativen Reduktion der Frühgeburten um 70% bei Gruppe A und 42% bei Gruppe B.

Dass die Frühgeburtenrate in Gruppe B nur bei Multiparae statistisch signifikant ausfällt (siehe Tabelle 6) ist auf einen Confounder zurückzuführen, denn die Parität hat in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf die Frühgeburtenrate.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Präkonzeptioneller mütterlicher fT4-Spiegel

Unter Berücksichtigung des Hypertonus und des BMI, beide bedeutende Risikofaktoren für eine Frühgeburt, scheint der präkonzeptionelle fT4-Spiegel bei bestehender latenter oder manifester Hypothyreose oder bei euthyreoter Hypothyroxinämie ein weiterer Risikofaktor zu sein. Bemerkenswert ist, dass eine präkonzeptionelle Korrektur des fT4-Spiegels in den hochnormalen Bereich wesentlich effektiver eine Frühgeburt verhindern kann als eine Korrektur, die erst während der Schwangerschaft begonnen wird. Während bei der präkonzeptionell behandelten Gruppe A die Frühgeburtenrate bei 3,06% liegt, findet man bei der erst in der Schwangerschaft behandelten Gruppe B eine Frühgeburtenrate von 6,03%. Der Zeitpunkt, ab welchem eine Frau L-T4 einnehmen sollte, scheint somit von hoher Bedeutung zu sein. Sowohl Gruppe A als auch Gruppe B haben dennoch im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Frühgeburtenrate. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Früherkennung und Behandlung einer insuffizienten mütterlichen Schilddrüsenfunktion, die auch latente Formen wie subklinische Hypothyreose und Hypothyroxinämie miterfasst, die Frühgeburtenrate senken kann, insbesondere wenn präkonzeptionell mit der Therapie begonnen wird.

Klinisch lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit schließen, dass bei bestehenden latenten Hypothyreosen unabhängig von der Ursache eine L-T4-Substitution frühestmöglich vor Eintritt der Schwangerschaft eingeleitet werden sollte. Um das in der Praxis durchführen zu können, sollte bereits bei Kinderwunsch ein Schilddrüsen Screening durchgeführt werden.

## 4.2 Hypertonie, BMI und Frühgeburtsrisiko

In der vorliegenden Arbeit hatten Bluthochdruck und BMI einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Frühgeburtenrate. Hierbei korrelierte der BMI negativ mit dem Frühgeburtsrisiko; ein Hypertonus war positiv assoziiert.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 zu BMI und Frühgeburtsrisiko konnte für die Gruppe der Übergewichtigen (BMI: 25-30) und die Gruppe der Adipositas Grad I (BMI 30-35) eine moderate Risikoreduktion für eine spontane Frühgeburt nachweisen<sup>99</sup>.

Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei zumeist deutliches Über- oder Untergewicht einen Risikofaktor darstellt, während Normalgewicht und leichtes Übergewicht sich günstig auf das Risiko einer Frühgeburt auswirken. Überträgt man den BMI und das Frühgeburtsrisiko auf ein Diagramm, erhält man eine U-förmige Kurve, die für Untergewicht und extremes Übergewicht das höchste Frühgeburtsrisiko ausweist<sup>100-105</sup>. In der vorliegenden Arbeit war das Frühgeburtsrisiko für untergewichtige Frauen höher als für Übergewichte bzw. leicht Adipöse (OR = 0,91).

Als geeigneterer Prädiktor der Frühgeburt hat sich allerdings in einer Studie von Goldstein et al. aus dem Jahre 2017 ein anderer Parameter herausgestellt: Eine zu geringe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft korreliert mit dem Frühgeburtsrisiko; dieses Risiko steigt vor allem bei präkonzeptionell niedrigem BMI weiter an<sup>106</sup>. Zur Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und daraus folgender beschriebener Risikokonstellation liegen jedoch bei dieser Studie keine Ergebnisse vor.

In der vorliegenden Arbeit weisen beide Studiengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht höhere BMI-Werte auf. Da außerdem die Standardabweichung etwas geringer ist als in der Kontrollgruppe, kann man davon auszugehen, dass der Anteil der Frauen im Niedrigrisikobereich etwas größer ist als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise hat dieser Effekt eine zusätzliche Senkung der Frühgeburtenrate in Gruppe A und B bewirkt.

Biologisch betrachtet scheint das plausibel zu sein, denn eine Schwangerschaft ist für die werdende Mutter mit einem erheblichen Energieverlust verbunden, da sie den Fötus und die parenchymatöse Plazenta mit ausreichend Energie versorgen muss. Ob eine geringe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft phylogenetisch vom Körper als Signal einer bestehenden Hungersnot interpretiert wird, die bei Fortbestand zu einer vitalen Gefährdung führen kann, ist spekulativ, aber denkbar.

Die in dieser Arbeit gefundene Assoziation von Frühgeburt und Hypertonie ist lange bekannt und deckt sich auch mit aktuelleren Publikationen, die eine ähnlich starke Assoziation nachweisen können<sup>107-110</sup>.

Hypertonie hat einen gefäßschädigenden Effekt, der sich möglicherweise bei der Entwicklung und Reifung der Plazenta in der ersten Schwangerschaftshälfte auswirkt. Dieser gefäßschädigende Effekt kommt in der zweiten Schwangerschaftshälfte, in der Phase der Reifung und Gewichtszunahme des Fötus, als Plazentainsuffizienz zum Tragen<sup>110</sup>. Ob auch mangelnde Compliance und nicht geeignete Medikamente eine Rolle spielen, wie dies außerhalb der Schwangerschaft beschrieben wird, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden<sup>111,112</sup>.

#### 4.3 Beginn der L-T4 Therapie zur Reduzierung der Frühgeburtenrate

Neben Hypertonus und Adipositas scheint der präkonzeptionelle fT4-Spiegel bei bestehender latenter oder manifester Hypothyreose oder bei euthyreoter Hypothyroxinämie ein weiterer Risikofaktor zu sein. Bemerkenswert ist, dass eine präkonzeptionelle Korrektur des fT4 Spiegels in den hochnormalen Bereich wesentlich effektiver eine Frühgeburt verhindern kann als eine Korrektur, die erst während der Schwangerschaft begonnen wird. Während bei der präkonzeptionell behandelten Gruppe A die Frühgeburtenrate bei auf 3,06% liegt, findet man bei der erst in der Schwangerschaft behandelten Gruppe B eine Frühgeburtenrate von 6,03% (siehe Tabelle 2).

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe: Die Früherkennung und Behandlung einer insuffizienten mütterlichen Schilddrüsenfunktion, die auch latente Formen wie subklinische Hypothyreose und Hypothyroxinämie miterfasst, kann zu einer Senkung der

Frühgeburtenrate führen, insbesondere wenn präkonzeptionell mit der Therapie begonnen wird.

Die Frühgeburtenraten der Gruppen A und B unterscheiden sich signifikant voneinander. Während Gruppe A eine Frühgeburtenrate von 3,06% aufweist, ist diese bei Gruppe B mit 6,03% fast doppelt so hoch. Der wichtigste Unterschied zwischen den Gruppen A und B ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit L-T4 (weitere Unterschiede siehe 4.8.1).

Die Studienteilnehmerinnen aus Gruppe A (und auch aus der Kontrollgruppe) wurden schon weit vor Beginn der Schwangerschaft mit L-T4 therapiert; die Studienteilnehmerinnen aus Gruppe B erst im Verlauf der Schwangerschaft, meistens schon in der Frühschwangerschaft ( $p = 0,0396$ ; siehe Tabelle 2). Dieses Ergebnis legt nahe: Mit einem Therapiebeginn vor der Schwangerschaft lässt sich das Risiko einer Frühgeburt um fast 50% reduzieren.

Wie unter Abschnitt 1.3 dargelegt, ist das Kind im Embryonalstadium mit der Organogenese bis zum Ende des ersten Trimenons besonders abhängig von der ausreichenden Versorgung mit mütterlichem Thyroxin, da es selbst noch nicht in der Lage ist, Thyroxin zu synthetisieren. Inwieweit Mangelzustände in diesem Zeitraum mit dem späteren Auftreten von Frühgeburten zusammenhängen oder ob möglicherweise eine Plazentareifungsstörung verantwortlich ist, wurde bisher wenig erforscht. Weitere Studien sind erforderlich, um diesen Zusammenhang näher zu beleuchten.

#### 4.4 Folsäuresubstitution und Frühgeburtsrisiko

Alle Studienteilnehmerinnen sowohl in Gruppe A als auch B erhielten Folsäurepräparate. Der Beginn einer Folsäuresubstitution vor Eintritt der Schwangerschaft oder zumindest in der Frühschwangerschaft wird in Deutschland empfohlen und ist mittlerweile Standard, jedoch keine Pflicht. Zur Verteilung der Folsäuresubstitution in der Kontrollgruppe konnten mangels adäquater Daten bisher keine zuverlässigen Angaben gemacht werden. Allerdings scheint dies unerheblich für das Resultat zu sein, denn Folsäure hat keinen Einfluss auf das Frühgeburtenrisiko. Zwei Reviews aus 2016 und 2017 konnten keinen Effekt der Folsäuretherapie auf das Frühgeburtsrisiko feststellen<sup>113,114</sup>.

#### 4.5 Jodmangel und Frühgeburtsrisiko

Jodmangel ist weltweit die häufigste Ursache einer Hypothyreose und Hypothyroxinämie<sup>115</sup>. Es hat deshalb indirekt einen Einfluss auf die Frühgeburtenrate. Die Daten der Kontrollgruppe zur Jodsubstitution sind unzureichend. Deshalb kann ein direkter Vergleich zu den Studiengruppen, die alle mit Jodid versorgt wurden, nicht durchgeführt werden.

Jod ist das zentrale Element für die Schilddrüsenhormonsynthese. Ein Mangel führt zu einer insuffizienten Leistung der Schilddrüse. Während der Schwangerschaft besteht eine physiologische Steigerung der Jodausscheidung, die bei mangelnder Substitution zu einer mütterlichen und manchmal auch fötalen Struma führen kann. Eine Therapie der Hypothyreose oder der Hypothyroxinämie in der Schwangerschaft mit Jod ist deshalb unzureichend<sup>116</sup>.

#### 4.6 Schilddrüsenmonitoring – ein notwendiges Kontrollinstrument

Besondere Bedeutung kommt der konsequenten Kontrolle des Hormonspiegels von fT4 präkonzeptionell und während der gesamten Schwangerschaft zu. Diese ist in den Mutterschaftsrichtlinien nicht vorgesehen und wird deshalb in den Praxen nicht routinemäßig durchgeführt.

Da gerade in der ersten Schwangerschaftshälfte der Hormonbedarf deutlich ansteigen kann und somit eine Dosisanpassung oder eine erstmalige Verordnung von L-T4 erforderlich macht, sind regelmäßige Kontrollen notwendig. Bei Schwangeren, die bereits vor der Schwangerschaft L-T4 eingenommen haben, sind Dosissteigerungen von bis zu 47% beschrieben<sup>117</sup>. Ohne regelmäßige Kontrolle lassen sich eine beginnende Hypothyroxinämie oder Hypothyreose nicht frühzeitig erkennen und behandeln. Aber auch einer Überversorgung, vor allem im letzten Drittel der Schwangerschaft, wenn physiologisch der Thyroxinbedarf abfällt, kann somit entgegnet werden<sup>118</sup>.

In der weit überwiegenden Mehrzahl (84%) einer Stichprobe von 81 hypothyreoten Schwangeren mit vorbestehender L-T4-Substitution musste die Dosis erhöht werden, wobei ein Teil erst in den letzten beiden Trimestern eine Dosissteigerung benötigt hat.

Bei einem kleineren Teil (7%) musste die Dosis während der Schwangerschaft reduziert werden<sup>119</sup>. Folgerichtig empfiehlt die ATA sowohl für euthyreote Schwangere mit TPO- oder Thyreoglobulin-Antikörpern (Tg-Antikörpern) als auch für die subklinische Hypothyreose eine frühzeitige Kontrolle des TSH bei positivem Schwangerschaftsnachweis und danach alle vier Wochen im ersten und zweiten Trimenon<sup>42</sup>. Gleiches gilt für die ETA, die ebenfalls frühzeitig TSH-Bestimmungen empfiehlt und danach alle vier bis sechs Wochen im ersten und mindestens einmal im zweiten und dritten Trimenon<sup>51</sup>. Da der TSH-Wert jedoch insbesondere in der Schwangerschaft, durch den Einfluss des  $\beta$ -HCGs<sup>120</sup>, des Fettgewebes<sup>121</sup> und vieler weiterer Faktoren beeinflusst wird<sup>122</sup> (siehe auch 1.3.1), wurde in dieser Studie zusätzlich zum TSH auch der fT4-Wert bestimmt. Dies ermöglichte eine höhere Präzision auch im Hinblick auf das engmaschige Kontrollintervall.

In den beiden Studiengruppen wurde der TSH- und fT4-Wert alle vier Wochen im Rahmen der üblichen Schwangerschaftsvorsorge bestimmt. Von der Kontrollgruppe ist nicht bekannt, ob und von welchem Behandler Schilddrüsenhormonkontrollen durchgeführt wurden. TSH-Bestimmungen sind keine ausschließliche Domäne von Endokrinologen, sondern werden meistens von Hausärzten durchgeführt. Ob allerdings ein Hausarzt oder eine Hausärztin bei latenten Schilddrüsenstörungen während der Schwangerschaft medikamentös interveniert, z.B. das fT4 in den hoch normalen Bereich durch Dosisanpassung justiert, ist eher unwahrscheinlich. Von Interesse ist die Frage, inwieweit die Kontrollgruppe eine L-T4-Dosisanpassung erhalten hat. Da in Deutschland kaum Daten, die während der Schwangerschaftsvorsorge erhoben wurden, gesammelt werden, verbleiben für einen Vergleich nur „BabyCare“-Daten. Dieser Punkt bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

So hat eine Auswertung von Labordaten eines medizinischen Versorgungszentrums in Berlin gezeigt, dass bei nur 44% der Schwangeren, für welche die niedergelassenen Frauenärzte und Frauenärztinnen in diesem Labor Werte angefordert hatten, mindestens einmal im Schwangerschaftsverlauf ein TSH-Wert bestimmt wurde. Trijodthyronin- oder fT4-Bestimmungen erfolgten nur bei 10% der Schwangeren. Antikörperbestimmungen wurden noch seltener durchgeführt<sup>86</sup>.

#### 4.7 Schilddrüsenautoantikörper bei Euthyreose

Schilddrüsenautoantikörper wie TPO-, Tg- und TSH-Antikörper können unabhängig von der Schilddrüsenfunktion die Frühgeburtenrate beeinflussen<sup>83</sup>. Beispielsweise ist das Vorliegen von TPO-Antikörpern mit einer gestörten Antwort der Schilddrüse auf  $\beta$ -hCG-Stimulation verbunden. Verschiedene Studien der letzten Jahre konnten nur teilweise eine Verringerung der Frühgeburtenrate durch L-T4-Substitution bei schilddrüsenautoantikörperpositiven Schwangeren zeigen<sup>123-125</sup>. Das könnte dafürsprechen, dass unabhängig von der Schilddrüsenfunktion, sich Schilddrüsenautoantikörper negativ auf eine Schwangerschaft auswirken können. Ob Schilddrüsenautoantikörper einen bisher unbekanntem direkten Einfluss zum Beispiel auf die Plazenta haben, ist bislang nicht bekannt.

#### 4.8 Möglichkeiten eines Screenings

Alle Frauen der Studiengruppen A und B erhielten ein Schilddrüsencreening. Dies hat sich in der Praxis bewährt, denn nur so ist es möglich, latente Formen der Unterfunktion frühzeitig festzustellen. Eine Beschränkung des Screenings auf Risikogruppen würde zur Folge haben, dass ein beträchtlicher Teil der asymptomatischen Frauen übersehen werden<sup>41,45,126</sup>. Trotzdem bevorzugen manche Länder, sei es wegen der mangelhaften wissenschaftlichen Datenlage zu latenten Funktionsstörungen der Schilddrüse oder aus Kostengründen, nur Risikogruppen zu screenen<sup>125</sup> (siehe Abschnitt 1.4).

Die ETA erkennt in ihren Leitlinien von 2014 jedoch an, dass die maternale Hypothyroxinämie mit einem erhöhten Risiko für die neuropsychologische Entwicklung des Nachwuchses verbunden sein kann, weshalb die Mehrzahl der Autoren für ein universelles Screening plädiert<sup>51</sup>. Für ein universelles Screening spricht auch, dass Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft häufig auftreten, einfach zu detektieren sind und sicher und kostengünstig zu behandeln sind<sup>73</sup>. Interessanterweise hat das Bundesinstitut für Risikobewertung in Berlin, das die Bundesregierung wissenschaftlich zum gesundheitlichen Verbraucherschutz berät, in der Broschüre „Ratschläge für die ärztliche Praxis“ 2014 bereits auf die negativen Folgen einer mütterlichen Hypothyroxinämie für die fetale Gehirnentwicklung hingewiesen<sup>127</sup>.

Die Kosteneffektivität des universellen Screenings wird durch zwei statistische Modelle veranschaulicht<sup>128,129</sup>. So konnte nachgewiesen werden, dass ein universelles Screening sowohl im Vergleich mit keinem Screening als auch im Vergleich zum Screening nur für Risikogruppen ökonomisch überlegen ist, selbst wenn man nur die manifeste Hypothyreose berücksichtigt. Für 100.000 Schwangere mit Screening konnten Kosteneinsparungen von über acht Millionen Dollar und knapp 600 Quality Adjusted Life Years, ein Maßstab, welcher Lebensqualität und Lebenszeitverlängerung quantifiziert, erreicht werden<sup>128,129</sup>. Von manchen Autoren wurde folglich bereits 1994 ein universelles Screening gefordert<sup>130</sup>.

Wenngleich ein universelles Screening viele Frauen mit vorher nicht bekannter Hypothyreose identifizieren kann, so konnte nicht gezeigt werden, dass deren anschließende Therapie einen Effekt auf die Frühgeburtsrate hat<sup>131</sup>. Beschränkt man das Screening auf die Bestimmung des TSH-Wertes, ist das wenig effektiv, da ein erhöhtes TSH nur einen sehr niedrigen positiven Vorhersagewert für eine Frühgeburt besitzt und andererseits die große Mehrzahl derer, die eine Frühgeburt erleiden, einen TSH-Wert im Referenzbereich bei Euthyreose haben<sup>132</sup>.

## 4.9 Stärken und Limitationen

### 4.9.1 Unterschiede zwischen den Studiengruppen

Die Studiengruppen und die Kontrollgruppe unterscheiden sich hinsichtlich gewisser Merkmale teilweise erheblich voneinander. Deshalb ist es für einen statistischen Vergleich wichtig, Unterschiede darzustellen und deren Relevanz zu bewerten. Trotz Berücksichtigung der Gruppenunterschiede lassen sich in dieser retrospektiven Untersuchung Bias und Selektionseffekte nicht ausschließen.

Beispielsweise wurden die Studiengruppen A und B nur aus einer gynäkologischen Praxis in Süddeutschland rekrutiert. Die Kontrollgruppe wiederum besteht aus entbundenen Frauen, die in verschiedenen Praxen bundesweit betreut wurden. Möglicherweise ist die Prävalenz der Frühgeburt am Standort der Praxis (Ochsenhausen, Landkreis Biberach) von der im restlichen Deutschland unterschiedlich.

Inwieweit der persönliche Einfluss und das individuelle Betreuungsmanagement von Dr. Torremante zusätzlich zur Reduzierung der Frühgeburtenrate in den Studiengruppen beigetragen hat, lässt sich nicht evaluieren (siehe auch 1.1.2 zu weiteren Risikofaktoren einer Frühgeburt).

Die Studiengruppen A und B waren nicht verblindet bezüglich der Therapieform (L-T4-Einnahme bereits vor bzw. erst während der Schwangerschaft), da der Studiencharakter retrospektiv ist. Es ist jedoch kaum anzunehmen, dass die Kenntnis der Therapieform im Einzelfall den Geburtstermin beeinflusst und damit zu einer Frühgeburt beigetragen hat.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studiengruppen A und B besteht darin, dass in Gruppe A mehr manifeste Hypothyreosen zu finden sind als in Gruppe B. Gruppe A nahm schon vor der Schwangerschaft L-T4 ein, woraus man schließen kann, dass die Anzahl an manifesten Hypothyreosen größer ist als in Gruppe B, die überwiegend latente Hypothyreosen oder Hypothyroxinämien entwickelten. Möglicherweise hat dieser Unterschied dazu beigetragen, dass der Effekt einer L-T4 Substitution in Gruppe B deutlich schwächer ausgefallen ist als in Gruppe A, da die manifeste Hypothyreose stärker risikobehaftet ist als die subklinische Hypothyreose.

Interessant ist ebenfalls, dass die Frühgeburtenrate der Kontrollgruppe mit 10,40% deutlich über dem deutschen langjährigen Durchschnitt von etwa 8% liegt<sup>7</sup>. Auch wenn die Kontrollgruppe hinsichtlich anderer Merkmale nur schwer mit dem Durchschnitt aller Schwangeren in Deutschland zu vergleichen ist, so ist zumindest die L-T4 Substitution ein gesicherter Unterschied. Da zu den Diagnosen, welche zur Hormonsubstitution geführt haben, keine Angaben vorliegen, es sich aber wahrscheinlich um ein Spektrum ähnlich dem der beiden Studiengruppen handelt, mit (sub-)klinischer Hypothyreose, -thyroxinämie und positiven Antikörpern, besteht Grund zur Annahme, dass die unterschiedlichen Frühgeburtenraten auf die unterschiedlichen Therapieformen zurückzuführen sind.

#### 4.9.2 Einschränkungen durch das Studiendesign

Auch wenn die Unterschiede in den Frühgeburtsraten in unserer Studie deutliche Signifikanz zeigen, so kann aufgrund des Studiendesigns weder ein kausaler Zusammenhang bewiesen werden noch, wegen eines eventuell vorhandenen Selektionsbias, sinnvoll eine relative Risikoreduktion bei Gruppe A oder B geschätzt werden.

Da die erhobenen Daten auf einem vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft ausgefüllten Fragebogen beruhen, ist kein Recall-Bias bei denjenigen Frauen, welche keine Frühgeburt erlitten haben, zu vermuten.

Nachteilig am Format des Fragebogens ist allerdings, dass ein gewisses medizinisches Verständnis, vor allem über die eigene Krankheitsgeschichte, beim Laien vorausgesetzt wird. Die Datenqualität vor allem über die im Fragebogen anamnestisch erhobene Krankheitsgeschichte ist mangelhaft. Deshalb sind Ergebnisse zu Risikofaktoren, die nicht auf der Geburtsdokumentation der behandelnden Ärzte beruhen, vorsichtig zu bewerten.

Während die Fragebögen bei den Patientinnen der Kontrollgruppe wahrscheinlich größtenteils von diesen selbst ausgefüllt wurden, ohne dass eine ärztliche Kontrolle stattgefunden hat, wurden die Fragebögen der Gruppen A und B überwiegend im Beisein und unter Kontrolle des Behandlers, Herrn Dr. Torremante, ausgefüllt. Dies lässt den Schluss zu, dass die Datenqualität in den Studiengruppen höher ist als in der Vergleichsgruppe.

#### 4.10 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für eine intensivere Beachtung der Schilddrüsenfunktion bei Frauen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft. Ein universelles Screening der Schilddrüsenfunktion sowie regelmäßige Kontrollen mit Dosisanpassungen während der Schwangerschaft sollten künftig implementiert werden. Dabei wäre eine standardisierte Vorgehensweise in Form von Leitlinien oder geänderten Mutterschaftsrichtlinien sinnvoll.

Die vorliegende Arbeit ist die erste, welche eine L-T4-Therapie vor Beginn einer Schwangerschaft mit einer L-T4-Therapie nach Beginn einer Schwangerschaft vergleicht. Die vorliegende Arbeit ist weiterhin die erste, die eine L-T4-Therapie betrachtet, welche sich an regelmäßig wiederkehrenden Spiegelmessungen von fT4 und konsekutiven Dosisanpassungen orientiert.

Knapp jedes 10. Kind in Deutschland kommt zu früh auf die Welt. Auch wenn immer mehr und immer jüngere Frühgeborene überleben, ist eine Frühgeburt eine traumatische Erfahrung für die Kinder, die Eltern und Angehörige. Viele Betroffene tragen chronische Behinderungen davon. Wenn in Medizin und Medien euphemistisch von „Frühchen“ gesprochen wird, so verkennt und bagatellisiert dieser Begriff das Leid der Betroffenen und ihre individuelle Krankheitsgeschichte. Frühgeburten zu verhindern ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe.

Aus diesem Grund braucht es weitere Studien, um die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse zu bestätigen. Eine randomisierte Studie wäre hierfür ideal. Nur mit diesem Studiendesign kann der Nachweis erbracht werden, dass eine L-T4-Therapie vor Beginn einer Schwangerschaft dazu beitragen kann, das Risiko einer Frühgeburt zu senken und dass diese Assoziation kausal bedingt ist.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### Einleitung:

In Deutschland liegt der Anteil frühgeborener Kinder bei über 8%<sup>7</sup>. Die subklinische Hypothyreose oder Hypothyroxinämie und selbst das Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern bei Euthyreose stehen im Verdacht genau wie die klinische Hypothyreose, das Frühgeburtsrisiko zu erhöhen.

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, inwieweit eine regelmäßige fT4-Messung und suffiziente L-T4-Therapie vor oder in der Schwangerschaft bei bestehender oder neu diagnostizierter latenter oder manifester Hypothyreose, Hypothyroxinämie oder positiver Schilddrüsenantikörper die Frühgeburtenrate beeinflussen kann.

### Material und Methoden:

Insgesamt wurden retrospektiv die Daten von 1440 Frauen ausgewertet. Die Studiengruppen bestehen aus 940 Frauen aus einem Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2019. In der Kontrollgruppe befinden sich 500 Frauen. Alle Teilnehmerinnen hatten einen von „BabyCare“ konzipierten Fragebogen, der alle bisher bekannten Risikofaktoren für eine Frühgeburt beinhaltet, darunter auch Schilddrüsenfunktionsstörungen, ausgefüllt und an „BabyCare“ geschickt.

Die Studiengruppen umfassen nur Frauen, die sich vor der vollendeten 12. SSW (12+0 SSW) zur Vorsorge in einer Einzelpraxis vorgestellt hatten. Im Einzelnen handelt es sich um Gruppe A (n = 360) und Gruppe B (n = 580). Gruppe A hatte bereits präkonzeptionell L-T4 eingenommen. Bei Gruppe B wurde eine L-T4-Substitution erst beim Abfall des fT4 in den unteren Referenzbereich eingeleitet, mit dem Ziel das fT4 im mittleren oder oberen Referenzbereich zu halten. Beide Gruppen A und B erhielten im Abstand von vier Wochen im Rahmen der normalen Schwangerschaftsvorsorge eine TSH- und fT4-Kontrolle und, falls erforderlich, eine Dosisanpassung.

Die Kontrollgruppe, die während der Schwangerschaft L-T4 eingenommen hatten, wurde aus unterschiedlichen Praxen rekrutiert. Die L-T4-Substitution der Kontrollgruppe war ärztlich dokumentiert. Daten zu regelmäßigen Kontrollen der Substitutionstherapie liegen nicht vor.

Gruppe A und B wurden bezüglich der Frühgeburtsrate und anderer Risikofaktoren miteinander und mit der Kontrollgruppe verglichen. Nach Auswertung der unterschiedlichen Gruppenmerkmale wurden verschiedene Einflussgrößen auf die Frühgeburtswahrscheinlichkeit identifiziert und mit Hilfe logistischer Regressionsanalyse weiter analysiert.

**Ergebnisse:**

Sowohl bei der Gruppe A ( $p < 0,0001$ ) als auch bei der Gruppe B ( $p = 0,0086$ ) ist eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar, wobei die Odds Ratio mit 3,46 besonders in Gruppe A hoch signifikant ist.

Bluthochdruck (Odds Ratio 5,21) und BMI (Odds Ratio 0,91) können als weitere unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

**Schlussfolgerung:**

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Schilddrüsendiagnostik und Substitutionstherapie mit L-T4 zur Vermeidung von Frühgeburten. Eine Beschränkung der Diagnostik auf Frauen mit Risikofaktoren erscheint nicht sinnvoll. Weitere Untersuchungen sollten die Ergebnisse bestätigen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al.: Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics*, 119: 37-45, 2007 10.1542/peds.2006-1416
2. Doyle LW, Anderson PJ: Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90: F484-488, 2005 10.1136/adc.2004.063362
3. Schleussner E: The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*, 110: 227-235; quiz 236, 2013 10.3238/arztebl.2013.0227
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371: 75-84, 2008 10.1016/s0140-6736(08)60074-4
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al.: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379: 2162-2172, 2012 10.1016/s0140-6736(12)60820-4
6. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017. Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren. August 2018. Online: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2017\\_BUAW\\_V02\\_2018-08-01.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf), zuletzt aufgerufen: 15.10.21.
7. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. Online: <https://www.europeristat.com/index.php/reports/european-perinatal-health-report-2015.html>, zuletzt aufgerufen: 8.3.21.
8. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C: Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med*, 6: 262sr265, 2014 10.1126/scitranslmed.3009871
9. Dudenhausen JW, Friese K, Kirschner W: [Preconceptional health promotion and counselling pregnant women in choosing their obstetric clinic as further tools in the reduction of preterm deliveries]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 211: 142-146, 2007 10.1055/s-2007-960658
10. Halimi Asl AA, Safari S, Parvareshi Hamrah M: Epidemiology and Related Risk Factors of Preterm Labor as an obstetrics emergency. *Emerg (Tehran)*, 5: e3, 2017
11. Flood K, Malone FD: Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17: 58-63, 2012 10.1016/j.siny.2011.08.001
12. McCormick MC: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, 312: 82-90, 1985 10.1056/nejm198501103120204
13. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019. Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Juli 2020., Online: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2019\\_BUAW\\_V02\\_2020-07-14.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf), Stand: 30.08.2021,
14. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G: The Development of Extremely Premature Infants. *Dtsch Arztebl Int*, 113: 871-878, 2016 10.3238/arztebl.2016.0871
15. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 352: 9-19, 2005 10.1056/NEJMoa041367

16. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al.: Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*, 371: 813-820, 2008 10.1016/s0140-6736(08)60380-3
17. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ: School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics*, 131: e1053-1061, 2013 10.1542/peds.2012-2311
18. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014 (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH). 16.1 - Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren*, Online: [https://sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu\\_Gesamt\\_16N1-GEBH\\_2014.pdf](https://sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf), Stand: 30.08.2021,
19. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D: The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 24: 782-787, 2013
20. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J: Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics*, 124: 717-728, 2009 10.1542/peds.2008-2816
21. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, et al.: Behavioral Problems and Cognitive Performance at 5 Years of Age After Very Preterm Birth: The EPIPAGE Study. *Pediatrics*, 123: 1485-1492, 2009 10.1542/peds.2008-1216
22. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA: Mental Health of Extremely Low Birth Weight Survivors in Their 30s. *Pediatrics*, 135: 452-459, 2015 10.1542/peds.2014-3143
23. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA: Infant and Childhood Growth Patterns, Insulin Sensitivity, and Blood Pressure in Prematurely Born Young Adults. *Pediatrics*, 122: 313-321, 2008 10.1542/peds.2007-2012
24. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al.: Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*, 356: 2053-2063, 2007 10.1056/NEJMoa067187
25. Singer D, Thiede L, Perez A: Adults born preterm: long-term health risks of former very low birth weight infants. *Dtsch Arztebl Int*, 118: 521-527, 2021
26. Risnes K, Bilsteen JF, Brown P, Pulakka A, Andersen AN, Opdahl S, et al.: Mortality Among Young Adults Born Preterm and Early Term in 4 Nordic Nations. *JAMA Netw Open*, 4: e2032779, 2021 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779
27. Singer LT, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J: Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA*, 281: 799-805, 1999 10.1001/jama.281.9.799
28. Been JV, Burgos Ochoa L, Bertens LCM, Schoenmakers S, Steegers EAP, Reiss IKM: Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *The Lancet Public Health*, 5: e604-e611, 2020 10.1016/S2468-2667(20)30223-1
29. Minckas N, Medvedev MM, Adejuyigbe EA, Brotherton H, Chellani H, Estifanos AS, et al.: Preterm care during the COVID-19 pandemic: A comparative risk analysis of neonatal deaths averted by kangaroo mother care versus mortality due to SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine*, 2021 10.1016/j.eclinm.2021.100733

30. Behrman RE, Butler AS: Preterm birth: causes, consequences, and prevention. 2007
31. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N: The Cost of Preterm Birth Throughout Childhood in England and Wales. *Pediatrics*, 123: e312-e327, 2009 10.1542/peds.2008-1827
32. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, et al.: The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr*, 14: 93, 2014 10.1186/1471-2431-14-93
33. Gennaro S: Leave and Employment in Families of Preterm Low Birthweight Infants. *Image: the Journal of Nursing Scholarship*, 28: 193-198, 1996 <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1996.tb00351.x>
34. Kirschner W: Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft – Eine unterschätzte Gefahr. *gyne*, 06/2018, 2018
35. Völzke H: [Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55: 790-794, 2012 10.1007/s00103-012-1483-6
36. Kirschner W, Jückstock J, Henrich W: Die subklinische Hypothyreose erhöht das Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten und Gestationsdiabetes. *Frauenarzt*, 62: 326-332, 2021
37. Mannisto T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK: Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 2725-2733, 2013 10.1210/jc.2012-4233
38. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 21: 1081-1125, 2011 10.1089/thy.2011.0087
39. Lazarus JH: Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull*, 97: 137-148, 2011 10.1093/bmb/ldq039
40. Altenkirch HU, Neuber R, Kirschner W, Dudenhausen JW, Müller M, Kunz A, et al.: Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft: Risiken für Mutter und Kind; diagnostische Praxis in der ambulanten Versorgung. *Frauenarzt*, 58: 565-574, 2017
41. Milanesi A, Brent GA: Management of hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 18: 304-309, 2011 10.1097/MED.0b013e32834a91d1
42. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27: 315-389, 2017 10.1089/thy.2016.0457
43. Castillo Lara M, Vilar Sanchez A, Canavate Solano C, Soto Pazos E, Iglesias Alvarez M, Gonzalez Macias C, et al.: "Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy". *BMC Pregnancy Childbirth*, 17: 438, 2017 10.1186/s12884-017-1624-x
44. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al.: Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 112: 85-92, 2008 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7
45. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al.: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 203-207, 2007 10.1210/jc.2006-1748

46. Delange F: The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 4: 107-128, 1994 10.1089/thy.1994.4.107
47. Nutrition landscape information system (NLIS). Nutrition and nutrition-related health and development data. Iodine deficiency. Online: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/iodine-deficiency>, zuletzt aufgerufen am 18.08.21,
48. Esche J, Thamm M, Remer T: Contribution of iodized salt to total iodine and total salt intake in Germany. *Eur J Nutr*, 59: 3163-3169, 2020 10.1007/s00394-019-02154-7
49. Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H: Jodversorgung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50: 744-749, 2007 10.1007/s00103-007-0236-4
50. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J: Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 2: 153-158, 2007 10.1007/s11553-007-0077-x
51. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B: 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*, 3: 76-94, 2014 10.1159/000362597
52. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al.: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*, 331: 1739-1744, 1994 10.1056/nejm199412293312603
53. Korevaar TI, de Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe VW, Steegers EA, et al.: Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors. *Thyroid*, 27: 440-450, 2017 10.1089/thy.2016.0527
54. Torremante P: Die Schilddrüse in der gynäkologischen Sprechstunde. *Menopause & Contraception*, 1, 2012
55. Torremante P, Kirschner W, Muche R, Flock F: Maternal Euthyroid Hyperthyroxinemia May Reduce Preterm Birth Rate in Multiparous Women. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 07: 623-638, 2017 10.4236/ojog.2017.76065
56. Utiger RD: Maternal hypothyroidism and fetal development. *N Engl J Med*, 341: 601-602, 1999 10.1056/nejm199908193410809
57. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M: The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*, 334: 821-827, 1996 10.1056/nejm199603283341303
58. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 321: 13-16, 1989 10.1056/nejm198907063210103
59. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM: Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 77: 1719-1722, 1993 10.1210/jcem.77.6.8263162
60. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al.: Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*, 111: 1073-1082, 2003 10.1172/jci16262
61. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P: A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the

- beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*, 145: 4037-4047, 2004 10.1210/en.2004-0274
62. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al.: Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1768-1777, 2002 10.1210/jcem.87.4.8434
63. Lischinsky JE, Skocic J, Clairman H, Rovet J: Preliminary Findings Show Maternal Hypothyroidism May Contribute to Abnormal Cortical Morphology in Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7: 16, 2016 10.3389/fendo.2016.00016
64. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al.: The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 1655-1661, 2005 10.1210/jc.2004-0785
65. Man EB, Holden RH, Jones WS: Thyroid function in human pregnancy. VII. Development and retardation of 4-year-old progeny of euthyroid and of hypothyroxinemic women. *Am J Obstet Gynecol*, 109: 12-19, 1971
66. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341: 549-555, 1999 10.1056/nejm199908193410801
67. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML: Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen*, 8: 18-20, 2001 10.1136/jms.8.1.18
68. Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al.: Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol*, 36: 619-624, 2006 10.1007/s11055-006-0066-0
69. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al.: Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 3561-3566, 1995 10.1210/jcem.80.12.8530599
70. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al.: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 105: 239-245, 2005 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22
71. Walsh JM, Doyle LW, Anderson PJ, Lee KJ, Cheong JL: Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology*, 273: 232-240, 2014 10.1148/radiol.14132410
72. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 12: 63-68, 2002 10.1089/105072502753451986
73. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E: Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 54: 102-116, 2017 10.1080/10408363.2016.1269309
74. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D: Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 31: 702-755, 2010 10.1210/er.2009-0041
75. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F: Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100: 4325-4331, 2015 10.1210/jc.2015-3074
76. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F: Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*, 13: 387-396, 2015

77. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A: Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med*, 51: 59-63, 2006
78. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F: The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 10: 153-161, 2018 10.4274/jcrpe.4931
79. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al.: Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. *JAMA*, 322: 632, 2019 10.1001/jama.2019.10931
80. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al.: Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 26: 580-590, 2016 10.1089/thy.2015.0418
81. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R: First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30: 2174-2178, 2017 10.1080/14767058.2016.1242123
82. Toloza FJK, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 26: 225-231, 2019 10.1097/MED.0000000000000491
83. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY: Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 35: 322-325, 2012 10.3275/7772
84. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al.: Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 772-779, 2009 10.1210/jc.2008-1520
85. Chen S, Zhou X, Zhu H, Yang H, Gong F, Wang L, et al.: Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 86: 816-824, 2017 10.1111/cen.13329
86. Altenkirch HU, Neuber R, Kirschner W, Dudenhausen J, Müller M, Kunz A, et al.: Schilddrüsendiffunktion in der Schwangerschaft. *Frauenarzt*, 58: 565-574, 2017
87. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A: Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*, 342: d2616, 2011 10.1136/bmj.d2616
88. Prummel M: <[1479683X - European Journal of Endocrinology] Thyroid autoimmunity and miscarriage.pdf>. 2004
89. Korevaar TIM, Pop VJ, Chaker L, Goddijn M, de Rijke YB, Bisschop PH, et al.: Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 103: 778-789, 2018 10.1210/jc.2017-01560
90. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 2587-2591, 2006 10.1210/jc.2005-1603
91. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F: Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*, 176: 253-265, 2017 10.1530/eje-16-0548
92. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE: Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with

- subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 8: e022837, 2018 10.1136/bmjopen-2018-022837
93. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al.: Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*, 356: i6865, 2017 10.1136/bmj.i6865
94. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al.: Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 103: 926-935, 2018 10.1210/jc.2017-01850
95. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al.: Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 318: 2190-2198, 2017 10.1001/jama.2017.18249
96. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al.: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 2543-2565, 2012 10.1210/jc.2011-2803
97. Koullali B, van Zijl MD, Kazemier BM, Oudijk MA, Mol BWJ, Pajkrt E, et al.: The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20: 233, 2020 10.1186/s12884-020-02940-w
98. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al.: Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51: 43-53, 2018 10.1002/uog.18930
99. Torloni MR, Betran AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al.: Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 22: 957-970, 2009 10.3109/14767050903042561
100. Liu B, Xu G, Sun Y, Du Y, Gao R, Snetselaar LG, et al.: Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7: 707-714, 2019 10.1016/s2213-8587(19)30193-7
101. Masho SW, Bishop DL, Munn M: Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *BMC Pregnancy Childbirth*, 13: 120, 2013 10.1186/1471-2393-13-120
102. Sharifzadeh F, Kashanian M, Jouhari S, Sheikhansari N: Relationship between pre-pregnancy maternal BMI with spontaneous preterm delivery and birth weight. *J Obstet Gynaecol*, 35: 354-357, 2015 10.3109/01443615.2014.968101
103. Liu P, Xu L, Wang Y, Zhang Y, Du Y, Sun Y, et al.: Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index. *Obes Rev*, 17: 1091-1102, 2016 10.1111/obr.12455
104. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikstrom AK, et al.: Maternal obesity and risk of preterm delivery. *Jama*, 309: 2362-2370, 2013 10.1001/jama.2013.6295
105. Wang T, Zhang J, Lu X, Xi W, Li Z: Maternal early pregnancy body mass index and risk of preterm birth. *Arch Gynecol Obstet*, 284: 813-819, 2011 10.1007/s00404-010-1740-6

106. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al.: Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes. *JAMA*, 317: 2207, 2017 10.1001/jama.2017.3635
107. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X: A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 57: 814-818, 2018 10.1016/j.tjog.2018.10.008
108. Hauspurg A, Parry S, Mercer BM, Grobman W, Hatfield T, Silver RM, et al.: Blood pressure trajectory and category and risk of hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 221: 277.e271-277.e278, 2019 10.1016/j.ajog.2019.06.031
109. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hauth J, Andrews W, et al.: Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*, 123: 966-972, 2014 10.1097/aog.0000000000000205
110. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC: Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 348: g2301, 2014 10.1136/bmj.g2301
111. Abdulle AM, Nagelkerke NJ, Abouchacra S, Pathan JY, Adem A, Obineche EN: Under-treatment and under diagnosis of hypertension: a serious problem in the United Arab Emirates. *BMC Cardiovasc Disord*, 6: 24, 2006 10.1186/1471-2261-6-24
112. Schelleman H, Klungel OH, Kromhout D, de Boer A, Stricker BH, Verschuren WM: Prevalence and determinants of undertreatment of hypertension in the Netherlands. *J Hum Hypertens*, 18: 317-324, 2004 10.1038/sj.jhh.1001672
113. Haider BA, Bhutta ZA: Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: Cd004905, 2017 10.1002/14651858.CD004905.pub5
114. Saccone G, Berghella V: Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 199: 76-81, 2016 10.1016/j.ejogrb.2016.01.042
115. Vanderpump MP: The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*, 99: 39-51, 2011 10.1093/bmb/ldr030
116. Jastrzębska H, Kochman M, Bartoszewicz Z, Ołtarzewski M, Dębski R, Zgliczyński W: Iodine supplementation during pregnancy of hypothyroid women treated with L-thyroxine neither influences neonatal TSH nor prevents decrease in maternal free thyroid hormone concentrations in second and third trimesters. *Endokrynol Pol*, 67: 367-374, 2016 10.5603/EP.a2016.0049
117. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, 351: 241-249, 2004 10.1056/NEJMoa040079
118. Turunen S, Väärasmäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, et al.: Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 93: 721-728, 2020 10.1111/cen.14282
119. Kashi Z, Bahar A, Akha O, Hassanzade S, Esmaeilisaraji L, Hamzehgardeshi Z: Levothyroxine Dosage Requirement During Pregnancy in Well-Controlled Hypothyroid Women: A Longitudinal Study. *Glob J Health Sci*, 8: 227-233, 2015 10.5539/gjhs.v8n4p227

120. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F: Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*, 20: 589-596, 2014 10.4158/ep13341.Ra
121. Reinehr T: Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*, 316: 165-171, 2010 10.1016/j.mce.2009.06.005
122. Schübel J, Voigt K, Bründel K-H, Bergmann A: *Leitlinie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis (DEGAM, AWMF) (2016)*. AWMF-Registernummer: 053-046 Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-046.html>,
123. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al.: Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 25: 344-361, 2019 10.1093/humupd/dmz003
124. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al.: Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*, 380: 1316-1325, 2019 10.1056/NEJMoa1812537
125. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E: Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd007752, 2013 10.1002/14651858.CD007752.pub3
126. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Sviliias I, et al.: Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol*, 163: 645-650, 2010 10.1530/eje-10-0516
127. Bundesinstitut für Risikobewertung: Jod, Folat/Folsäure und Schwangerschaft. Ratschläge für die ärztliche Praxis., 2014
128. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A: Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 1536-1546, 2012 10.1210/jc.2011-2884
129. Thung SF, Funai EF, Grobman WA: The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol*, 200: 267.e261-267, 2009 10.1016/j.ajog.2008.10.035
130. Glinioer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J: Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 197-204, 1994 10.1210/jcem.79.1.8027226
131. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P: Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*: CD011263, 2015 10.1002/14651858.CD011263.pub2
132. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL: Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 3115-3122, 2012 10.1210/jc.2012-1193

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen in:  
*Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra), Georg Thieme Verlag Stuttgart*

# 7 ANHANG

## 1. Verwendeter Fragebogen zur Datenerhebung a. Vorderseite: von Patientin ausgefüllt

**Ausfülldatum:**

Tag            Monat            Jahr

**FB+E BabyCare**
  
**Screeningkurzfragebogen**
  
 Ausgefüllt zurück per Fax an FB+E
   
**030/450578922**
  
 Nur die Vorderseite faxen

---

1. Alter <18 J. <sub>1</sub> 18-24 J. <sub>2</sub> 25-29 J. <sub>3</sub> 30-34 J. <sub>4</sub> 35-39 J. <sub>5</sub> 40-44 J. <sub>6</sub> ≥ 45 J. <sub>7</sub>
2. Körpergröße \_\_\_\_\_ cm Körpergewicht \_\_\_\_\_ kg BMI \_\_\_\_\_ aus beiliegender BMI-Tabelle übertragen
3. Nationalität ..... Deutsch ... <sub>1</sub> ..... Andere ..... <sub>2</sub>
4. Schulbildung (Schuljahre insgesamt) \_\_\_\_\_ Jahre

---

5. Rauchen bei Diagnose der SS ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
6. Sportliche Inaktivität Weniger als 1 Std. Sport pro Woche ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
7. SS nach Kinderwunschbehandlung ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
8. Selbsteingeschätzter Gesundheitszustand
  - Sehr gut / gut <sub>1</sub>
  - Zufriedenstellend <sub>2</sub>
  - Weniger gut / schlecht <sub>3</sub>

---

9. Krankheiten in den letzten 12 Monaten
  - a) Bluthochdruck ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - b) Diabetes (Zuckerkrankheit) ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - c) Essstörung/ Bulimie (Magersucht) ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - d) Andere Suchterkrankung ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - e) Schilddrüsenerkrankung ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - f) Migräne ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
  - g) Scheideninfektionen ..... Ja, eine ..... <sub>1</sub> ..... Ja, mehrere .. <sub>2</sub> ..... Nein ..... <sub>3</sub>
10. Patientin mit akuten Vaginalsymptomen ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
11. Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
12. Starke familiäre Stressbelastungen
  - in den letzten 12 Monaten ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
13. Derzeit berufstätig ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub> wenn nein, F 15
14. Starke Arbeitsbelastungen in den letzten 12 Monaten ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
15. Gynäkologische Operationen jemals ..... Ja, eine ..... <sub>1</sub> ..... Ja, mehrere .. <sub>2</sub> ..... Nein ..... <sub>3</sub>
16. Familiäres Frühgeburtsrisiko ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
17. Diabetes bei Eltern oder Geschwistern ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
18. Einlingsschwangerschaft ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
19. Erste Schwangerschaft ..... Ja ..... <sub>1</sub> **wenn ja, Ende der Befragung**
  - Nein .. <sub>2</sub> wenn nein, weiter mit F 20

---

20. Anzahl der bisher geborenen Kinder   keine geborenen Kinder
21. Schwangerschaftsabbrüche ..... Ja, einen ..... <sub>1</sub> ..... Ja, mehrere .. <sub>2</sub> ..... Nein ..... <sub>3</sub>
22. Frühere Fehlgeburt(en) (<23.SSW) ..... Ja, eine ..... <sub>1</sub> ..... Ja, mehrere .. <sub>2</sub> ..... Nein ..... <sub>3</sub>
23. Frühere Frühgeburt(en) (<37.SSW) ..... Ja, eine ..... <sub>1</sub> ..... Ja, mehrere .. <sub>2</sub> ..... Nein ..... <sub>3</sub>
24. Früherer Gestationsdiabetes ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
25. Geburt eines Kindes >4500 Gramm ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
26. Geburt eines Kindes mit Fehlbildungen ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>
27. Andere Komplikationen in vorausgeg. SS ..... Ja ..... <sub>1</sub> ..... Nein ..... <sub>2</sub>

Welche? \_\_\_\_\_

Risikoklassifikation: Risiko für Vaginalinfektionen: Wenn F. 9 g) = 1 oder 2 oder F. 10 = 1 oder F. 22 = 1 oder 2 oder F. 23 = 1 oder 2

Risiko für Gestationsdiabetes: Wenn F. 1 = 7 oder F. 2 BMI ≥ 30, oder F. 17 = 1 oder F. 22 = 2 oder F. 24 = 1 oder F. 25 = 1 oder F. 26 = 1

© Forschung Beratung + Evaluation, 2015

b. Rückseite: vom Behandler ausgefüllt

### Geburtsdokumentation durch Ärzte

Patientin mit Fertilitätsbehandlung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<b>Geburtsdatum des Kindes</b>	<input type="text"/>					
Schwangerschaft eingetreten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<b>Schwangerschaftswoche</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Habe Schwangerschaft betreut	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<b>Geschlecht</b>	m	<input type="checkbox"/>	w	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einlingsschwangerschaft	<input type="checkbox"/>		<b>Geburtsmodus</b>						
Mehrlingsschwangerschaft	<input type="checkbox"/>	Kinder <input type="text"/>	Spontan	<input type="checkbox"/>					
			Vaginal operativ	<input type="checkbox"/>					
			Primäre Sectio	<input type="checkbox"/>					
			Sekundäre Sectio	<input type="checkbox"/>					
<b>Welche Ereignisse traten auf in welcher SSW?</b>									
Fehlgeburt / Bauchhöhlen-SS	<input type="checkbox"/>	SSW <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	+	<input type="checkbox"/>			
Vorzeitige Wehen	<input type="checkbox"/>	SSW <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	+	<input type="checkbox"/>			
Zervixinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	SSW <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	+	<input type="checkbox"/>			
Vorzeitiger Blasensprung	<input type="checkbox"/>	SSW <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	+	<input type="checkbox"/>			
Totgeburt	<input type="checkbox"/>	SSW <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	+	<input type="checkbox"/>			
			<b>Geburtsgewicht Gramm</b>	<input type="text"/>					
			Ggf. Geburtsgewicht 2. Kind	<input type="text"/>					
			Ggf. Geburtsgewicht 3. Kind	<input type="text"/>					

### Einverständniserklärung

Ich bin mit der statistischen Auswertung meiner Daten zur Erhebung von Frühgeburtsrisiken durch „Baby-Care“ einverstanden.

Datum

Unterschrift

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Berge, Nils  
Geburtsdatum: 31.10.1996  
Geburtsort: Mannheim  
Familienstand: ledig  
Vater: Asbjørn Berge  
Mutter: Christina Berge

### SCHULISCHER WERDEGANG

2007 – 2015 Johann-Sebastian-Bach-Gymnasium Mannheim  
16.06.2015 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2016/17 Beginn des Studiums der Physik  
an der Universität Heidelberg  
WS2017/18 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
an der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim  
17.09.2019 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
14.04.2023 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
SS2023 – jetzt Praktisches Jahr im Medizinstudium

## 9 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. Christel Weiß von der Abteilung für Medizinische Statistik und Biomathematik danke ich für die Möglichkeit, in ihrer Abteilung meine Dissertation zu verfassen, für die schnelle, unkomplizierte und hilfreiche Unterstützung bei der Statistik dieser Arbeit und das hervorragende Betreuungsverhältnis.

Herrn Dr. Elio Torremante danke ich für die Überlassung seiner über fast 20 Jahre sorgfältig erhobenen Daten, die Zuverlässigkeit bei der Beantwortung meiner Fragen zur Datenerhebung und seine jahrzehntelange Expertise im Gebiet der Geburtshilfe, die er gerne mit mir geteilt hat.

Beiden möchte ich außerdem für ihre Geduld und ihre treffenden Verbesserungsvorschläge, die zur Vollendung dieser Arbeit notwendig waren, danken.

Weiterhin danke ich Herrn und Frau Dres. Kirschner für die freundliche Bereitstellung der „BabyCare“-Daten.