

Diplomarbeit

**Schilddrüsenparameter zum Zeitpunkt der Geburt von
Frauen mit und ohne Polyzystischem Ovar Syndrom
(PCOS) und ihren Kindern – Vergleich und Analyse des
perinatalen Outcomes**

eingereicht von

Stefanie Gusenbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient. med. Martina Kollmann, MSc.

Graz, 01.07.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 01.07.2020

Stefanie Gusenbauer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während meines Studiums und dem Verfassen meiner Diplomarbeit stets motiviert und unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Martina Kollmann, MSc., die mir mit ihrem Feedback, ihren hilfreichen Anregungen und motivierenden Worten während der Anfertigung meiner Diplomarbeit zur Seite stand und mich betreut hat.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Außerdem möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Großeltern und meiner Firmgoli zu bedanken.

Abschließend ein herzliches Dankeschön an meine Studienkolleginnen und Studienkollegen sowie an meinen Freundeskreis – ihr alle habt meine Studienzeit mit so vielen tollen und unvergesslichen Momenten gefüllt.

Zusammenfassung

Einleitung: Frauen mit Polyzystischem Ovar Syndrom (PCOS) zeigen im Vergleich zu Frauen ohne PCOS häufiger eine Dysfunktion der Schilddrüse. Dieses Phänomen lässt einen engen Zusammenhang dieser beiden Krankheitsbilder vermuten. Da für Frauen mit PCOS die Erfüllung des Kinderwunsches oftmals zur Herausforderung wird, eine Schwangerschaft häufiger mit Komplikationen verbunden ist und sich die Schilddrüse ebenfalls auf die Reproduktionsfähigkeit junger Frauen auswirkt, steht die Schilddrüsenfunktion sowie ihre Auswirkung auf die Schwangerschaft von PCOS Frauen im Zentrum der Aufmerksamkeit dieser Arbeit. Das Ziel der Arbeit ist, mögliche Unterschiede der Schilddrüsenparameter von Frauen mit PCOS und ohne PCOS und deren Kindern darzustellen, zu schauen wie mütterliche Werte und kindliche Werte korrelieren, sowie den Einfluss der Schilddrüsenparameter auf das Schwangerschaftsoutcome (mütterliches und kindliches Outcome) aufzuzeigen.

Material und Methoden: Es werden Daten eines bereits bestehenden Datensatzes, einer im Zeitraum zwischen März 2013 und Dezember 2015 laufenden, prospektiven Kohortenstudie, an der 79 schwangere Frauen mit PCOS gemäß den ESHRE/ASRM 2003 Kriterien und 354 schwangere Frauen ohne PCOS, ab einem Mindestalter von 18 Jahren beteiligt waren, bearbeitet und analysiert.

Ergebnis: Beim Vergleich der Schilddrüsenparameter (TSH, ft4, ft3, TPO-Ak) von PCOS Frauen mit nicht-PCOS Frauen konnten bei PCOS Frauen signifikant ($p=0.001$) höhere TPO-Ak Spiegel sowie signifikant ($p=0.005$) niedrigere ft3 Spiegel festgestellt werden. Ebenfalls präsentierte sich der TPO-Ak Spiegel beim Vergleich der Schilddrüsenparameter (TSH, ft4, ft3, TPO-Ak) von PCOS Kindern (Kinder geboren von PCOS Frauen) mit nicht-PCOS Kindern als signifikant ($p=0.049$) erhöht. Eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Werten konnte bei der PCOS Kohorte vor allem für die TPO-Ak als auch für das ft4 sowie bei der nicht-PCOS Kohorte für TPO-AK, ft4 und ft3 ermittelt werden. PCOS Frauen wiesen im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen eine höhere Komplikationsrate auf. Ein signifikanter Einfluss der Schilddrüsenparameter auf die Komplikationsrate konnte anhand dieser Studie weder für mütterliches noch kindliches Outcome nachgewiesen werden.

Conclusio: Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine erhöhte Prävalenz von TPO-Ak bei PCOS Frauen und Kindern von PCOS Frauen. Ein signifikanter Einfluss der

Schilddrüsenparameter auf die Komplikationsrate konnte anhand dieser Studie weder für mütterliches noch kindliches Outcome nachgewiesen werden.

Abstract

Introduction: Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) show higher rates of thyroid dysfunction than women without PCOS indicating a connection between the two syndromes. PCOS women frequently struggle to get pregnant, their pregnancies are more often associated with complications and the thyroid affects the reproduction capacity of young women, too. Therefore, this thesis focuses on thyroid function and its effects on pregnancies of women with PCOS. The goal is to demonstrate possible differences in thyroid parameters between PCOS women and non-PCOS women and their children, investigate any possible correlation between these parameters of mothers and their children, and highlight the impact thyroid factors have on the pregnancy outcome (maternal and neonatal outcome).

Material and methods: The relevant information used for this paper was taken from a pre-existing data set of a prospective cohort study with 79 pregnant PCOS women, as per ESHRE/ASRM 2003 criteria, and 354 pregnant non-PCOS women with a minimum age of 18 years which was carried out between March 2013 and December 2015.

Findings: Comparing thyroid factors (TSH, fT3, fT4, TPO-Antibody) of women with PCOS and women without PCOS, women with PCOS showed significantly ($p=0.001$) higher TPO-Ab levels and significantly ($p=0.005$) lower fT3 levels than non-PCOS women. Likewise, PCOS children (children born by PCOS women) presented significantly ($p=0.049$) higher TPO-Ab levels than non-PCOS children. A significant correlation between maternal and neonatal parameters could be identified in particular for TPO-Ab as well as fT4 levels in the PCOS cohort and TPO-Ab, fT4 and fT3 levels in the non-PCOS cohort. PCOS women indicated an elevated pregnancy complication rate compared to non-PCOS women. A significant impact of thyroid parameters on the complication rate could not be proven neither on maternal outcome nor on neonatal outcome on the basis of this study.

Conclusion: The findings of this study show an elevated TPO-Ab prevalence in women with PCOS and their children. A significant impact of thyroid parameters on the complication rate could not be proven neither on maternal outcome nor on neonatal outcome on the basis of this study.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| DANKSAGUNGEN..... | II |
| ZUSAMMENFASSUNG..... | III |
| ABSTRACT | V |
| INHALTSVERZEICHNIS | VI |
| GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN | IX |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | XI |
| TABELLENVERZEICHNIS..... | XIII |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 PCOS..... | 1 |
| 1.1.1 DIAGNOSTIK..... | 2 |
| 1.1.2 THERAPIE..... | 2 |
| 1.2 DIE SCHILDDRÜSE | 3 |
| 1.3 EINFLUSS EINER SCHWANGERSCHAFT AUF DIE SCHILDDRÜSENFUNKTION..... | 6 |
| 1.3.1 EINFLUSS VON β -HCG AUF DIE HORMONACHSE | 9 |
| 1.3.2 VERÄNDERUNG DER TRANSPORTPROTEINZUSAMMENSETZUNG | 10 |
| 1.3.3 IODSTOFFWECHSEL & BEDARF | 11 |
| 1.4 FETALE SCHILDDRÜSE (SCHILDDRÜSENENTWICKLUNG)..... | 11 |
| 1.5 ROLLE DER PLAZENTA..... | 12 |
| 1.6 STÖRUNG DER SCHILDDRÜSENFUNKTION..... | 13 |
| 1.6.1 HYPERTHYREOSE | 13 |
| 1.6.2 HYPOTHYREOSE | 13 |
| 1.7 THERAPIEEMPFEHLUNG BEI SCHILDDRÜSENDYSFUNKTION WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT | 14 |
| 1.8 PCOS UND SCHILDDRÜSENDYSFUNKTION..... | 15 |
| 1.8.1 HYPOTHESEN ÜBER GEMEINSAMKEITEN IN DER ÄTIOLOGIE VON PCOS UND HASHIMOTO THYREOIDITIS (HT) 15 | |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.8.2 | DER EINFLUSS DER SEXUALHORMONE..... | 16 |
| 1.8.3 | THYMUS..... | 17 |
| 1.8.4 | VIT D..... | 17 |
| 1.9 | ZIEL DER STUDIE | 18 |
| 2 | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | 18 |
| 2.1 | STUDIENDESIGN..... | 18 |
| 2.2 | EINSCHLUSSKRITERIEN..... | 18 |
| 2.3 | ERHOBENE PARAMETER | 19 |
| 2.4 | MESSMETHODEN UND QUANTIFIZIERUNG DER PARAMETER | 20 |
| 2.4.1 | SCHILDDRÜSENPARAMETER..... | 20 |
| 2.4.2 | OUTCOMEPARAMETER..... | 21 |
| 2.5 | STUDIENPLANUNG | 22 |
| 2.6 | STATISTISCHE METHODEN..... | 23 |
| 3 | <u>ERGEBNISSE – RESULTATE.....</u> | 23 |
| 3.1 | ANGABEN ZUR PERSON | 23 |
| 3.2 | SCHILDDRÜSENPARAMETER..... | 24 |
| 3.3 | THYREOIDEA-STIMULIERENDES HORMON (TSH) | 25 |
| 3.4 | FREIES THYROXIN (FT4)..... | 26 |
| 3.5 | FREIES TRIJODTHYRONIN (FT3) | 27 |
| 3.6 | THYREOPEROXIDASE-ANTIKÖRPER (TPO-AK) | 28 |
| 3.7 | ZUSAMMENHANG PERIPARTALER UND POSTPARTALER HORMONWERTE | 30 |
| 3.7.1 | TSH..... | 30 |
| 3.7.2 | FREIES THYROXIN (FT4) | 31 |
| 3.7.3 | FREIES TRIJODTHYRONIN (FT3)..... | 32 |
| 3.7.4 | THYREOPEROXIDASE-ANTIKÖRPER (TPO-AK)..... | 32 |
| 3.8 | KORRELATION DER MÜTTERLICHEN UND KINDLICHEN SCHILDDRÜSENPARAMETER | 33 |
| 3.9 | EINFLUSS DER SCHILDDRÜSENPARAMETER AUF MÜTTERLICHE UND NEONATALE OUTCOMEPARAMETER ... | 36 |
| 4 | <u>DISKUSSION.....</u> | 37 |
| 5 | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | 43 |

| | | |
|----------|---|------------------|
| 6 | <u>ANHANG - ÜBERSICHTSTABELLEN</u> | <u>49</u> |
|----------|---|------------------|

Glossar und Abkürzungen

| | |
|----------------|--|
| β-hCG | Humanes Choriongonadotropin |
| AFI | Amniotic fluid Index, Fruchtwasser Index |
| ASRM | American Society for Reproductive Medicine |
| ATA | American Thyroid Association, Amerikanische Schilddrüsengesellschaft |
| BMI | Body-Mass-Index |
| E ₂ | Estradiol |
| ESHRE | European Society of Human Reproduction and Endocrinology |
| ETA | European Thyroid Association, Europäische Schilddrüsengesellschaft |
| FNB3 | Formin binding Protein |
| FOXP3 | Forkhead box P3 (Gen, Protein) |
| FSH | follikelstimulierendes Hormon |
| ft3 | Freies Triiodthyronin |
| ft4 | Freies Thyroxin |
| GDM | Gestationsdiabetes mellitus |
| HT | Hashimoto Thyreoiditis |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IUFT | Intrauteriner Fruchttod |
| IUGR | Intrauterine Wachstumsretardierung |
| IVF | In-vitro-Fertilisation |
| LGA | Large for Gestational Age, Groß für das Gestationsalter |
| LH | luteinisierendes Hormon |
| LT4 | Levothyroxin |
| oGTT | Oraler Glukosetoleranz-Test |
| PCOM | Polyzystische Morphologie des Ovars |
| PCOS | Polyzystisches Ovar Syndrom |
| PI | Pulsatilitätsindex |

| | |
|--------|--|
| PPROM | Vorzeitiger Blasensprung |
| rT3 | Reverses Triiodthyronin |
| SGA | Small for Gestational Age, Klein für das Gestationsalter |
| SHBG | Sexualhormonbindendes Globulin |
| SIH | Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie |
| TBG | Thyroxinbindendes Globulin |
| TG-Ak | Thyreoglobulin-Antikörper |
| TPO-Ab | Thyroid peroxidase antibody |
| TPO-Ak | Thyreoperoxidase-Antikörper |
| TRH | Thyreotropin Releasing Hormon, Thyreoliberin |
| TSH | Thyreoida-stimulierendes Hormon = Thyreotropin |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1. a. Grafische Darstellung des Schilddrüsenhormon-Regelkreises sowie zugehörige Einflussfaktoren (Paschke, 2014). b. Übersicht der strukturhomologen Glykoproteine TSH, hCG, FSH und LH aus der Adenohypophyse (Paschke, 2014). | 5 |
| Abbildung 2. a. Darstellung des Abspaltens der Iod Atome von T3 und T4 durch Deiodase-Isoenzyme sowie das Einschleusen von T3 in den Zellkern mit Einfluss auf die Proteinsynthese (Paschke, 2014). b. Veranschaulichung der molekularen Struktur von T4, T3, und rT3 mit spezifischer Anzahl und Bindungsstellen der Iod Atome. Am Thyreoglobulin, dem Protein der Schilddrüse, findet die Synthese von T3 und T4 statt (Paschke, 2014). | 6 |
| Abbildung 3. Zusammenfassung der schwangerschaftsspezifischen, für die Schilddrüsenfunktion relevanten physiologischen Veränderungen bei ausreichender Iodversorgung sowie bei Iodmangel (Glinoer, 1997)..... | 8 |
| Abbildung 4. Grafische Darstellung der Veränderung der Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft mit besonderem Augenmerk auf den β -hCG assoziierten Abfall des TSH Spiegels durch Interaktion mit dem TSH Rezeptor um die 10. – 12. Schwangerschaftswoche (Patel <i>et al.</i> , 2011). | 10 |
| Abbildung 5. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen TSH Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen TSH Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS-Frauen ($p=0.126$). b. Vergleich der TSH Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhne ($p=0.421$). c. Vergleich der TSH Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter ($p=0.72$)..... | 26 |
| Abbildung 6. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen fT4 Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen fT4 Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen ($p=0.881$). b. Vergleich der fT4 Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhne ($p=0.665$). c. Vergleich der fT4 Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter ($p=0.808$)..... | 27 |
| Abbildung 7. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen fT3 Werten der PCOS-Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen fT3 Werte von PCOS-Frauen und nicht-PCOS Frauen ($p=0.005$). b. Vergleich der fT3 Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhnen ($p=0.058$). c. Vergleich der fT3 Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter ($p=0.418$)..... | 28 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 8. Gegenüberstellung von medianen mütterlichen und kindlichen TPO-AK Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen TPO-AK Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen (p=0.001). b. Vergleich der TPO-AK Werte der PCOS Söhne nicht-PCOS Söhnen (p=0.078). c. Vergleich der TPO-AK-Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter (p=0.312). | 29 |
| Abbildung 9. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen TSH Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TSH Werte von PCOS Frauen (p=<0.001). b. Vergleich der mütterlichen TSH Werte von nicht-PCOS Frauen (p=<0.001). | 31 |
| Abbildung 10. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen ft4 Werten der PCOS-Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen ft4 Werte von PCOS Frauen (p=<0.001). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen ft4 Werte von nicht-PCOS Frauen (p=<0.001). | 31 |
| Abbildung 11. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen ft3 Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen ft3 Werte von PCOS Frauen (p=<0.001). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen ft3 Werte von nicht-PCOS Frauen (p=<0.001). | 32 |
| Abbildung 12. Gegenüberstellung von medianen mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werte von PCOS Frauen (p=<0.001). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werte von nicht-PCOS Frauen (p=<0.001). | 33 |
| Abbildung 13. Darstellung und Vergleich der Korrelation von mütterlichen und kindlichen Schilddrüsenparametern der PCOS Kohorte (rot) und der nicht-PCOS Kohorte (blau). a. Vergleich der mütterlichen und kindlichen TSH Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. b. Vergleich der mütterlichen und kindlichen ft4 Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. c. Vergleich der mütterlichen und kindlichen ft3 Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. d. Vergleich der mütterlichen und kindlichen TPO-AK Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. | 35 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1. Darstellung der vier Hauptphänotypen laut „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“ (Teede <i>et al.</i> , 2018)..... | 2 |
| Tabelle 2. Vorgaben über die Höhe der trimenonspezifischen TSH Referenzwerte von der Amerikanischen sowie der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (Tingi <i>et al.</i> , 2016).... | 10 |
| Tabelle 3. Angabe der Mittelwerte der mütterlichen und kindlichen Eigenschaften der PCOS Kohorte im Vergleich zur nicht-PCOS Kohorte..... | 24 |
| Tabelle 4. Übersicht über die Verteilung der TPO-Ak, sowie latenter bzw. manifester Hypo- und Hyperthyreose im Kollektiv. | 25 |
| Tabelle 5. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen..... | 29 |
| Tabelle 6. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 Werte von PCOS Söhnen und nicht-PCOS Söhnen..... | 29 |
| Tabelle 7. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 Werte von PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter.. | 30 |
| Tabelle 8. Gegenüberstellung der peri- und postpartalen Werte sowie deren Differenz für das TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 von PCOS Frauen..... | 33 |
| Tabelle 9. Gegenüberstellung der peri- und postpartalen Werte sowie deren Differenz für das TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 von nicht-PCOS Frauen..... | 33 |
| Tabelle 10. Angabe der Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman für mütterliche und kindliche Schilddrüsenparameter der PCOS Kohorte (n)..... | 35 |
| Tabelle 11. Angabe der Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman für mütterliche und kindliche Schilddrüsenparameter der nicht-PCOS Kohorte (n). | 36 |
| Tabelle 12. Vergleich der mütterlichen und kindlichen Komplikationsrate der PCOS und nicht-PCOS Kohorte..... | 37 |
| Tabelle 13. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen Outcomeparametern der nicht-PCOS Kohorte und der PCOS Kohorte..... | 49 |
| Tabelle 14. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit lat. Hypothyreose (erhöhter TSH Wert) und Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion. | 50 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 15. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit erhöhten TPO-Ak Werten und Frauen mit Frauen mit TPO-Ak Werten im Normalbereich..... | 51 |
| Tabelle 16. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit manifester Hypothyreose (erhöhter TSH + erniedrigter fT4 Wert) und Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion..... | 52 |

1 Einleitung

Frauen leiden häufiger an einer Autoimmunerkrankung als Männer, wofür vorwiegend das weibliche Sexualhormon Östrogen verantwortlich gemacht wird (Quintero *et al.*, 2012). Bei jungen Frauen im reproduktionsfähigen Alter zählt eine dysfunktionale Schilddrüse zu den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen, wobei in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung vor allem eine autoimmunologisch mediierte Dysfunktion genannt sei (Alexander *et al.*, 2017). Für das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) wird unter anderem ebenfalls ein autoimmunologischer Aspekt in der Pathogenese diskutiert. Studien haben gezeigt, dass eine dysfunktionale Schilddrüse, insbesondere die autoimmunologisch bedingte Hashimoto Thyreoiditis, und das PCOS gehäuft gemeinsam vorkommen und somit ein enger Zusammenhang der beiden Störungen vermutet wird. Da für junge reproduktionsfähige Frauen mit PCOS die Erfüllung des Kinderwunsches oftmals zur Herausforderung wird, eine Schwangerschaft häufiger mit Komplikationen verbunden ist und sich die Schilddrüse ebenfalls auf die Reproduktionsfähigkeit junger Frauen auswirkt, steht die Schilddrüse sowie ihre Auswirkung auf die Schwangerschaft von PCOS Frauen im Zentrum der Aufmerksamkeit dieser Arbeit (Gaberšček *et al.*, 2015).

1.1 PCOS

Das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) ist ein heterogenes Krankheitsbild, welches enorme Auswirkung auf verschiedene Körpersysteme hat. Mit einer Prävalenz von 8 - 13% ist das PCOS eines der am häufigsten vorkommenden Krankheitsbilder bei Frauen im gebärfähigen Alter. Betroffene zeigen typische Symptome wie unregelmäßige Zyklen, Hirsutismus und Infertilität, aber auch das metabolische Syndrom, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Risikofaktoren und psychologische Probleme spielen eine Rolle. Das klinische Erscheinungsbild ist von Frau zu Frau unterschiedlich und wesentlich von ethnischer Zugehörigkeit beeinflusst. Durch die Heterogenität und individuelle Ausprägung dieser Erkrankung entstehen verschiedene Phänotypen, welche die Diagnosestellung erschweren (Teede *et al.*, 2018).

1.1.1 Diagnostik

Die im Jahr 2018 veröffentlichte international gültige Leitlinie „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“ empfiehlt eine Diagnostik gemäß den ESHRE/ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine) Kriterien, die wie folgt lauten: Sind zumindest zwei aus den folgenden Kriterien Oligo-/Amenorrhoe, klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus und das Auftreten von polyzystische Ovarien im Ultraschall (PCOM, definiert als über 20 Follikel pro Ovar oder ein erhöhtes ovarielles Volumen > 10 mL), unter Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Manifestation (wie z. B. kongenitale adrenale Hyperplasie, Schilddrüsendysfunktion, Hyperprolaktinämie, hypogonadotroper Hypogonadismus, Morbus Cushing sowie androgenproduzierende Tumoren) zutreffend, kann die Diagnose PCOS gestellt werden. Eine Ultraschalluntersuchung zur Diagnosestellung sollte erst acht Jahre nach der Menarche durchgeführt werden, da vor diesem Zeitpunkt die Inzidenz einer PCOM sehr hoch ist. Bei gleichzeitigem Vorliegen von irregulären Zyklen und Hyperandrogenismus ist laut der aktuellen Empfehlung eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung für die Diagnose PCOS nicht zwingend notwendig. Die Ultraschalluntersuchung sollte jedoch zur Bestimmung des Phänotyps gemacht werden (Teede *et al.*, 2018). In Tabelle 1 sind die laut der „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“ genannten vier Hauptphänotypen dargestellt (Teede *et al.*, 2018).

Tabelle 1. Darstellung der vier Hauptphänotypen laut „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“ (Teede *et al.*, 2018).

| | klinischer/ biochemischer Hyperandrogenismus | Oligo-/Anovulation | PCOM |
|-------------------|---|--------------------|------|
| Phänotyp A | X | X | X |
| Phänotyp B | X | X | |
| Phänotyp C | X | | X |
| Phänotyp D | | X | X |

1.1.2 Therapie

Die Therapie eines PCOS setzt sich aus zwei essentiellen Bestandteilen zusammen. Grundvoraussetzung dafür ist das Abstimmen der Therapie sowohl auf individuelle

Bedürfnisse als auch auf die zugrundeliegende Symptomatik unter Bedacht, dass die eingesetzten Medikamente in diesem Kontext „off-label“ aber Evidenz basiert verwendet werden. Ein wesentlicher Bestandteil ist die Änderung des Lebensstils, vor allem in den Bereichen Ernährung, Bewegung sowie persönlicher Verhaltensstrategien, welche die Basis für körperliches und psychisches Wohlbefinden bilden. Besteht kein Kinderwunsch gelten die kombinierten oralen Kontrazeptionspräparate als First-Line-Therapie und werden für das Management von irregulären Zyklen und/oder Hyperandrogenismus eingesetzt. Metformin, ein orales Antidiabetikum, wird zur Behandlung hormoneller und metabolischer Komponenten sowie des Gewichts angewendet. Anti-androgen wirkende Medikamente werden zur Symptomkontrolle bei Hirsutismus und androgen induzierter Alopezie eingesetzt. Eine Kombination aus oraler Kontrazeption + Lebensstiländerung + Metformin, Orale Kontrazeption + anti-Androgene oder Metformin + Lebensstiländerung angepasst an die individuelle Symptomatik, gelten als Second-Line-Therapie. Die First-Line-Therapie bei Infertilität bzw. Kinderwunsch setzt sich, neben der bereits erwähnten Änderung des Lebensstils, aus der Gabe von Medikamenten zur Ovulationsinduktion wie z. B. Letrozol (Aromatasehemmer), Metformin oder Clomifen (selektiver Östrogenrezeptormodulator) zusammen. Als Second-Line-Therapie können, nach erfolgloser Therapie durch First-Line-Medikamente, Gonadotropine (trophische Sexualhormone) eingesetzt, beziehungsweise ein laparoskopischer Eingriff an den Ovarien in Betracht gezogen werden. Bei Versagen der bisher angeführten Therapieformen kann eine In-vitro-Fertilisation (künstliche Befruchtung) ± intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) als Third-Line Therapie angewandt werden (Teede *et al.*, 2018).

1.2 Die Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula Thyroidea) ist eine aus zwei Lappen aufgebaute und durch den Isthmus verbundene Hormondrüse, die sich am Hals, oberhalb des Trachealknorpels, befindet. In dieser Drüse sind zwei unterschiedliche endokrin aktive Zellarten lokalisiert. Zum einen C-Zellen, die für den Kalziumstoffwechsel wichtiges Calcitonin produzieren und zum anderen Schilddrüsenepithelzellen, welche an der Synthese der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4, Thyroxin) beteiligt sind (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Die Synthese der Schilddrüsenhormone unterliegt, neben vielen anderen Hormonen im Körper, dem Regime von Hypothalamus und Hypophyse. Wie in Abbildung 1a ersichtlich, befindet sich der Hypothalamus an der Spitze

dieses Systems (Paschke, 2014). Die Neurone des Hypothalamus sind für die Synthese von hypothalamischen Inhibiting- und Releasing-Hormonen zuständig. Im Falle der Schilddrüse haben die hypothalamischen Hormone, Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH, Thyreoliberin) einen stimulierenden und Somatostatin einen hemmenden Einfluss auf die untergeordnete Hypophyse. Das Besondere an der Sekretion des TRH ist die pulsatile Freisetzung des Hormons. Die Sekretion steigt am Abend an und erreicht zu Mitternacht beziehungsweise in den frühen Morgenstunden ihr Maximum. Folglich werden auch die nachgeschalteten Hormone der Adenohypophyse sowie der Schilddrüse einer zirkadianen Rhythmik entsprechend ausgeschüttet. Das TRH wird neben dem Feedback von zirkulierendem freiem T3 (fT3) und freiem T4 (fT4) auch anhand physiologischer Erfordernisse wie z. B. Kälte, Leptinmangel sowie durch höhere Hirnregionen reguliert. Durch den stimulierenden Effekt des TRH wird neben dem aus der Adenohypophyse hauptsächlich sezernierten Glykoprotein Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), auch Prolaktin freigesetzt. Im Falle einer Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) kann es so zu einem Anstieg der Prolaktinkonzentration im Plasma kommen. Ein hoher Prolaktinspiegel hat wesentlichen Einfluss auf den weiblichen Reproduktionszyklus, indem bei einer Hyperprolaktinämie anovulatorische Zyklen und folglich Probleme bei der Erfüllung des Kinderwunsches auftreten können. Glykoproteine, wie das bereits erwähnte TSH, bestehen jeweils aus einer in der Struktur homologen α - und einer für jedes einzelne Hormon spezifischen β -Kette. Die Glykoprotein hormone der Adenohypophyse TSH, FSH, LH und hCG sind, wie in Abbildung 1b dargestellt, nach diesem Prinzip aufgebaut. TSH zählt zu den glandotropen (wachstumsfördernden) Hormonen (Paschke, 2014). Die Interaktionen mit oberflächlichen Rezeptoren an der Schilddrüse regt neben der Produktion der Endhormone auch die Vermehrung und Hypertrophie der schilddrüseneigenen Zellen an (ADVIA Centaur, 2011c). Dieser wachstumsfördernde Effekt von TSH auf die Schilddrüse kann bei Iodmangel bis zur Bildung eines Kropfes (Struma) führen. Ist ausreichend fT3 und fT4 vorhanden, wird die Hormonproduktion aufgrund dieses negativen Feedbacks gehemmt. Darüber hinaus haben der Iodhaushalt, Bindungsproteine, sowie der Umbau von T4 zu T3 und inaktivem rT3 durch verschiedene Deiodasen einen Einfluss auf die Höhe der Schilddrüsenparameter (Paschke, 2014) (Deutzmann, 2016).

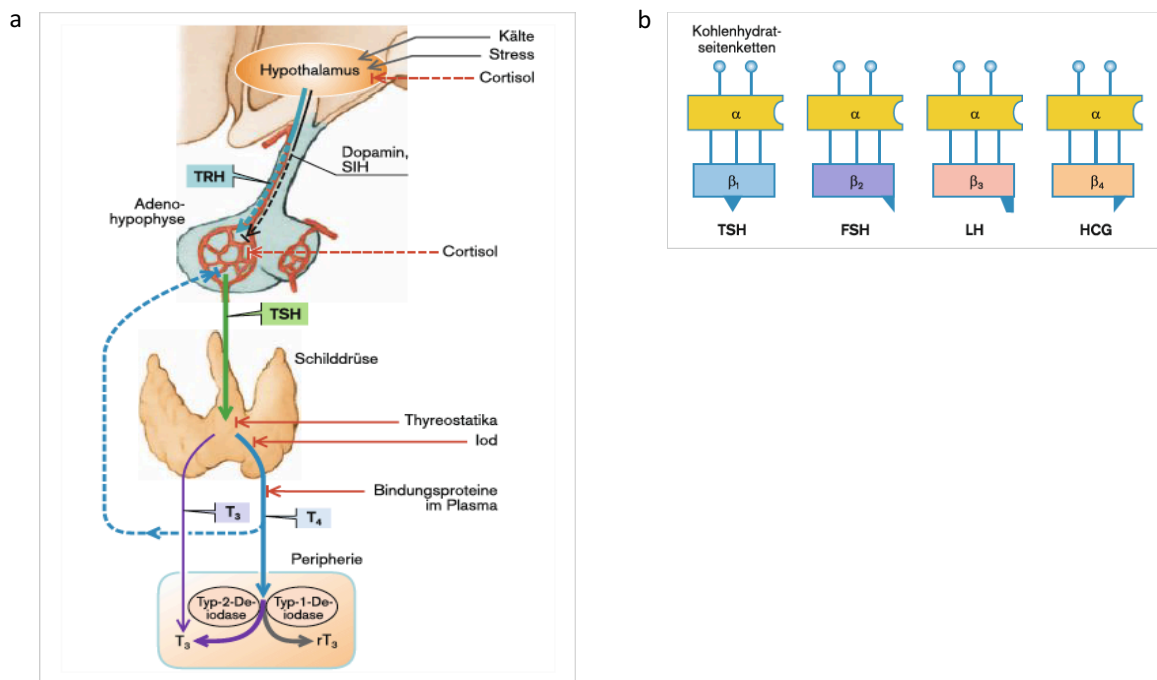


Abbildung 1. a. Grafische Darstellung des Schilddrüsenhormon-Regelkreises sowie zugehörige Einflussfaktoren (Paschke, 2014). b. Übersicht der strukturhomologen Glykoproteine TSH, hCG, FSH und LH aus der Adenohypophyse (Paschke, 2014).

Für eine adäquate Funktionsfähigkeit der Schilddrüse ist Iod notwendig, welches einerseits über die Nahrung und andererseits durch Wiederverwendung des freiwerdenden Iodids beim Hormonabbau bereitgestellt wird. Die Hormone werden zum Teil in der Schilddrüse gespeichert. Eine normale Schilddrüsenfunktion wäre ohne Iodaufnahme für bis zu 2 Monate möglich (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019) (Paschke, 2014). Hauptsächlich wird T₄ und nur ein kleiner Teil T₃ von der Schilddrüse im Verhältnis 10:1 freigesetzt. Im Blut liegt T₄ zu 99% an Plasmaproteine gebunden vor. Wirksam sind die Hormone jedoch nur in ihrer freien, ungebundenen Form. Die Aktivierung und Inaktivierung der Schilddrüsenhormone wird über spezifische Deiodase-Isoenzym-Systeme an den verschiedenen Wirkorten reguliert. Extrathyreoidal wird, wie in Abbildung 2a und 2b dargestellt, T₄ durch Deiodierung in das 100-fach aktivere T₃, oder das biologisch nicht wirksame reverse T₃ (rT₃) umgewandelt (Paschke, 2014). Über Transporter an der Zellkernoberfläche gelangt der Hauptwirkstoff fT₃ in den Zellkern, wo das Hormon die Transkription direkt beeinflusst und somit Auswirkung auf den Stoffwechsel vieler verschiedener Organe und Gewebe des Organismus hat, im Besonderen auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Beim Erwachsenen sorgen die Hormone für die Leistungs- und Anpassungsfähigkeit des Zellstoffwechsels jedes Organsystems. Darüber

hinaus sind sie für die Regulation von Grundumsatz und Körpertemperatur maßgeblich verantwortlich. Außerdem sind die Hormone während der Entwicklung im Mutterleib, vor allem für körperliche und geistige Reifungsprozesse, von enormer Bedeutung. Schilddrüsenhormone haben direkten Einfluss auf das Knochenwachstum und sind ebenfalls an der Synthese von Wachstumshormonen beteiligt. Daher gilt ihr Einfluss in Bezug auf Wachstum und Entwicklung als besonders nennenswert in diesem Zusammenhang (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019) (Paschke, 2014).

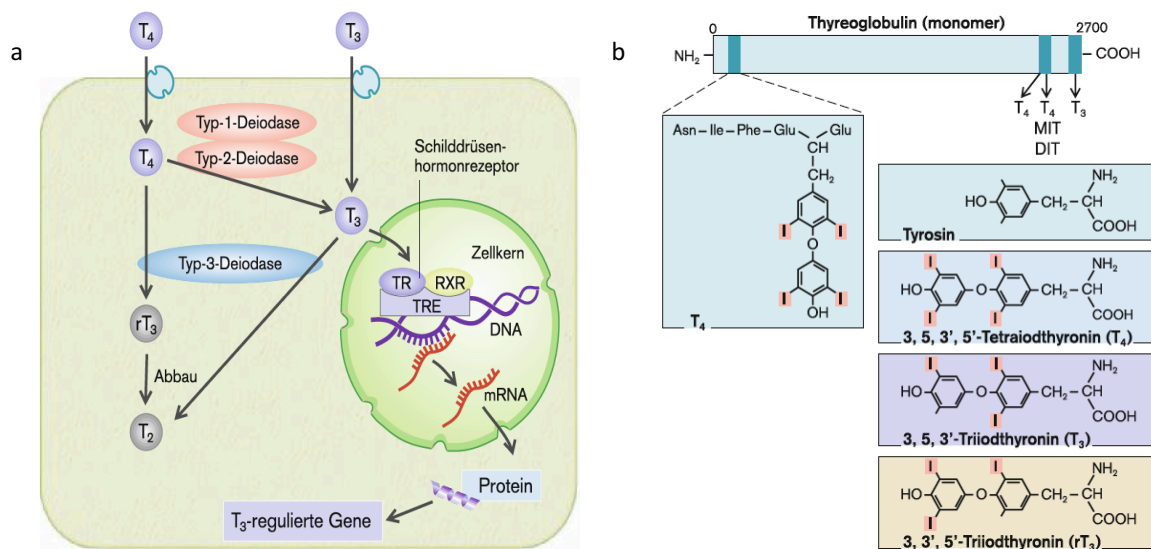


Abbildung 2. a. Darstellung des Abspaltens der Iod Atome von T₃ und T₄ durch Deiodase-Isoenzyme sowie das Einschleusen von T₃ in den Zellkern mit Einfluss auf die Proteinsynthese (Paschke, 2014). b. Veranschaulichung der molekularen Struktur von T₄, T₃, und rT₃ mit spezifischer Anzahl und Bindungsstellen der Iod Atome. Am Thyreoglobulin, dem Protein der Schilddrüse, findet die Synthese von T₃ und T₄ statt (Paschke, 2014).

1.3 Einfluss einer Schwangerschaft auf die Schilddrüsenfunktion

Eine Schwangerschaft hat enormen Einfluss auf die Physiologie des weiblichen Körpers und somit auch auf die Schilddrüse und ihren Stoffwechsel. Der heranwachsende Fetus ist während der gesamten Schwangerschaft von der Schilddrüsenfunktion der Mutter abhängig. Vor allem im 1. Trimenon wird der Schilddrüsenhormonbedarf des Fetus ausschließlich über die maternale Versorgung gedeckt. Die Kombination aus schwangerschaftsspezifischen Veränderungen im mütterlichen Körper sowie der zusätzliche Hormonbedarf durch den Fetus führen zu einem Anstieg der maternalen

Hormonsynthese. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden in Abbildung 3
übersichtlich vereint (Hunger-Battefeld, 2012) (Glinöer, 1997).

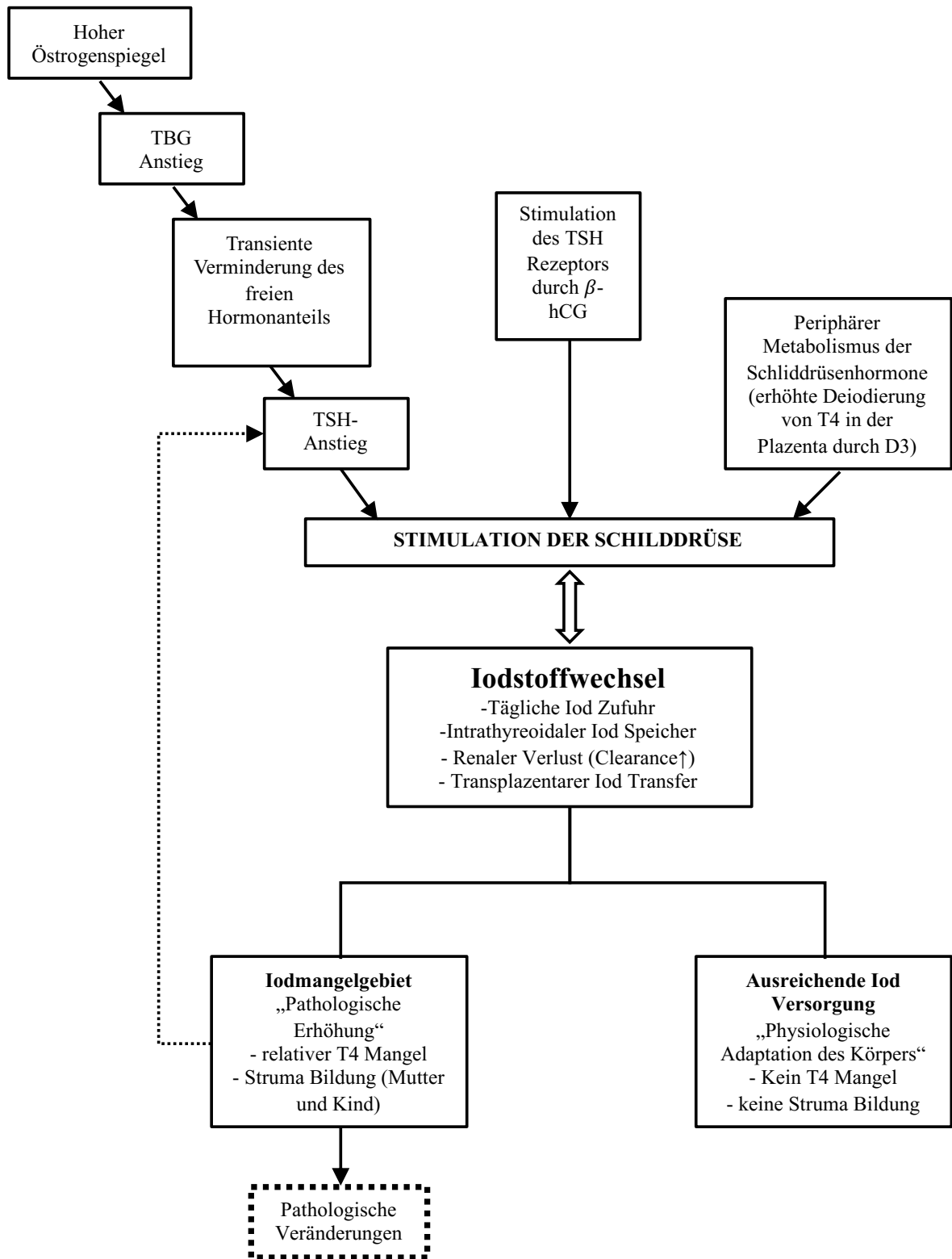


Abbildung 3. Zusammenfassung der schwangerschaftsspezifischen, für die Schilddrüsenfunktion relevanten physiologischen Veränderungen bei ausreichender Iodversorgung sowie bei Iodmangel (Glinöer, 1997).

1.3.1 Einfluss von β -hCG auf die Hormonachse

Das von der Plazenta produzierte β -hCG steigt im 1. Trimenon kontinuierlich an, bis es in der 10. – 12. Schwangerschaftswoche die höchste Konzentration erreicht. Durch die strukturelle Ähnlichkeit der beiden Glykoproteine β -hCG und TSH, hat β -hCG einen stimulierenden Effekt auf die Schilddrüse. Die Homologie von TSH und β -hCG führt, wie in Abbildung 4 dargestellt, zu einem Abfall der TSH Konzentration, wenn das β -hCG seine Höchstwerte erreicht (Patel *et al.*, 2011). In diesem Fall kann das strukturhomologe β -hCG neben dem TSH die Synthese der Schilddrüsenhormone stimulieren, was einen Anstieg von T3 und T4 bedeutet. Der steigende Gehalt an T4 und T3 führt über den negativen Feedback Mechanismus zu einer verminderten Sekretion von TRH, welches das Absinken der TSH Konzentration zur Folge hat. Der Abfall des β -hCGs resultiert im weiteren Verlauf der Schwangerschaft in einer Normalisierung des TSH Wertes. Dieser β -hCG assoziierte Abfall von TSH wird populationsübergreifend beobachtet. Jedoch variiert der TSH Wert, abhängig von geografischen Faktoren und ethnischer Zugehörigkeit, signifikant (Alexander *et al.*, 2017). Daher ist zur klinischen Beurteilung der Schilddrüse während der Schwangerschaft die Kenntnis der regionalen Trimenon spezifischen Referenzwerte (Tabelle 2) absolut notwendig (Tingi *et al.*, 2016). Darüber hinaus sollte zur genauen Beurteilung noch die Iodzufuhr, TPO-Ak Status sowie laut einigen Studien der BMI miteinbezogen werden (Alexander *et al.*, 2017).

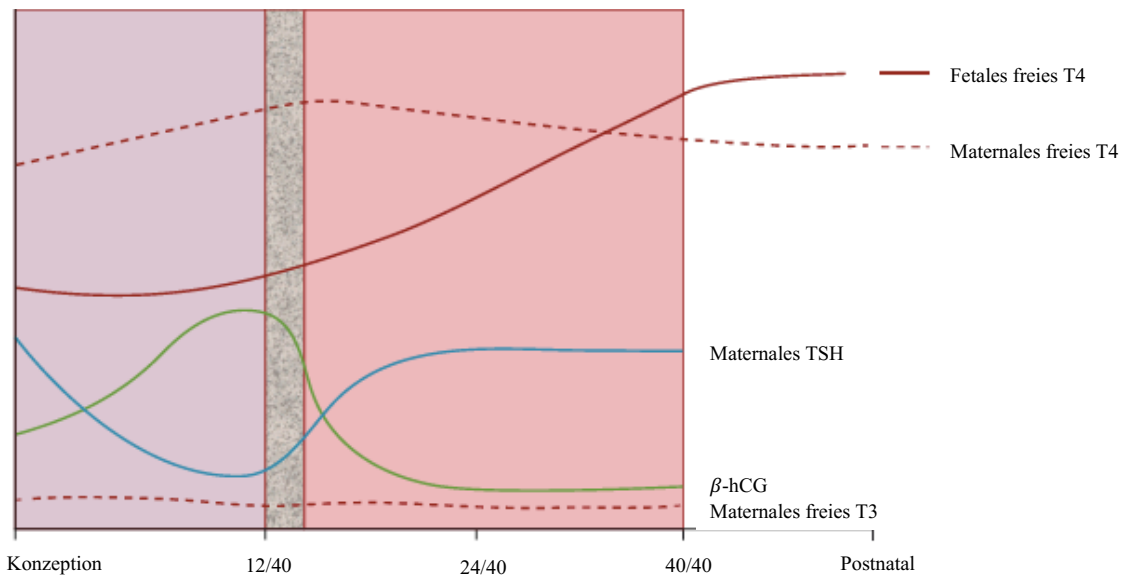


Abbildung 4. Grafische Darstellung der Veränderung der Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft mit besonderem Augenmerk auf den β -hCG assoziierten Abfall des TSH Spiegels durch Interaktion mit dem TSH Rezeptor um die 10. – 12. Schwangerschaftswoche (Patel *et al.*, 2011).

Tabelle 2. Vorgaben über die Höhe der trimenonspezifischen TSH Referenzwerte von der Amerikanischen sowie der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (Tingi *et al.*, 2016).

| | trimenonspezifische TSH Referenzwerte (μ U/L) | | |
|---|--|-------------|-------------|
| | 1. Trimenon | 2. Trimenon | 3. Trimenon |
| Amerikanische Schilddrüsengesellschaft (ATA) | 0.1 - 2.5 | 0.2 - 3.0 | 0.3 - 3.0 |
| Europäische Schilddrüsengesellschaft (ETA) | <2.5 | <3.0 | <3.5 |

1.3.2 Veränderung der Transportproteinzusammensetzung

Wie bereits erwähnt, liegt das ausschließlich in der Schilddrüse produzierte T4 im Blut zu 99% in gebundener Form vor. Es wird an drei spezifische Transportproteine, thyroxinbindendes Globulin (TBG), Transthyretin und Albumin, nicht kovalent gebunden. Normalerweise sind zirka zwei Drittel des gesamten Thyroxins an TBG gekoppelt. Durch den Östrogenanstieg während der Schwangerschaft kommt es etwa ab der siebten Schwangerschaftswoche zu einer Erhöhung der Synthese des thyroxinbindenden Globulins in der Leber, woraus folgt, dass bis zu 75% des T4 an TBG gebunden vorliegen. Dieser Anstieg an TBG führt durch seine 20 mal höhere Affinität zu T4 im Vergleich zu T3, in den ersten Wochen zu einem vorübergehenden Abfall des freien Anteils an T4, der sich bis zur 20. Schwangerschaftswoche bei adäquater Schilddrüsenfunktion und ausreichender Iodversorgung ausgleicht und insgesamt in einem Anstieg der Schilddrüsenhormone, bei

verhältnismäßig gleichbleibendem freien Anteil, um ca. 50%, resultiert. Auf die Affinität der Transportproteine sowie den Gehalt an Transthyretin scheint die Gravidität keinen merkbaren Einfluss zu haben, wohingegen Albuminspiegel während der Schwangerschaft absinken (Glinöer, 1997) (Tingi *et al.*, 2016) (Gaberšček and Zaletel, 2011).

1.3.3 Iodstoffwechsel & Bedarf

Iod ist eine unentbehrliche Komponente in der Schilddrüsenhormonsynthese und daher Voraussetzung für eine adäquate Schilddrüsenfunktion. Die Synthese von T4 und T3 ist während der Schwangerschaft durch den TGB Anstieg um bis zu 50% gesteigert, was einen ebenso hohen Mehrbedarf an Iod für die zusätzliche Hormonproduktion bedeutet (Nazarpour *et al.*, 2015). Darüber hinaus wird nach Entwicklung der fetalen Schilddrüse zusätzlich Iod über die Plazenta zum Fetus transportiert. Die Schwangerschaft nimmt zudem Einfluss auf die Physiologie der Niere, was sich in einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate manifestiert, welche einen vermehrten Iodverlust über die Niere bedeutet. werdende Mütter, die vor beziehungsweise während der Schwangerschaft ausreichend mit Iod versorgt sind, können dem gesteigerten Bedarf problemlos gerecht werden. Liegt ohnehin eine Mangelsituation vor, kann diese während der Schwangerschaft verstärkt und das Hypothyreose-Risiko sowie das Risiko einer maternalen und fetalen Struma Bildung erhöht werden (Hunger-Battefeld, 2012) (Tingi *et al.*, 2016). Laut WHO sollte jeder täglich 150 µg Iod mit der Nahrung zuführen. Für Schwangere und stillende Frauen lautet die Empfehlung 250 µg, um den Mehrbedarf an Iod decken zu können (WHO, UNICEF, 2007). Ein leichter Iodmangel würde sich im Labor durch eine Erniedrigung von fT4 und fT3 sowie eine Erhöhung von TSH und TBG manifestieren (Gaberšček and Zaletel, 2011).

1.4 Fetale Schilddrüse (Schilddrüsenentwicklung)

Obwohl sich die Schilddrüse als eines der ersten endokrinologischen Organe zwischen der 5. und 6. Schwangerschaftswoche entwickelt, ist fetales T4 ca. um die 12. - 14. Schwangerschaftswoche erstmals in niedrigen Konzentrationen messbar. Die T4 und fT4 Spiegel erreichen etwa um die 36. Schwangerschaftswoche den Spiegel einer nicht schwangeren Frau, der für das T4 bei ca. 138 nmol/L liegen würde. Im Vergleich zum T4 sind die zirkulierenden T3 Spiegel sehr niedrig und betragen in der 36.

Schwangerschaftswoche ca. 0.68 nmol/L. Im Unterschied zum T4 sind die T3 Spiegel während der Fetalperiode niedriger als postpartal, wohingegen rT3 Spiegel erhöht sind. TSH Spiegel steigen von 4 μ U/L in der 12 Woche bis 8 μ U/L zum Zeitpunkt der Geburt. Sie sind somit höher als die korrespondierenden mütterlichen Hormonspiegel, was man auf eine unreife Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse, beziehungsweise die hohen fetalen TRH Spiegel, zurückführen könnte. Die genauen Mechanismen dahingehend sind nicht vollständig geklärt (Alexander *et al.*, 2017). Trotz der Eigenaktivität der fetalen Schilddrüse, bleibt der Fetus während der gesamten Schwangerschaft von der maternalen Hormonversorgung abhängig. Vor allem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, in dem der Großteil der Reifungs- und Entwicklungsprozesse stattfindet, ist der Fetus besonders von der Versorgung der Mutter abhängig. Während dieser Phase können schon kleine Veränderungen der mütterlichen Schilddrüsenhormonlage den ordnungsgemäßen Reifeprozess, insbesondere die neuropsychologische Entwicklung, beeinträchtigen (Patel *et al.*, 2011) (Tingi *et al.*, 2016).

1.5 Rolle der Plazenta

Die Plazenta ist eine hoch spezialisierte Einheit, welche die Versorgung beziehungsweise den Abtransport von Stoffen, zwischen Mutter und Kind, während der Schwangerschaft ermöglicht. Neben ihrer Aufgabe als Transportorgan bildet sie eine schützende Barriere für den Fetus. Durch eine komplexe Interaktion zwischen der in der Plazenta vorhandenen Deiodasen (D2, D3), membranständiger Transportern und Transportproteinen (Albumin, Transthyretin) wird die Verfügbarkeit der Schilddrüsenhormone für den Fetus genauestens an die spezifischen Zeitpunkte der Schwangerschaft angepasst und reguliert. Vor allem das in der Plazenta und im fetalen Gewebe vorkommende D3, welches T4 und T3 in biologisch inaktives rT3 umwandelt, ist für die Regulation des Angebotes an Schilddrüsenhormonen von enormer Bedeutung (Dentice and Salvatore, 2011). Die Bindung der Schilddrüsenhormone an Transportproteine soll die Exposition gegenüber Deiodasen verhindern. Voraussetzung für eine adäquate Versorgung mit Schilddrüsenhormonen ist ein ausreichendes Angebot an mütterlichen Hormonen (Patel *et al.*, 2011). Neben den Schilddrüsenhormonen und Iod können auch Schilddrüsen-Antikörper, unter anderem TPO-Ak, Medikamente wie Thyreostatika und mütterliches TRH die Plazenta passieren und Einfluss auf den Fetus haben (Alexander *et al.*, 2017).

1.6 Störung der Schilddrüsenfunktion

Eine Störung der Schilddrüsenfunktion kann mit einem Mangel (Hypothyreose) oder mit einem Überangebot (Hyperthyreose) an Schilddrüsenendhormonen einhergehen. Außerdem kann bereits eine Störung der Schilddrüsenfunktion, bei Schilddrüsenhormonwerten im Normbereich (Euthyreose), vorliegen (Kowalczyk *et al.*, 2017).

1.6.1 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose, eine Überfunktion der Schilddrüse, zeigt sich in der latenten Form durch einen verminderten trimenonspezifischen TSH Wert bei gleichzeitiger Euthyreose sowie bei der manifesten Form durch eine gleichzeitige Erhöhung der Schilddrüsenhormone fT4 und/oder fT3. Wie bereits erwähnt kommt es im ersten Trimenon zu einem physiologischen TSH Abfall, welcher sich anhand der direkten Stimulation der Schilddrüse durch das strukturähnliche β -hCG erklären lässt. Daher ist zur Beurteilung der Schilddrüse während der Schwangerschaft immer auf die Trimenon spezifischen Referenzwerte zu achten (Tingi *et al.*, 2016). Das Bild einer Hyperthyreose zeigt sich eher selten. Als häufigste Ursachen für eine Hyperthyreose wird ein präexistenter Morbus Basedow genannt (Führer *et al.*, 2014).

1.6.2 Hypothyreose

Im Gegensatz zur Hyperthyreose ist eine Hypothyreose während der Schwangerschaft wesentlich häufiger. Die latente Hypothyreose definiert sich durch einen über den trimenonspezifischen Referenzwert erhöhten TSH Wert, bei gleichzeitiger Euthyreose. Die manifeste Hypothyreose weist neben einer TSH Wert Erhöhung auch verminderte fT4 und/oder fT3 Werte auf (Tingi *et al.*, 2016). Eine Hypothyreose während der Schwangerschaft ist häufig auf eine bereits bestehende Schilddrüsendysfunktion zurückzuführen, jedoch kann eine gravide Frau auch während der Schwangerschaft einen Mangel an fT4 und fT3 entwickeln (Tingi *et al.*, 2016). Ursächlich dafür kann der gesteigerte Iodbedarf während der Schwangerschaft sein. Leidet eine werdende Mutter an einem relevanten Iodmangel, kommt es zu einer vermehrten Sekretion von TSH aus der Hypophyse, was durch den glandotropen Effekt zu einem thyroidalen Wachstum führt und sich in einem maternalen und fetalem Struma bzw. einer Hypothyreose manifestieren kann

(Hunger-Battefeld, 2012). Die Autoimmunthyreopathie Typ Hashimoto wird in Iod versorgten Gebieten als häufigste Ursache für eine Hypothyreose angesehen. Diagnostiziert wird die Autoimmunthyreoiditis neben einem sonografischen Befund durch das Vorhandensein von Schilddrüsen Autoantikörpern, wobei Antikörper gegen Thyreoperoxidase die höchste Sensitivität und Spezifität aufweisen. Während der Schwangerschaft weisen bis zu 17% der Frauen positive Antikörper (TPO-Ak, TG-Ak) auf, welche im 1. Trimenon am höchsten sind und sich bis zum Ende der Schwangerschaft um bis zu 60% reduziert (Alexander *et al.*, 2017). Die klinische Manifestation einer Hashimoto Thyreoiditis reicht von der Schilddrüsen Autoantikörper Positivität, bei gleichzeitig euthyreoter Hormonsituation, bis hin zur latenten bzw. manifesten Hypothyreose (Gaberšček *et al.*, 2015). Aufgrund des gesteigerten Schilddrüsenhormonbedarfs entwickeln zirka 20% der Frauen mit Autoimmunthyreoiditis eine latente oder manifeste Hypothyreose während der Schwangerschaft (Führer *et al.*, 2014). Daher sollte die Schilddrüse im Verlauf der Schwangerschaft regelmäßig kontrolliert werden. Als Sonderform der Hypothyreose gilt die isolierte Hypothyroxinämie. Sie ist definiert durch einen dem schwangerschaftsspezifischen Normwert entsprechenden TSH Wert und einen verminderten fT4 Wert (Tingi *et al.*, 2016).

1.7 Therapieempfehlung bei Schilddrüsendysfunktion während der Schwangerschaft

Grundsätzlich sollen schwangere Frauen laut ATA Guidelines täglich 250 µg Iod supplementieren, außer es liegt eine Hyperthyreose vor oder es wird bereits LT4 eingenommen. Frauen, die aufgrund einer Hyperthyreose eine thyreostatische Therapie erhalten, sollten während einer Schwangerschaft auf die minimale noch wirksame Dosis reduzieren, da Thionamide (Thyreostatika) die Plazenta passieren und einen Effekt auf die fetale Schilddrüse haben. Im Falle einer Schilddrüsenunterfunktion ist, soweit keine trimenonspezifischen Referenzwerte definiert sind, ein Zielbereich für das TSH bei < 2.5 µU/mL anzustreben. Unbedingt zu beachten ist, dass bei Frauen, die vor Beginn der Schwangerschaft bereits Schilddrüsenhormone substituieren, die Dosis an den Mehrbedarf während der Schwangerschaft angepasst werden muss. Eine sich während der Schwangerschaft erstmals manifestierende latente bzw. manifeste Hypothyreose sollte ebenfalls mittels Levothyroxin (LT4) behandelt werden. Routinemäßig gilt eine isolierte

Hypothyroxinämie laut der ATA Guidelines nicht als behandlungspflichtig (Alexander *et al.*, 2017).

1.8 PCOS und Schilddrüsendysfunktion

Eine Schilddrüsendysfunktion und das PCOS sind die beiden am häufigsten vorkommenden endokrinologischen Erkrankungen. Studien belegen, dass Frauen mit PCOS häufig zusätzlich an einer Fehlfunktion der Schilddrüse leiden. Möglicherweise gibt es einen engen Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsendysfunktion, vor allem bei Hashimoto Thyreoiditis, und dem PCOS. Der Mangel an Schilddrüsenhormonen kann zu einer Sensitivitätserhöhung der Ovarien gegenüber Gonadotropine führen, was eine Hypertrophie des Ovarialgewebes sowie die Formation von multiplen Zysten zur Folge haben kann (Hansen *et al.*, 1997). Darüber hinaus kann eine Hypothyreose von Fertilitätsproblemen, schwere Zyklusunregelmäßigkeiten, Zwischenblutungen bis hin zu anovulatorischen Zyklen reichen. Diese Symptome sind denen des PCOS sehr ähnlich, daher muss eine Störung der Schilddrüsenfunktion laut den 2018 veröffentlichten Guidelines „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“ vor der endgültigen Diagnose eines PCOS ausgeschlossen werden (Teede *et al.*, 2018). Obwohl die genauen Mechanismen hinter diesem Zusammenhang noch nicht vollständig geklärt sind, scheint es Parallelen in der Ätiologie der beiden Erkrankungen zu geben (Gaberšček *et al.*, 2015).

1.8.1 Hypothesen über Gemeinsamkeiten in der Ätiologie von PCOS und Hashimoto Thyreoiditis (HT)

Gaberscek *et al.* fassen in ihrem Review die Hypothesen über die Gemeinsamkeiten in der Ätiologie von PCOS und Schilddrüsendysfunktion, vor allem Hashimoto Thyreoiditis, wie folgt zusammen (Gaberšček *et al.*, 2015).

Zum einen spielen genetische Faktoren in der Entstehung beider Erkrankungen eine Rolle. Im Zuge von Familien- und Zwillingsstudien wurden einige prädisponierende Gene für HT erkannt. Auch für PCOS konnte eine familiäre Häufung sowie eine genetische Komponente festgestellt werden. Ein Polymorphismus in den jeweiligen Genen für das PCOS könnte das Auftreten von HT, sowie umgekehrt, beeinflussen. In diesem Zusammenhang wurden Varianten des FBN3 Genes und dessen Einfluss auf die Aktivität

von TGF- β als am plausibelsten beschrieben, da TGF- β sowohl in der Pathogenese von PCOS als auch bei der Hashimoto Thyreoiditis von Bedeutung ist. Ein eindeutiger gemeinsamer genetischer Ursprung konnte jedoch bis jetzt noch nicht identifiziert werden. Ein weiterer wichtiger Faktor in der gemeinsamen Ätiologie scheint das Immunsystem zu sein. Die Hashimoto Thyreoiditis ist als häufigste autoimmunologische Erkrankung bekannt und auch beim PCOS wird ein autoimmunologischer Hintergrund diskutiert. Das Zytokin TGF- β induziert die Expression von FOXP3, ein Transkriptionsfaktor, der eine Schlüsselrolle in der Immuntoleranz zu haben scheint. Durch ihn werden regulatorische T-Zellen, welche eine suppressive Wirkung auf das Immunsystem haben stimuliert und die Differenzierung von T-Zellen gehemmt, was eine überschießende Reaktion des Immunsystems verhindert. PCOS Frauen, die eine bestimmte Form (Allel 8 von D19S884) des FBN3 Genes besitzen, zeigen niedrigere Spiegel des Zytokins TGF- β , welche auch bei HT mit Hypothyreose festgestellt wurden. Aus diesem Zusammenhang haben Gaberscek et al. die Hypothese erstellt, dass PCOS Frauen mit diesem bestimmten Gen Polymorphismus ein erhöhtes Risiko besitzen könnten, gleichzeitig eine Hashimoto Thyreoiditis zu entwickeln. Einfluss auf das Immunsystem haben neben den eben genannten genetischen Faktoren auch die Sexualhormone, der Thymus sowie das Vitamin D (Gaberšček *et al.*, 2015).

1.8.2 Der Einfluss der Sexualhormone

5 % der Weltbevölkerung leidet an einer Autoimmunerkrankung, 78% davon sind weiblich (Quintero *et al.*, 2012). Daran lässt sich erkennen, dass der Einfluss der Sexualhormone keine unwesentliche Rolle einnimmt. PCOS Frauen präsentieren sich häufig mit ähnlichem Östrogenspiegel, höherem Androgenspiegel und einem niedrigeren Progesteronspiegel, der vor allem aus unregelmäßigen und anovulatorischen Zyklen resultiert, was zu einem unausgeglichene Verhältnis zwischen Östrogen und Progesteron, seitens Östrogen führt. Dem gegenüber steht der protektive Effekt von Androgenen in Bezug auf das Immunsystem, welcher bei PCOS Frauen häufig erhöht ist, jedoch nicht hoch genug zu sein scheint, um einen ausreichenden Schutz gegenüber autoimmunologischen Erkrankungen zu bieten (Janssen *et al.*, 2004). Dieses Missverhältnis zwischen Östrogenen, Androgenen und Progesteron wie es bei Frauen mit PCOS, abhängig von der jeweiligen Ausprägung, vorkommt, könnte unter anderem mitverantwortlich für die

erhöhte Anfälligkeit von PCOS Frauen gegenüber autoimmunologisch medierter Erkrankungen (HT) sein (Gaberšček *et al.*, 2015).

1.8.3 Thymus

Der Thymus ist essenziell für die Toleranz des eigenen Körpers sowie zum Schutz vor Autoimmunerkrankungen. Einerseits werden in der Fetalperiode im Thymus autoreaktive T-Zellen eliminiert. Andererseits werden vom Thymus sowie von naiven T-Zellen regulatorische T-Zellen abgeleitet, welche wie bereits erwähnt einen suppressiven Effekt auf das Immunsystem haben und den Körper vor einer Überreaktion des Immunsystems schützen. In einer Tierstudie an weiblichen Mäusen von Chapman *et al.* wurde gezeigt, dass eine Östrogeninjektion während der Entwicklungsphase des Thymus zur Formation von folliculären Zysten und anovulatorischen Zyklen führt (Chapman *et al.*, 2009). Wohingegen bei jenen Mäusen, die vor der Östrogeninjektion Thymectomiert wurden, diese Veränderung nicht zu erkennen war. Außerdem wurden bei den Mäusen mit der Östrogeninjektion in der Entwicklungsphase des Thymus ein Mangel an regulatorischen T-Zellen beobachtet, was autoimmunologische Prozesse begünstigen, und die autoimmunologische Ätiologie des PCOS bestärken würde (Chapman *et al.*, 2009). Neben Östrogen wird im Paper von Chapman *et al.* die Auswirkung von Stress mit zusammenhängender Erhöhung des Corticosteroidspiegels auf den Thymus sowie als Ursache von anovulatorischen Zyklen und folliculärer Zystenformation an den Ovarien beschrieben (Chapman *et al.*, 2002).

1.8.4 Vit D

Vitamin D wird ein positiver Einfluss auf das Immunsystem zugesprochen (Pludowski *et al.*, 2013). Inadäquate Vitamin D Zufuhr ist mit einer höheren Inzidenz an Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (Petríková and Lazúrová, 2012) (Szodoray *et al.*, 2008). Sowohl bei der Ätiologie von Hashimoto Thyreoiditis als auch beim Schweregrad der Manifestation scheint der Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem eine Rolle zu spielen (Kivity *et al.*, 2011).

1.9 Ziel der Studie

Die Studienlage von schwangeren PCOS Frauen in Bezug auf deren Schilddrüsenfunktion ist rar. Diese Studie soll einen weiteren Beleg für den engen Zusammenhang zwischen PCOS und der Schilddrüsenfunktion liefern. Darstellen wie mütterliche Schilddrüsenparameter mit den kindlichen Parametern korrelieren. Sowie die Auswirkung der Schilddrüse auf Schwangerschaft, Geburt und das neonatale Outcome näher beleuchten und möglicherweise auf einen notwendigen Handlungsbedarf aufmerksam machen.

2 Material und Methoden

Im Zuge dieser Arbeit werden Daten eines bereits bestehenden Datensatzes einer prospektiven Kohortenstudie ausgewertet und analysiert. Die für die Studie benötigten Daten wurden aus den Dokumentationssystemen PIA, ViewPoint und open-MEDOCS entnommen, anonymisiert und in einer kennwortgesicherten Excel-Datei erfasst. Der Umgang mit den Patientendaten war zu jeder Zeit streng vertraulich. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor (No: 24-179ex11/12).

Aufgrund der leichteren Verständlichkeit wird in dieser Diplomarbeit die männliche Sprachform gewählt und gilt, wenn nicht explizit ein Geschlecht im Besonderen gemeint ist, in gleicher Maße für beide Geschlechter.

2.1 Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine prospektive Kohortenstudie gewählt. An der Studie waren 79 schwangere Frauen mit PCOS und 354 schwangere Frauen ohne PCOS mit einem Mindestalter von 18 Jahren beteiligt. Diese Frauen wurden im Zeitraum zwischen März 2013 und Dezember 2015 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe betreut.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden schwangere Frauen (Einlingsschwangerschaft) über 18 Jahre mit PCOS und ohne PCOS, die im Zeitraum zwischen März 2013 und Dezember 2015 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe betreut wurden und

dort entbunden haben. PCOS wurde anhand des klinischen Erscheinungsbildes, des Hormonstatus und mittels Ultraschallbefund, gemäß den ESHRE/ASRM 2003 Kriterien diagnostiziert. Die Diagnose PCOS wurde durch Zusammenarbeit von MitarbeiterInnen der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und der Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie gestellt. Als Voraussetzung für die Aufnahme in die Kontrollkohorte (nicht-PCOS Frauen), musste bei der schwangeren Frau die Diagnose PCOS mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die für die Analyse relevanten Parameter wurden zum Zeitpunkt der Geburt sowie postpartum erhoben und dokumentiert.

2.3 Erhobene Parameter

Die folgenden Parameter stammen aus dem zuvor erwähnten, bereits bestehenden Datensatz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und wurden zum Zeitpunkt der Geburt sowie postpartum erhoben und dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der Geburt:

Erhebung der mütterlichen Schilddrüsenparameter aus dem Serum (TSH, fT4, fT3, TPO-Ak)

Erhebung der neonatalen Schilddrüsenparameter aus dem Nabelschnurblut (TSH, fT4, fT3, TPO-Ak)

Erhebung sowie Dokumentation der perinatalen Outcomeparameter:

Komplikationen der Mutter:

Geburtsmodus „nicht spontan“ (geplanter, nicht geplanter Kaiserschnitt oder vaginal mittels Forceps bzw. Vakuumextraktion), vorzeitige Wehen, präexistente Hypertonie, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie, Gestationsdiabetes mellitus, Polyhydramnion, Oligohydramnion

Komplikationen des Neugeborenen:

Versorgung auf der Neonatologie (postpartum), Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), Azidose, groß für das Gestationsalter (LGA), klein für das Gestationsalter (SGA)

Als Hauptzielgröße werden die mütterlichen sowie die neonatalen Schilddrüsenparameter (TSH, fT4, fT3, TPO-Ak) analysiert. Schwangerschaftskomplikationen und das kindliche Outcome werden als Nebenzielgröße behandelt.

2.4 Messmethoden und Quantifizierung der Parameter

Die Auswertung der Schilddrüsenparameter erfolgte an der Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie. Outcomeparameter wurden an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bestimmt.

2.4.1 Schilddrüsenparameter

Zur quantitativen Bestimmung von TSH im Serum wurde der ADVIA Centaur- und ADVIA Centaur XP als Testmethode herangezogen. Bei dem ADVIA Centaur TSH Test handelt es sich um einen Immunoassay (Sandwichmethode) mit direkter Chemilumineszenz-Technologie. Dabei werden, mittels Sandwichmethode, zwei jeweils konstante Mengen Antikörper, ein monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper markiert mit Acridiniumester und ein sich in der Solid Phase befindlicher polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper mit kovalent gebundener paramagnetischer Partikel eingesetzt (ADVIA Centaur, 2011c). Werte zwischen 0.1 und 4.0 $\mu\text{U/ml}$ wurden als Normalbereich deklariert. Werte unter 0.1 $\mu\text{U/mL}$ wurden als latente Hyperthyreose und Werte über 4.0 $\mu\text{U/mL}$ als latente Hypothyreose angesehen.

fT4 wurde mit dem ADVIA Centaur fT4-Test, einem kompetitiven Immunoassay mittels Anwendung direkter Chemilumineszenz-Technologie ermittelt. Bei diesem Test konkurriert fT4 der Patientenprobe aus dem Serum, heparinisiertem Plasma- und EDTA-Plasmaproben, mit T4 im Lite-Reagenz, das mit Acridiniumester markiert ist, um eine begrenzte Menge vom Kaninchen stammenden biotinylierten polyklonalen Anti-T4-Antikörper (ADVIA Centaur, 2011b). Werte zwischen 9.5 und 24 pmol/L wurden als Normalbereich deklariert. Werte unter 9.5 pmol/L wurden als manifeste Hypothyreose und Werte über 24 pmol/L als manifeste Hyperthyreose angesehen.

fT3 wurde mit dem ADVIA Centaur fT3-Test, einem kompetitiven Immunoassay, mittels Anwendung direkter Chemilumineszenz-Technologie ermittelt. Bei diesem Test konkurriert fT3 der Patientenprobe aus dem Serum mit einem in der Festphase kovalent an paramagnetische Partikel gebundenen T3-Analagon, um eine begrenzte Menge

monoklonalen Maus-anti-T3-Antikörper im Lite-Reagenz, das mit Acridiniumester markiert ist (ADVIA Centaur, 2011a). Für das fT3 wurde der Normalbereich zwischen 3 und 6.3 pmol/L festgelegt.

Zum Quantifizieren der Anti-TPO Antikörper wurde das Testverfahren IMMULITE 2000 ANTI-TPO AB, ein sequentieller Festphasen- Chemilumineszenz- Immunometrischer Assay, verwendet. Dieses Verfahren wird zur In-vitro-Diagnostik von Autoantikörpern gegen das schilddrüseneigene Enzym Thyreoperoxidase im Serum und Plasma angewandt (IMMULITE 2000, 2009). Die Ergebnisse der TPO-Ak wurden bei Werten bis 60 U/mL als normal, bei Werten > 60 U/mL als erhöht angesehen.

2.4.2 Outcomeparameter

Als nicht spontaner Geburtsmodus wird eine Geburt mittels geplantem, nicht geplantem Kaiserschnitt oder vaginal mittels Forceps bzw. Vakuumentextraktion deklariert. Bei der Erstuntersuchung wurden der Blutdruck (systolisch und diastolisch) und das Gewicht jeder Frau erhoben, sowie eine Analyse des Harns durchgeführt. War der Blutdruckwert erhöht, wurden die Frauen gebeten zuhause ihren Blutdruck weiterhin selbstständig zu kontrollieren und zu dokumentieren.

Trat nach der 20 Schwangerschaftswoche bei fünf von 21 Messungen ein systolischer Blutdruckwert ≥ 140 mmHg oder einen diastolischer Wert ≥ 90 mmHg auf, wurde dies als SIH (schwangerschaftsinduzierter Hypertonus) definiert. Präeklampsie wurde als SIH mit Proteinurie (≥ 300 mg in 24 Stunden) definiert (Brown *et al.*, 2001).

Pathologische vorzeitige Wehen sind zervixwirksam und führen dadurch zu einer vorzeitigen Muttermundseröffnung. Sie sind gekennzeichnet durch Regelmäßigkeit, Schmerzhaftigkeit, und einer gesteigerten Frequenz über die physiologische Wehentätigkeit (Felberbaum *et al.*, 2009).

Gestationsdiabetes mellitus wurde mittels oralem Glukosetoleranz-Test (oGTT, HemoCue, Ängelholm, Schweden) diagnostiziert. Der orale Glukosetoleranz-Test wird im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchung zwischen der 24. – 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Dabei wird zuerst der venöse nüchtern-Glucosewert nach einer 12-stündigen Fastenperiode bestimmt. Anschließend muss die schwangere Frau 75 g Glucose zu sich nehmen und nach einer Stunde sowie nach zwei Stunden wird jeweils erneut der venöse Blutglucose Wert gemessen. Überschreiten die Werte den cut-off Wert von 92/ 180/ 153 mg/dl wird bei der schwangeren Frau ein GDM diagnostiziert (Metzger, 2010). In

Österreich wird neben dem oGTT auch routinemäßig eine Insulin Messung aus dem Nabelschnurblut des Neugeborenen ab einem Geburtsgewicht von ≥ 4000 g durchgeführt. Der Normalwert für das Insulin im Nabelschnurblut liegt zwischen 3 – 25 mU/L (ADVIA Centaur, Siemens, Deutschland) (Chevenne, Trivin and Porquet, 1999).

Die Fruchtwassermenge wird mittels Ultraschall Diagnostik durch den Amniotic fluid Index (AFI) abgeschätzt. Als Oligohydramnion gilt ein AFI < 8 cm, als Polyhydramnion gilt ein AFI > 24 cm (Felberbaum *et al.*, 2009).

Das Geburtsgewicht und der pH-Wert aus dem Nabelschnurblut wurden unmittelbar nach der Geburt bei der Untersuchung des Neugeborenen erhoben. Das Neugeborene wurde bei einem Geburtsgewicht $< 10.$ Perzentile als SGA-Kind und bei einem Geburtsgewicht $> 90.$ Perzentile als LGA-Kind eingestuft (Voigt *et al.*, 2010). Intrauterine Wachstumsretardierung wurde definiert als SGA bei gleichzeitigem Bestehen eindeutiger Zeichen für eine Plazentainsuffizienz, wie ein pathologischer Dopplerultraschall der A. Umbilicalis (erhöhter Pulsatilitätsindex, kein bzw. reverser enddiastolischer Fluss) oder der A. cerebri media (verminderter Pulsatilitätsindex), sowie eine Cerebro-plazentare Ratio (PI der A. Umbilicalis/PI Der A. cerebri media) < 1 (Bahado-Singh *et al.*, 1999). Zur Diagnostik der Azidose wurde das Nabelschnurblut des Neugeborenen analysiert (ABL 800 FLEX analyzer, Akandevej, Denmark) und bei einem pH < 7.1 in der A. umbilicalis als solches diagnostiziert (Reif *et al.*, 2014) (Reif *et al.*, 2015).

2.5 Studienplanung

Um signifikante Ergebnisse mit einem Alpha von 0.05 und einer Power von 80% zu erreichen, waren dafür Daten von mindestens 35 schwangeren Frauen mit PCOS und 350 schwangeren Frauen ohne PCOS notwendig. Weil mit Schwierigkeiten bei der Analyse des Nabelschnurblutes sowie mit einer gewissen Drop-out-Rate zu rechnen war, wurde die Anzahl der geplanten Teilnehmer auf 400 erweitert. Bei einer zwischenzeitlichen Untersuchung wurde festgestellt, dass aufgrund von Komorbidität mehr Teilnehmer als erwartet aus der Kontrollkohorte ausgeschieden werden mussten. Darüber hinaus waren manche Nabelschnurblutproben nicht zu verwerten und so ergab sich die Notwendigkeit schlussendlich 80 Frauen mit PCOS und 420 Frauen ohne PCOS zu rekrutieren.

2.6 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung der Daten wurden nur nicht-parametrische Tests verwendet. Für Gruppierungsvariablen mit zwei Ausprägungen wurde der Mann-Whitney-U-Test und für mehr Ausprägungen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Der Zusammenhang zwischen den Hormonwerten zum Zeitpunkt der Geburt sowie postpartal wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test auf Signifikanz überprüft. Die Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Werten wurde mittels Korrelationsanalyse nach Spearman ermittelt. Beim Vergleich von Häufigkeiten wurde die Signifikanz mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Metrische Variablen werden je Gruppe sowie gesamt mittels Minimum, Median, Maximum sowie Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version 3.5.3 und 3.6.1, (Vienna, Austria)) durchgeführt. Bei einem p-Wert < 0.05 werden die Ergebnisse als statistisch signifikant behandelt.

3 Ergebnisse – Resultate

Insgesamt waren 499 schwangere Frauen für den Einschluss in die Studie geeignet, wovon 433 (79 Frauen mit PCOS und 354 Frauen ohne PCOS) an der Studie teilnahmen. 66 Frauen wurden nicht eingeschlossen: 4 Frauen, die nicht teilnehmen wollten, 7 Frauen (4 Frauen mit PCOS, 3 Frauen ohne PCOS) Zwillinge erwarteten und 55 Frauen (11 Frauen mit PCOS, 44 Frauen ohne PCOS) aufgrund schwerer Komorbiditäten nicht inkludiert wurden. In der Gruppe der PCOS Frauen kamen 36 (45.6%) Töchter und 43 (54.4%) Söhne zur Welt. Bei den nicht-PCOS Frauen war die Verteilung wie folgt, 178 (50.3%) Töchter und 176 (49.7%) Söhne.

3.1 Angaben zur Person

In der Gruppe der PCOS Frauen lag das mittlere Alter bei 30.6 ± 4.6 Jahre, bei den nicht-PCOS Frauen bei 30.3 ± 5.1 Jahre. Der Body-Mass-Index war in der Gruppe der PCOS Frauen 29.8 ± 6.1 kg/m², bei den nicht-PCOS Frauen 28.9 ± 5.0 kg/m². Im untersuchten Kollektiv rauchten 3.8% der PCOS Frauen und 8.8% der nicht-PCOS Frauen während der Schwangerschaft. Bei den PCOS Frauen lag das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt bei 279.0 ± 9.6 Tage, bei den nicht-PCOS Frauen bei 281.2 ± 6.9 Tage (Tabelle 3).

Tabelle 3. Angabe der Mittelwerte der mütterlichen und kindlichen Eigenschaften der PCOS Kohorte im Vergleich zur nicht-PCOS Kohorte.

| | PCOS n=79 | Frauen Standard- abweichung % | nicht-PCOS n=354 | Frauen Standard- abweichung % | p-value |
|--|--------------|--|---------------------|--|---------|
| Mütterliche Eigenschaften | | | | | |
| Alter [Jahre] | 30.6 | ±4.6 | 30.3 | ±5.1 | 0.660 |
| BMI [kg/m ²] | 29.8 | ±6.1 | 28.9 | ±5.0 | 0.241 |
| Raucher | 3/79 | 3.8% | 31/354 | 8.8% | 0.169 |
| Neonatale Eigenschaften | | | | | |
| Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt [Tage] | 279 | ±9.6 | 281.2 | ±6.9 | 0.058 |

Von den PCOS Frauen präsentierten sich 46 (58.2%) mit einer Hyperandrogenämie, 67 (84.8%) mit klinischem Hyperandrogenismus, 53 (67.1%) mit polyzystischen Ovarien und 68 (86.1%) mit Oligo-, beziehungsweise Amenorrhoe. Es war 41 (51.9%) der PCOS Frauen und 27 (7.6%) der nicht-PCOS Frauen nicht möglich innerhalb eines Jahres schwanger zu werden. Bei den PCOS Frauen wurden 67 (84.8%) spontan, 7 (8.9%) nach Stimulation/Ovulationsinduktion und 5 (6.3%) mittels IVF/ICSI schwanger. Bei den nicht-PCOS Frauen waren 346 (97.7%) der Schwangerschaften spontan, 1 (0.3%) nach Stimulation/Ovulationsinduktion sowie 7 (1.9%) mittels IVF/ICSI.

3.2 Schilddrüsenparameter

Im gesamten Kollektiv präsentierten sich, wie aus Tabelle 4 zu entnehmen, 66 Frauen (17.2%), darunter 8 (11.9%) PCOS Frauen und 58 (18.4%) nicht-PCOS Frauen mit einer latenten Hypothyreose, eine (0.3%) nicht-PCOS Frau mit einer latenten Hyperthyreose, sowie die restlichen 316 (82.5%) Frauen, 59 (88.1%) PCOS Frauen und 257 (81.3%) nicht PCOS Frauen, mit normalen TSH Werten.

13 (3.4%) Frauen, der gesamten Kohorte, präsentierten sich mit erhöhten TPO-Ak, 3 (4.5%) PCOS Frauen sowie 10 (3.2%) nicht-PCOS Frauen. Die restlichen 369 (96.6%) Frauen zeigten TPO-Ak Werte im Normalbereich, darunter 63 (95.5%) PCOS Frauen und 306 (96.8%) nicht-PCOS Frauen.

Eine manifeste Hypothyreose konnte bei insgesamt 8 (2.1%) der Frauen festgestellt werden, die sich aus 2 (3%) PCOS Frauen und 6 (1.9%) nicht-PCOS Frauen zusammensetzten. Eine manifeste Hyperthyreose konnte nicht nachgewiesen werden. Die restlichen 375 (97.9%) Frauen, davon 65 (97%) PCOS Frauen und 310 (98.1%) nicht-PCOS Frauen, wiesen fT4 Werte im Normalbereich auf.

Tabelle 4. Übersicht über die Verteilung der TPO-Ak, sowie latenter bzw. manifester Hypo- und Hyperthyreose im Kollektiv.

| Variable | Kategorie | nein | ja | Total | p-value |
|---------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|---------|
| TSH | lat. Hypothyreose | 58 (18.4%) | 8 (11.9%) | 66 (17.2%) | 0.410 |
| | normal | 257 (81.3%) | 59 (88.1%) | 316 (82.5%) | |
| | lat. Hyperthyreose | 1 (0.3%) | 0 (0%) | 1 (0.3%) | |
| TPO-Ak | normal | 306 (96.8%) | 63 (95.5%) | 369 (96.6%) | 0.477 |
| | erhöht | 10 (3.2%) | 3 (4.5%) | 13 (3.4%) | |
| fT4 | manif. Hypothyreose | 6 (1.9%) | 2 (3%) | 8 (2.1%) | 0.633 |
| | normal | 310 (98.1%) | 65 (97%) | 375 (97.9%) | |
| | manif. Hyperthyreose | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| | | | | | |

3.3 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

TSH Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen und bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Kindliche TSH Werte aus dem Nabelschnurblut waren für 67.44% (29/43) der PCOS Söhne und 85.23% (150/176) der nicht-PCOS Söhne, sowie für 75% (27/36) der PCOS Töchter und 84.83% (151/178) der nicht-PCOS Töchter verfügbar.

Der mediane TSH Wert lag bei den PCOS Frauen bei 2.3 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [0.3-7.6] sowie bei den nicht-PCOS Frauen bei 2.6 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [0.0-8.9]. Es war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0.126$). Der mediane TSH Wert lag bei den PCOS Söhnen bei 8.9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [3.6-53.7] und bei den nicht-PCOS Söhnen bei 7.1 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [2.0-46.4]. Auch in diesem Fall konnte kein signifikanter Unterschied der Werte ($p=0.421$) festgestellt werden. Ebenfalls unterschied sich der mediane TSH Wert der PCOS Töchter 8.0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [1.7-26.9] im Vergleich zu den nicht-PCOS Töchtern 7.9 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [2.3-47.5] nicht signifikant ($p=0.72$). In Abbildung 5 ist die Gegenüberstellung der TSH Werte grafisch dargestellt.

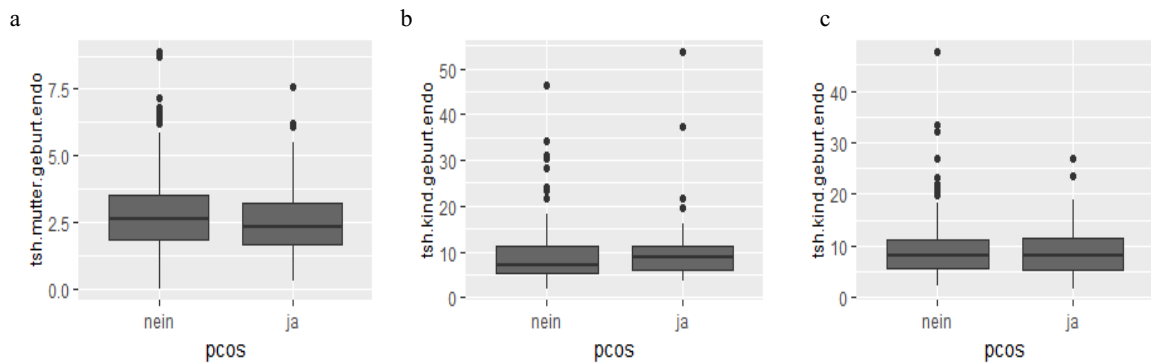


Abbildung 5. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen TSH Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen TSH Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS-Frauen ($p=0.126$). b. Vergleich der TSH Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhne ($p=0.421$). c. Vergleich der TSH Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter ($p=0.72$).

3.4 Freies Thyroxin (fT4)

fT4 Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen und bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Kindliche fT4 Werte aus dem Nabelschnurblut waren für 67.44% (29/43) PCOS Söhne und für 84.66% (149/176) nicht-PCOS Söhne, sowie für 75% (27/36) der PCOS Töchter und für 84.83% (151/178) der nicht-PCOS Töchter verfügbar.

Der Median der mütterlichen fT4 Werte der PCOS Frauen lag bei 12.9 $\mu\text{mol/L}$ [7.9-17.9] und unterschied sich im Vergleich zu den nicht-PCOS-Frauen 12.6 $\mu\text{mol/L}$ [8.4-21.7] nicht signifikant ($p=0.881$). Der mediane fT4 Werte der PCOS Söhne von 13.4 $\mu\text{mol/L}$ [9.7-23.5] unterschied sich im Vergleich zu jenem der nicht-PCOS-Söhne mit 13.2 $\mu\text{mol/L}$ [9.5-17.8] nicht signifikant ($p=0.665$). Ebenfalls unterschied sich der mediane fT4 Wert der PCOS Töchter mit einem Wert von 13.6 $\mu\text{mol/L}$ [8.6-17.3] im Vergleich zu den nicht PCOS Töchtern mit 13.3 $\mu\text{mol/L}$ [9.5-17.6] nicht signifikant ($p=0.808$). In Abbildung 6 ist die Gegenüberstellung der fT4 Werte grafisch dargestellt.

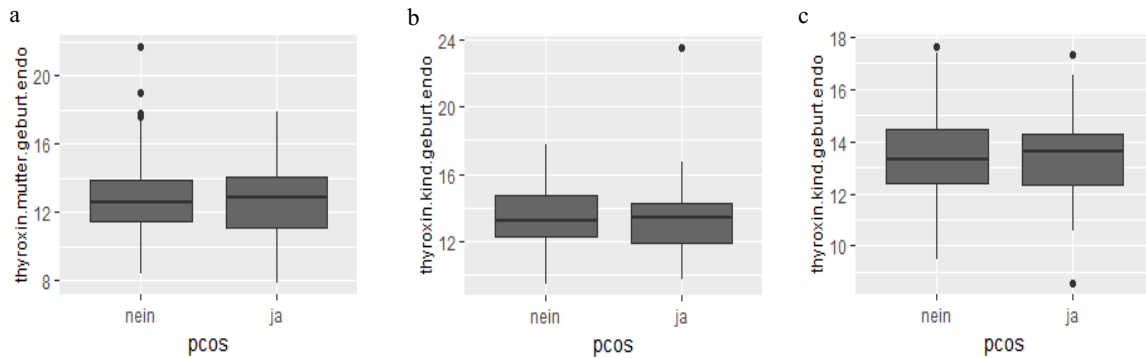


Abbildung 6. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen ft4 Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen ft4 Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen (p=0.881). b. Vergleich der ft4 Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhne (p=0.665). c. Vergleich der ft4 Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter (p=0.808).

3.5 Freies Trijodthyronin (ft3)

FT3 Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen und bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Kindliche ft3 Werte aus dem Nabelschnurblut waren für 67.44% (29/43) der PCOS Söhne und für 84.66% (149/176) der nicht-PCOS Söhne, sowie für 75% (27/36) der PCOS Töchter und für 84.83% (151/178) der nicht-PCOS Töchter verfügbar.

Der Median der mütterlichen ft3 Werte von PCOS Frauen lag bei 3.8 $\mu\text{mol/L}$ [2.3-4.9] und von nicht-PCOS Frauen bei 4.0 $\mu\text{mol/L}$ [2.5-5.4]. Die ft3 Spiegel der PCOS Frauen sind signifikant niedriger als jene der nicht-PCOS Frauen (p=0.005). Der mediane ft3 Wert der PCOS Söhne lag bei 2.0 $\mu\text{mol/L}$ [0.8-4.1] und der nicht-PCOS Söhnen bei 2.2 $\mu\text{mol/L}$ [0.9-3.8]. Es war im Gegensatz zu den mütterlichen Werten kein signifikanter Unterschied zu erkennen (p=0.058) Bei den PCOS Töchtern war der Median für das ft3 2.0 $\mu\text{mol/L}$ [0.9-3.3], bei den nicht-PCOS Töchtern 2.1 $\mu\text{mol/L}$ [0.9-4.7]. Es war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu erkennen (p=0.418). In Abbildung 7 ist die Gegenüberstellung der ft3 Werte grafisch dargestellt.

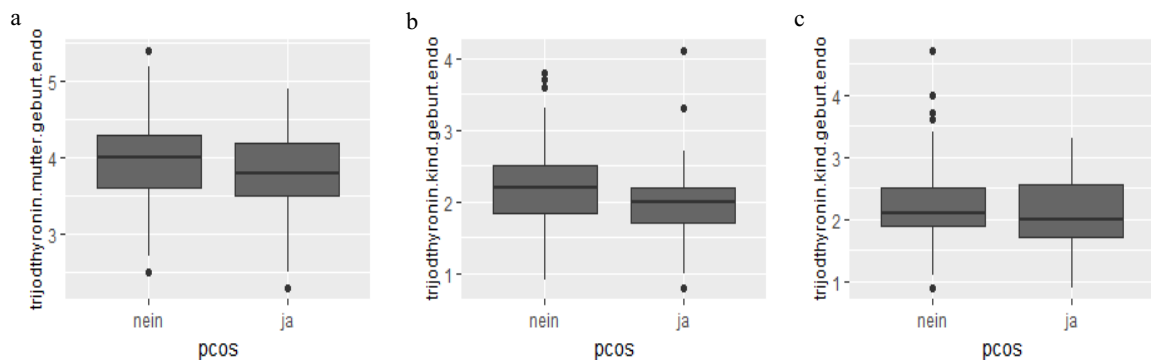


Abbildung 7. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen ft3 Werten der PCOS-Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen ft3 Werte von PCOS-Frauen und nicht-PCOS Frauen ($p=0.005$). b. Vergleich der ft3 Werte der PCOS Söhne und nicht-PCOS Söhnen ($p=0.058$). c. Vergleich der ft3 Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter ($p=0.418$).

3.6 Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)

TPO-Ak Werte waren für 83.54% (66/79) der PCOS Frauen und für 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhebbar. Kindliche TPO-Ak Werte aus dem Nabelschnurblut waren für 67.44% (29/43) der PCOS Söhne und für 85.23% (150/176) der nicht-PCOS Söhne, sowie für 75% (27/36) der PCOS Töchter und für 84.83% (151/178) der nicht-PCOS Töchter verfügbar.

Messergebnisse die unter der Detektionsgrenze des Tests lagen wurden mit dem Wert der Detektionsgrenze 9.9 U/ml in die Statistik aufgenommen. Der Mittelwert der mütterlichen TPO-Ak lag bei den PCOS Frauen bei $21.93 \text{ U/mL} \pm 34.76$ und unterschied sich im Vergleich zu den nicht-PCOS-Frauen mit $15.75 \text{ U/mL} \pm 24.50$ signifikant ($p=0.001$). Der Mittelwert der TPO-Ak der PCOS Söhne lag bei $39.18 \text{ U/mL} \pm 72.37$ und war somit wesentlich höher als jener der nicht-PCOS Söhnen mit $15.12 \text{ U/mL} \pm 19.71$. Der Unterschied der beiden Mittelwerte war jedoch nicht signifikant ($p=0.078$). Der Mittelwert der TPO-Ak der PCOS Töchter lag bei $13.82 \text{ U/mL} \pm 9.91$ und war somit etwas niedriger als jener der nicht-PCOS Töchter mit $16.70 \text{ U/mL} \pm 41.78$. Ein signifikanter Unterschied war in diesem Fall nicht gegeben ($p=0.312$). In Abbildung 8 ist die Gegenüberstellung der medianen TPO-Ak grafisch dargestellt.

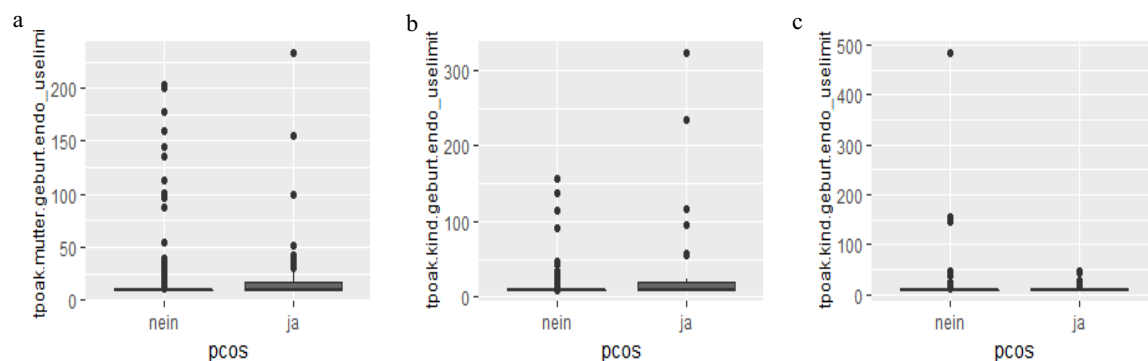


Abbildung 8. Gegenüberstellung von medianen mütterlichen und kindlichen TPO-AK Werten der PCOS Gruppe und der nicht-PCOS Gruppe. a. Vergleich der mütterlichen TPO-AK Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen (p=0.001). b. Vergleich der TPO-AK Werte der PCOS Söhne nicht-PCOS Söhnen (p=0.078). c. Vergleich der TPO-AK-Werte der PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter (p=0.312).

In den folgenden Tabellen 5, 6, 7 werden die bereits beschriebenen Ergebnisse übersichtlich dargestellt.

Tabelle 5. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, ft4 und ft3 Werte von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen.

| Variable | PCOS Frauen | nicht-PCOS Frauen | p-value |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| TSH $\mu\text{U/mL}$ | 2.3 [0.3-7.6] | 2.6 [0.0-8.9] | 0.126 |
| TPO-Ak U/mL | 9.9 [9.9-233.0] | 9.9 [9.9-203.0] | 0.001 |
| TPO-Ak U/mL (mean \pm sd) | 21.93 \pm 34.76 | 15.75 \pm 24.50 | |
| ft4 pmol/L | 12.9 [7.9-17.9] | 12.6 [8.4-21.7] | 0.881 |
| ft3 pmol/L | 3.8 [2.3-4.9] | 4.0 [2.5-5.4] | 0.005 |

Tabelle 6. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, ft4 und ft3 Werte von PCOS Söhnen und nicht-PCOS Söhnen.

| Variable | PCOS Söhne | nicht-PCOS Söhne | p-value |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| TSH $\mu\text{U/mL}$ | 8.9 [3.6-53.7] | 7.1 [2.0-46.4] | 0.421 |
| TPO-Ak U/mL | 9.9 [9.9-323.0] | 9.9 [9.9-157.9] | 0.078 |
| TPO-Ak U/mL (mean \pm sd) | 39.18 \pm 72.37 | 15.12 \pm 19.71 | |
| ft4 pmol/L | 13.4 [9.7-23.5] | 13.2 [9.5-17.8] | 0.665 |
| ft3 pmol/L | 2.0 [0.8-4.1] | 2.2 [0.9-3.8] | 0.058 |

Tabelle 7. Gegenüberstellung der TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 Werte von PCOS Töchter und nicht-PCOS Töchter.

| Variable | PCOS Töchter | nicht-PCOS Töchter | p-value |
|---|---------------------|---------------------------|----------------|
| TSH $\mu\text{U/mL}$ | 8.0 [1.7-26.9] | 7.9 [2.3-47-5] | 0.72 |
| TPO-Ak U/mL | 9.9 [9.9-46.0] | 9.9 [9.9-483.0] | 0.312 |
| TPO-Ak U/mL (mean \pm sd) | 13.82 \pm 9.91 | 16.7 \pm 41.78 | |
| fT4 pmol/L | 13.6 [8.6-17.3] | 13.3 [9.5-17.6] | 0.808 |
| fT3 pmol/L | 2.0 [0.9-3.3] | 2.1 [0.9-4.7] | 0.418 |

3.7 Zusammenhang peripartaler und postpartaler Hormonwerte

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem Vergleich der Schilddrüsenparameter zum Zeitpunkt der Geburt sowie nach der Geburt von PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen. Die folgenden Ergebnisse sind in Tabelle 8 und 9 übersichtlich zusammengefasst.

3.7.1 TSH

Peripartale TSH Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen sowie bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Postpartale TSH Werte konnten bei 60.76% (48/79) der PCOS Frauen sowie bei 57.34% (203/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Wie in Abbildung 9 grafisch dargestellt, lag der peripartale mediane TSH Wert der PCOS Frauen bei 2.3 $\mu\text{U/mL}$ [0.3-7.6]. Der postpartale Wert war signifikant niedriger mit 1.1 $\mu\text{U/mL}$ [0.0-3.6] ($p < 0.001$). Der peripartale mediane TSH Wert der nicht-PCOS Frauen lag bei 2.6 $\mu\text{U/mL}$ [0.0-8.9], und unterschied sich somit ebenfalls signifikant vom postpartalen TSH Wert der nicht-PCOS Frauen mit 1.4 $\mu\text{U/mL}$ [0.0-6.1] ($p < 0.001$).

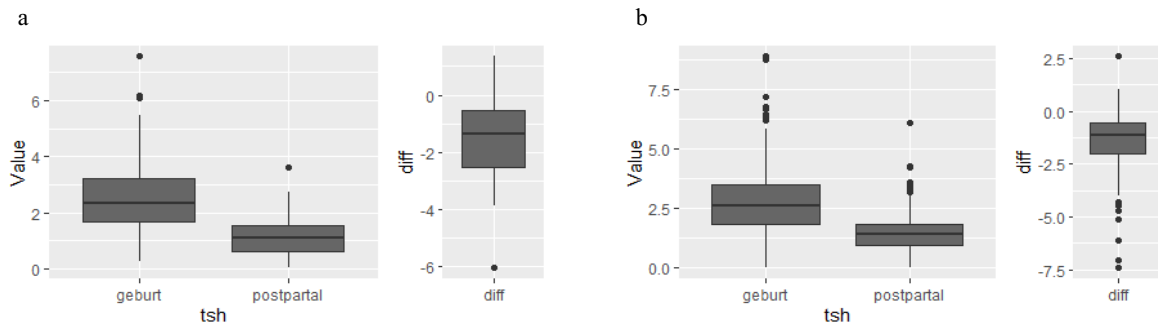


Abbildung 9. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen TSH Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TSH Werte von PCOS Frauen ($p < 0.001$). b. Vergleich der mütterlichen TSH Werte von nicht-PCOS Frauen ($p < 0.001$).

3.7.2 Freies Thyroxin (fT4)

Peripartale fT4 Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen sowie bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Postpartale fT4 Werte konnten bei 60.76% (48/79) der PCOS Frauen sowie bei 57.34% (203/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Der peripartale mediane fT4 Wert lag wie in Abbildung 10 grafisch dargestellt, bei den PCOS Frauen bei 12.9 $\mu\text{mol/L}$ [7.9-17.9] und unterschied sich signifikant von dem höheren postpartalen fT4 Wert mit 14.9 $\mu\text{mol/L}$ [9.7-28.7] ($p < 0.001$). Ebenfalls unterschied sich der peripartale mediane fT4 Wert der nicht-PCOS Frauen 12.6 $\mu\text{mol/L}$ [8.4-21.7] signifikant vom höheren postpartalen fT4 Wert 13.4 $\mu\text{mol/L}$ [9.9-33.5]

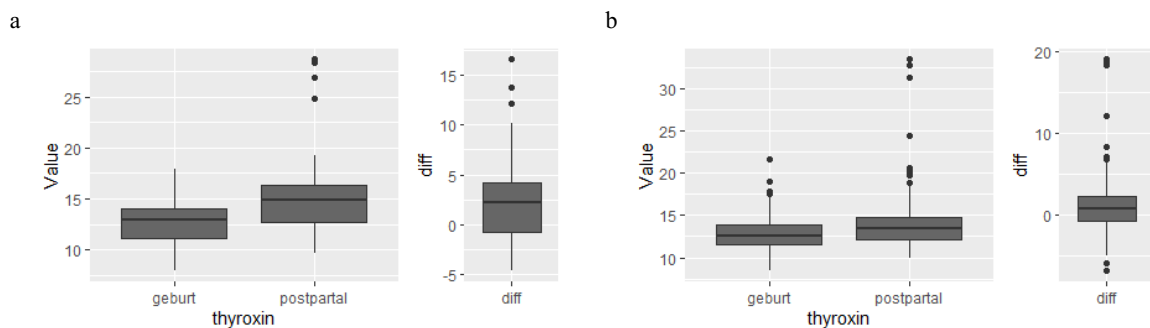


Abbildung 10. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen fT4 Werten der PCOS-Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen fT4 Werte von PCOS Frauen ($p < 0.001$). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen fT4 Werte von nicht-PCOS Frauen ($p < 0.001$).

3.7.3 Freies Trijodthyronin (fT3)

Peripartale fT3 Werte konnten bei 84.81% (67/79) der PCOS Frauen sowie bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Postpartale fT3 Werte konnten bei 60.76% (48/79) der PCOS Frauen sowie bei 57.34% (203/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Der peripartale mediane fT3 Wert (Abbildung 11) der PCOS Frauen lag bei 3.8 $\mu\text{mol/L}$ [2.3-4.9]. Der postpartale mediane fT3 Wert der PCOS Frauen lag bei 4.4 $\mu\text{mol/L}$ [3.8-10.1] und war signifikant höher ($p < 0.001$). Der peripartale mediane fT3 Wert der nicht-PCOS Frauen lag bei 4.0 $\mu\text{mol/L}$ [2.5-5.4] und unterschied sich somit ebenfalls signifikant vom höheren postpartalen fT3 Wert 4.4 $\mu\text{mol/L}$ [3.2-11.2] der nicht-PCOS Frauen ($p < 0.001$).

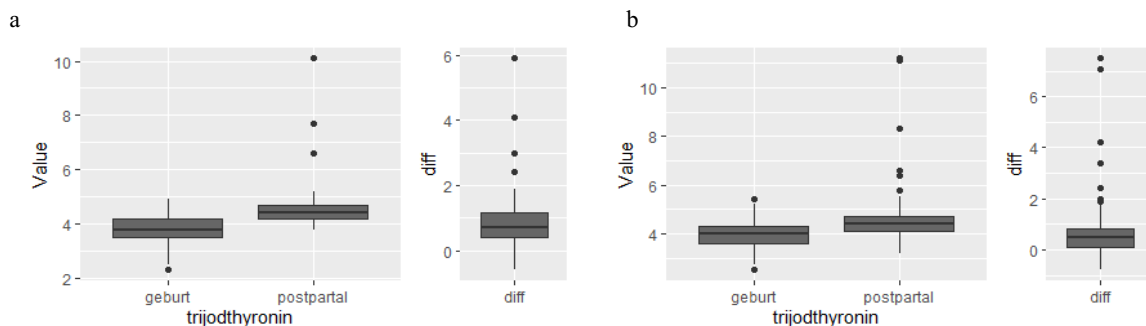


Abbildung 11. Gegenüberstellung von mütterlichen peri- und postpartalen fT3 Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen fT3 Werte von PCOS Frauen ($p < 0.001$). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen fT3 Werte von nicht-PCOS Frauen ($p < 0.001$).

3.7.4 Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak)

Peripartale TPO-Ak Werte konnten bei 83.54% (66/79) der PCOS Frauen sowie bei 89.27% (316/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Postpartale TPO-Ak Werte konnten bei 60.76% (48/79) der PCOS Frauen sowie bei 57.06% (202/354) der nicht-PCOS Frauen erhoben werden. Der Mittelwert der peripartalen TPO-Ak lag bei den PCOS Frauen bei 21.93 U/mL \pm 34.76 und unterschied sich im Vergleich zu dem höheren postpartalen Mittelwert der PCOS Frauen mit 43.19 U/mL \pm 82.62 signifikant ($p < 0.001$) (Abbildung 12).

Ebenfalls konnte beim Vergleich des Mittelwertes der peripartalen TPO-Ak der nicht-PCOS Frauen mit 15.75 U/mL \pm 24.50 mit dem höheren postpartalen Mittelwert der nicht-PCOS Frauen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p < 0.001$).

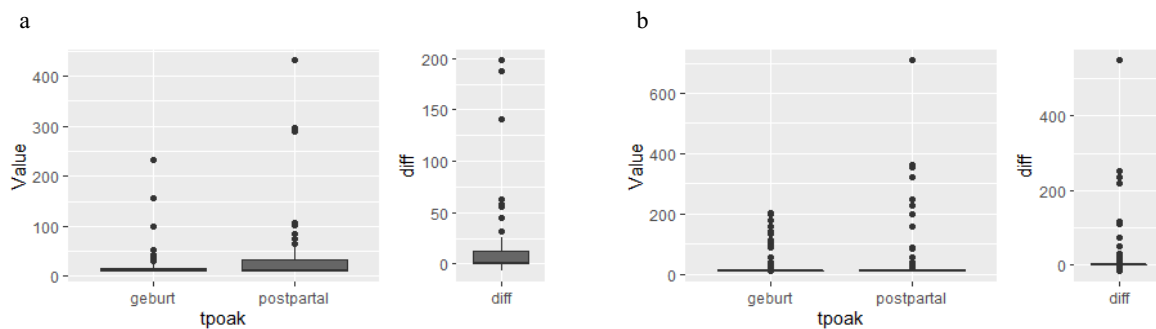


Abbildung 12. Gegenüberstellung von medianen mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werten der PCOS Frauen und der nicht-PCOS Frauen. a. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werte von PCOS Frauen ($p < 0.001$). b. Vergleich der mütterlichen peri- und postpartalen TPO-Ak Werte von nicht-PCOS Frauen ($p < 0.001$).

Tabelle 8. Gegenüberstellung der peri- und postpartalen Werte sowie deren Differenz für das TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 von PCOS Frauen.

| Variable | Peripartal | Postpartal | Differenz |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| TSH $\mu\text{U/mL}$ | 2.3 [0.3 - 7.6] | 1.1 [0.0 - 3.6] | -1.4 |
| TPO-Ak U/mL | 9.9 [9.9 - 233.0] | 11.0 [9.9 - 431.0] | 0 |
| TPO-Ak U/mL (mean \pm sd) | 21.93 \pm 34.76 | 43.19 \pm 82.62 | 19.03 |
| fT4 pmol/L | 12.9 [7.9 - 17.9] | 14.9 [9.7 - 28.7] | 2.2 |
| fT3 pmol/L | 3.8 [2.3 - 4.9] | 4.4 [3.8 - 10.1] | 0.7 |

Tabelle 9. Gegenüberstellung der peri- und postpartalen Werte sowie deren Differenz für das TSH, TPO-Ak, fT4 und fT3 von nicht-PCOS Frauen.

| Variable | Peripartal | Postpartal | Differenz |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| TSH $\mu\text{U/mL}$ | 2.6 [0.0 - 8.9] | 1.4 [0.0 - 6.1] | -1.2 |
| TPO-Ak U/mL | 9.9 [9.9 - 203.0] | 9.9 [9.9 - 709.0] | 0 |
| TPO-Ak U/mL (mean \pm sd) | 15.75 \pm 24.50 | 26.04 \pm 69.14 | 10.57 |
| fT4 pmol/L | 12.6 [8.4 - 21.7] | 13.4 [9.9 - 33.5] | 0.8 |
| fT3 pmol/L | 4.0 [2.5 - 5.4] | 4.4 [3.2 - 11.2] | 0.5 |

3.8 Korrelation der mütterlichen und kindlichen Schilddrüsenparameter

Wie in Abbildung 13 zu erkennen, wurden mütterliche Schilddrüsenparameter zum Zeitpunkt der Geburt mit den zugehörigen kindlichen Parametern aus dem Nabelschnurblut

verglichen und versucht eine Korrelation der Werte zwischen Mutter und Kind sichtbar zu machen.

In Bezug auf das TSH konnte man bei den PCOS Frauen ($r(55)=-0.13$, $p=0.347$) einen nicht aussagekräftigen, schwach negativen Zusammenhang mit den kindlichen Werten herstellen. Bei den nicht-PCOS Frauen ($r(293)=0.14$, $p=0.126$) und deren Kindern eine sehr schwach positive Korrelation, welche beide als nicht signifikant galten. Sowohl in der PCOS Kohorte ($r(54)=0.67$, $p<0.0001$) als auch in der Kontrollkohorte ($r(293)=0.79$, $p<0.001$) konnte ein stark positiver Zusammenhang der TPO-Ak zwischen Mutter und Kind nachgewiesen werden, der sich als signifikant erwies. Man konnte außerdem einen positiven Zusammenhang bei den PCOS Frauen ($r(55)=0.4$, $p<0.001$) als auch bei den nicht-PCOS Frauen ($r(292)=0.43$, $p<0.001$) und deren Kindern, in Bezug auf das Thyroxin herstellen, welcher ebenfalls signifikant war. Beim Trijodthyronin konnte im Vergleich zu den kindlichen Werten sowohl bei den PCOS Frauen ($r(55)=0.22$, $p=0.099$) als auch bei den nicht-PCOS Frauen ($r(293)=0.14$, $p=0.017$) ein schwach positiver Zusammenhang aufgezeigt werden, welcher sich jedoch nur in der Gruppe der nicht-PCOS Frauen als signifikant erwies. Eine Übersicht über die Korrelationskoeffizienten und deren zugehörige p-values ist in Tabelle 10 und 11 zusammengefasst.

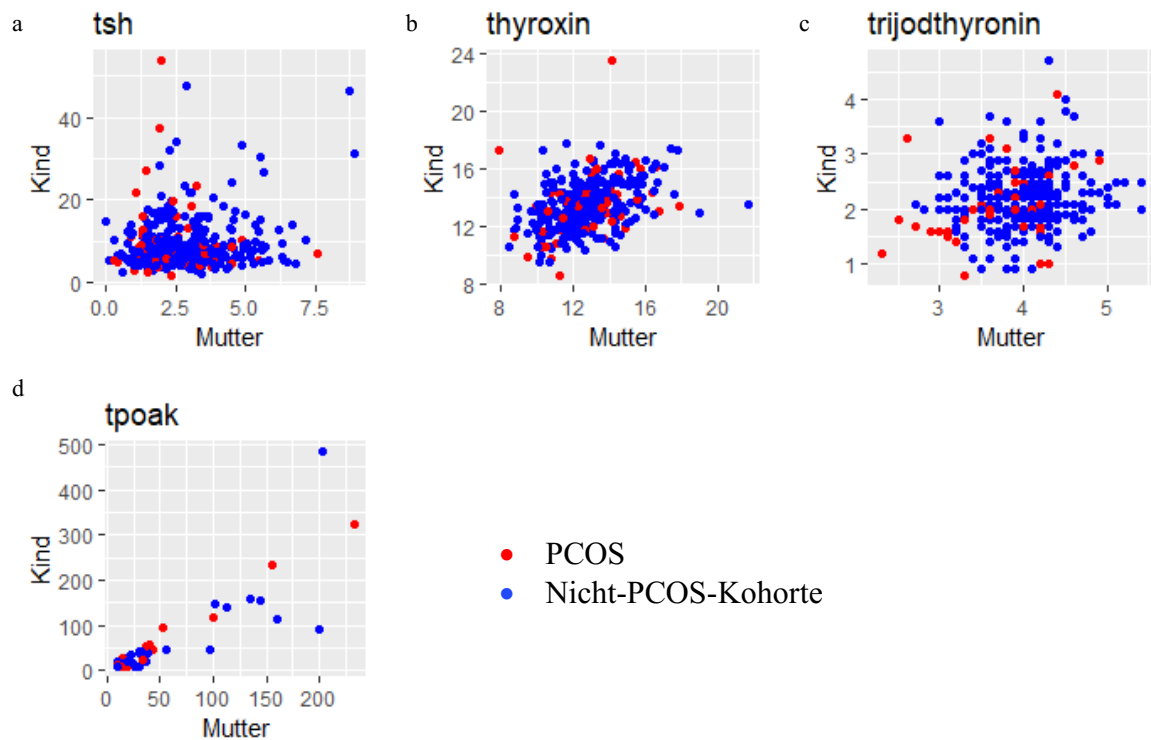


Abbildung 13. Darstellung und Vergleich der Korrelation von mütterlichen und kindlichen Schilddrüsenparametern der PCOS Kohorte (rot) und der nicht-PCOS Kohorte (blau). a. Vergleich der mütterlichen und kindlichen TSH Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. b. Vergleich der mütterlichen und kindlichen ft4 Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. c. Vergleich der mütterlichen und kindlichen ft3 Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte. d. Vergleich der mütterlichen und kindlichen TPO-AK Werte der PCOS Kohorte und der nicht-PCOS Kohorte.

Tabelle 10. Angabe der Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman für mütterliche und kindliche Schilddrüsenparameter der PCOS Kohorte (n).

| Variable | r | p-value | n |
|----------------|-------|---------|----|
| TSH | -0.13 | 0.347 | 55 |
| TPO-Ak | 0.67 | <0.001 | 54 |
| Thyroxin | 0.40 | 0.003 | 55 |
| Trijodthyronin | 0.22 | 0.099 | 55 |

Tabelle 11. Angabe der Korrelationskoeffizienten (r) nach Spearman für mütterliche und kindliche Schilddrüsenparameter der nicht-PCOS Kohorte (n).

| Variable | r | p-value | n |
|----------------|------|---------|-----|
| TSH | 0.09 | 0.126 | 293 |
| TPO-Ak | 0.79 | <0.001 | 293 |
| Thyroxin | 0.43 | <0.001 | 292 |
| Trijodthyronin | 0.14 | 0.017 | 293 |

3.9 Einfluss der Schilddrüsenparameter auf mütterliche und neonatale Outcomeparameter

Wie in Tabelle 12 sowie Tabelle 13 im Anhang zu sehen, wiesen 64.6% (51/79) der PCOS Frauen sowie 48.3% (171/354) der nicht-PCOS Frauen Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. der Geburt auf. Die Komplikationsrate von PCOS Frauen war im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen signifikant erhöht ($p=0.009$). 15.2% der PCOS Frauen (12/67) litten im Vergleich zu 5.9% der nicht-PCOS Frauen (21/333) an einem Gestationsdiabetes mellitus ($p=0.009$). Darüber hinaus hatten 3.8% (3/76) der PCOS Frauen vorzeitige Wehen, welche bei den nicht-PCOS Frauen bei keiner Frau auftraten ($p=0.006$). Bei den restlichen Outcomeparametern (Geburtsmodus, präexistente Hypertonie, SIH, Präeklampsie, Fruchtwassermenge) konnte im Zuge der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu konnte beim Vergleich der Komplikationsrate von PCOS Kindern 21.5% (17/79) mit nicht-PCOS Kindern 22.3% (79/354) kein derartiger Unterschied beobachtet werden ($p=1.000$). Ebenfalls konnte bei näherer Betrachtung der einzelnen neonatalen Outcomeparameter (Versorgung Neonatologie, IUGR, Azidose, LGA, SGA) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten ermittelt werden.

Wie in den Übersichtstabellen 14 - 16 im Anhang zu entnehmen, konnte bei der Analyse des Einflusses der jeweiligen Schilddrüsenparameter (TSH, TPO-Ak, FT4) auf die einzelnen Outcomeparameter zum Zeitpunkt der Geburt kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Bei Betrachtung der neonatalen Parameter konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Schilddrüsenparameter auf das Outcome gezeigt werden.

Tabelle 12. Vergleich der mütterlichen und kindlichen Komplikationsrate der PCOS und nicht-PCOS Kohorte.

| | Kategorie | nicht-PCOS | PCOS | Total | P-value |
|----------------------------|-----------|-------------|------------|-------------|---------|
| Komplikation Mutter | nein | 183 (51.7%) | 28 (35.4%) | 211 (48.7%) | 0.009 |
| | ja | 171 (48.3%) | 51 (64.6%) | 222 (51.3%) | |
| Komplikation Kind | nein | 275 (77.7%) | 62 (78.5%) | 337 (77.8%) | 1.000 |
| | ja | 79 (22.3%) | 17 (21.5%) | 96 (22.2%) | |

4 Diskussion

Ziel der Studie war, mögliche Unterschiede der Schilddrüsenparameter von Frauen mit PCOS und ohne PCOS und deren Kindern darzustellen, zu veranschaulichen wie sich mütterliche Parameter bei ihren Kindern widerspiegeln sowie den Einfluss der Schilddrüsenparameter auf das Schwangerschaftsoutcome (kindliches und mütterliches Outcome) aufzuzeigen.

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft, erhöhter Iodverlust über die Niere, Veränderung der Bindungsproteine, Einfluss von β -hCG auf die Schilddrüse und generell die erhöhte Schilddrüsenhormonproduktion haben Einfluss auf die Höhe der Schilddrüsenparameter in jedem Trimenon und ebenfalls auf die Testmethode, die zur Erhebung der jeweiligen Parameter eingesetzt wird. Großteils wird die Messung der Schilddrüsenparameter indirekt mittels Immunoassays durchgeführt, wie auch im Falle unserer Studie. Die Messung des fT4 mittels Immunoassay wird durch die Änderung der Bindungsproteine während der Schwangerschaft, steigendes TBG und niedrigere Albuminspiegel, beeinflusst. Andere Messmethoden wie eine Equilibrium Dialyse oder Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) wären durch eine Schwangerschaft weniger störanfällig und für eine exakte Beurteilung zu bevorzugen, sind jedoch wesentlich teurer und finden daher selten Anwendung (Thienpont *et al.*, 2010). Laut ATA Guidelines sollen daher zur Beurteilung der Schilddrüse immer Referenzwerte herangezogen werden, die an den Schwangerschaftszeitpunkt, das Testverfahren und die regionale Iodversorgung angepasst sind (Alexander *et al.*, 2017). Zur Beurteilung der erhobenen Schilddrüsenparameter in unserer Studie wurden die üblichen Referenzbereiche einer nicht schwangeren Frau herangezogen, was eine Limitation dieser Studie darstellt.

Die Schilddrüsenparameter für unsere Studie wurden unabhängig von der Tageszeit zum Zeitpunkt der Geburt und postpartal bestimmt, was eine Vergleichbarkeit des TSH Wertes und eine Aussage über die Anzahl der latenten Hypo- bzw. Hyperthyreosen erschwert. Darüber hinaus empfehlen die international gültigen Guidelines „International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018“, dass bei Studien, an welchen PCOS Frauen beteiligt sind, die unterschiedlichen Phänotypen berücksichtigt werden sollten, um spezifischere und vergleichbarere Ergebnisse zu erhalten sowie den Einfluss der phänotypspezifischen Charakteristika auf die zu untersuchenden Parameter genauer analysieren zu können (Teede *et al.*, 2018).

TSH Werte von PCOS Frauen präsentierten sich im Vergleich zu jenen der nicht-PCOS Frauen wider Erwarten etwas niedriger. Werte der PCOS Kinder waren im Vergleich zur nicht-PCOS Kohorte etwas höher, wobei die Werte der Töchter annähernd vergleichbar waren. Die Werte der PCOS Söhne zeigten sich deutlich aber nicht signifikant höher im Vergleich zu den nicht-PCOS Söhnen. Eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Werten konnte nicht hergestellt werden. Ähnliche mütterliche (nicht-PCOS Frauen) und kindliche Werte konnte Seror *et al.* in seiner Studie erzielen, die vergleichbar mit unseren Ergebnissen der nicht-PCOS Frauen, ebenfalls keine signifikante Korrelation aufwies (Seror *et al.*, 2014). TSH Werte aus dem Nabelschnurblut waren im Vergleich zu den mütterlichen Werten wesentlich höher, was sich möglicherweise durch eine Unreife der kindlichen Hypophyse und der damit verbundenen Insensitivität auf die negative Feedbackprozesse durch fT4 erklären lässt (Thorpe-Beeston *et al.*, 1991) (Alexander *et al.*, 2017).

Dass sich der TSH Spiegel von PCOS Frauen, trotz der signifikant höheren TPO-Ak Titer mit dem damit verbundenem höheren Risiko eine Schilddrüsenunterfunktion während der Schwangerschaft zu entwickeln, im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen, wider Erwarten niedriger zeigte, könnte in Zusammenhang damit stehen, dass vor allem bei PCOS Frauen mit Kinderwunsch bzw. mit Problemen bei der Erfüllung des Kinderwunsches eine Abklärung der Schilddrüse erfolgt und etwaige Dysfunktionen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft durch eine Therapie ausgeglichen werden. Notwendigerweise erfolgt im Zuge der Schwangerschaft eine Anpassung der Therapie, um die mögliche Entwicklung einer Schilddrüsendysfunktion während der Schwangerschaft vorzubeugen.

Die etwas niedrigeren TSH Spiegel bei den PCOS Frauen könnten weiter durch den Effekt einer Metformin Therapie erklärt werden. Metformin zeigt sowohl bei den PCOS Frauen

mit einer Hypothyreose als auch bei nicht-PCOS Frauen mit Typ 2 Diabetes und einer Hypothyreose eine Senkung des TSH Spiegels ohne Änderung von T4 und T3 (Rotondi *et al.*, 2011) (Lupoli *et al.*, 2014). Dieser Effekt könnte aufgrund des häufigen Einsatzes von Metformin bei Frauen mit PCOS eine mögliche Erklärung für niedrigere TSH Spiegel sein. Einen weiteren Einflussfaktor auf das TSH ist der BMI. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Übergewicht wird durch den Einfluss von Leptin auf den Hypothalamus beschrieben. Übergewicht ist mit höheren Leptinspiegeln vergesellschaftet, welcher auf Ebene des Hypothalamus zur vermehrten TRH Sekretion und in weiterer Folge zu einem TSH Anstieg führt (Menon and Ramachandran, 2017) (Han *et al.*, 2015). Da im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen, PCOS Frauen häufiger einen erhöhten BMI aufweisen, der Faktor BMI beim Vergleich unserer Kohorten jedoch keinen signifikanten Unterschied zeigte, könnte darin eine mögliche Erklärung für die Ähnlichkeit der TSH Spiegel in unseren Ergebnissen bestehen (Menon and Ramachandran, 2017).

Beim Vergleich von PCOS Frauen mit nicht-PCOS Frauen, konnten in der PCOS Kohorte signifikant höhere TPO-Ak Spiegel nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse konnten auch bei ihren Kindern gezeigt und somit eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Antikörperspiegeln hergestellt werden. Bei näherer Betrachtung der Ergebnisse war vor allem der deutlich erhöhte TPO-Ak Spiegel von PCOS Söhnen im Vergleich zu nicht-PCOS Söhnen sowie PCOS Töchtern auffällig.

2 - 17% der schwangeren Frauen sind laut ATA Guidelines antikörperpositiv (Alexander *et al.*, 2017). In Studien wurde bereits belegt, dass PCOS Frauen höhere TPO-Ak Spiegel im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen aufweisen. Die dafür ursächlichen pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch liegen Hypothesen über diesen Zusammenhang in genetischen bzw. autoimmunologischen Ursachen, die teilweise durch die veränderte hormonelle Situation bei PCOS Frauen begünstigt werden, begründet (Menon and Ramachandran, 2017) (Al-Saab and Haddad, 2014) (Ott *et al.*, 2010). In den ATA Guidelines wird die Plazentagängigkeit von TPO-Ak erwähnt, was sich in erhöhten Antikörperspiegeln bei, von antikörperpositiven Müttern, geborenen Kindern zeigt. Diese Aussage konnte im Rahmen unserer Studie ebenfalls belegt werden und somit liefern die Ergebnisse unserer Studie einen weiteren Beweis für dieses Phänomen. Seror *et al.* konnte anhand der Ergebnisse seiner Studie die Korrelation von mütterlichen und kindlichen TPO-Ak Werten mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,98$ ebenfalls belegen (Seror *et al.*, 2014). Eine mögliche Erklärung für die deutlich erhöhten TPO-Ak der PCOS Söhne im

Vergleich zu den nicht-PCOS Söhnen und PCOS Töchtern könnte darin begründet sein, dass PCOS Frauen mit erhöhten Antikörperspiegeln im Falle dieser Studie mehr männliche Nachkommen geboren haben und durch die freie Passage der Antikörper über die Plazenta somit auch deren Söhne erhöhte Antikörperspiegel aufweisen. Ob zwischen dem kindlichen Geschlecht und den erhöhten mütterlichen Antikörperspiegeln ein Zusammenhang besteht, sollte im Zuge zukünftiger Forschung ermittelt werden.

Sowohl bei den mütterlichen als auch bei den kindlichen fT4 Werten konnten beim Vergleich der PCOS Kohorte mit der nicht-PCOS Kohorte keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Generell waren die Werte der PCOS Kohorte im Vergleich zur nicht-PCOS Kohorte etwas höher. Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant. Kindliche Werte waren im Vergleich zu den korrespondierenden mütterlichen Werten etwas erhöht und es konnte für beide Kohorten eine signifikante Korrelation der fT4 Werte aufgezeigt werden. Im Gegensatz dazu, waren fT3 Werte der PCOS Kohorte verglichen mit der nicht-PCOS Kohorte etwas niedriger. Bei den mütterlichen Werten zeigten sich die fT3 Werte sogar signifikant niedriger. Kindliche Werte waren vergleichbar. Eine signifikante Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen fT3 Werten konnte nur für die nicht-PCOS Kohorte ermittelt werden.

Seror et al. konnte mit seiner Studie (nicht-PCOS Frauen) sowohl für mütterliche als auch für kindliche fT3 und fT4 Werte ähnliche Resultate erzielen, welche auch in ähnlichem Maße korrelierten (Seror *et al.*, 2014). fT4 Werte aus dem Nabelschnurblut waren im Bezug zu den korrespondierenden mütterlichen Werten erhöht, was für das fT3 nicht zutraf. fT3 Werte waren niedriger als die korrespondierenden mütterlichen Werte. Selbiges galt auch für unsere Ergebnisse. Eine mögliche Erklärung für die niedrigeren fT3 Spiegel von PCOS Frauen könnte in einem Unterschied der Aktivität der einzelnen Deiodasen, sowie der Bindungsproteinzusammensetzung begründet sein.

Um sich einen umfassenden Eindruck über die Unterschiede der Schilddrüsenparameter TSH, T3 und T4 zwischen PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen sowie deren Kindern bilden zu können, hätte sich im Zuge unserer Studie neben der Erhebung der freien Werte auch eine Erhebung des totalen T4 und T3 sowie des rT3 und des TRH als sinnvoll erwiesen.

Postpartal konnte man sowohl bei den PCOS als auch bei den nicht-PCOS Frauen einen signifikanten Anstieg der Endhormone fT4 und fT3 mit einem damit vermutlich

physiologisch verbundenen TSH Abfall im Vergleich zu den peripartalen Werten in den Ergebnissen unserer Studie beobachten. Niedrigere fT4 und fT3 Spiegel während der Schwangerschaft im Vergleich zu den postpartum erhobenen Werten, wurde bereits beschrieben (Gaberšček and Zaletel, 2011). Möglicherweise könnte die unmittelbare Veränderung, TSH Abfall sowie fT4 und fT3 Anstieg, alleine anhand der Trennung von mütterlichem und kindlichem Kreislauf nach der Geburt erklärt werden.

TPO-Ak waren in beiden Kohorten postpartal erhöht. Wie im Falle von fT3 und fT4 könnte eine mögliche Erklärung für den unmittelbaren Anstieg der TPO-Ak in der Trennung von mütterlichem und kindlichem Kreislauf durch die Geburt begründet sein. Darüber hinaus kommt es während der Schwangerschaft zu einer physiologischen Anpassung des Immunsystems, um eine Toleranz des eigenen Körpers gegenüber dem Fetus zu garantieren. Diese Toleranz spiegelt sich meistens in einer vorübergehenden Besserung von autoimmunologischen Parametern, wie in unserem Fall der TPO-Ak, wider (Gaberšček and Zaletel, 2011). In den ATA Guidelines wird ein Absinken der TPO-Ak im Verlauf der Schwangerschaft um bis zu 60% beschrieben (Alexander *et al.*, 2017). Nach der Geburt ist diese vorübergehende Anpassung des Immunsystems nicht mehr notwendig, was sich durch einen Anstieg der autoimmunologischen Parameter und oft sogar in einer Verschlechterung bereits bestehender autoimmunologischer Erkrankungen zeigt und sich somit deckungsgleich mit dem postpartalen Anstieg der TPO-Ak in unseren Ergebnissen präsentiert (Gaberšček and Zaletel, 2011). Ob die Anpassung des Immunsystems für den unmittelbaren Anstieg als mögliche Erklärung herangezogen werden kann, würde einer genaueren Untersuchung bedürfen.

Anhand der Ergebnisse unserer Studie konnte bei PCOS Frauen eine erhöhte Komplikationsrate während der Schwangerschaft bzw. Geburt belegt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei der neonatalen Komplikationsrate kein Unterschied festgestellt werden. Selbiges konnten auch Kollmann *et al.* in ihrer Studie zeigen (Kollmann *et al.*, 2015).

Boomsma *et al.* und Qin *et al.* haben in ihren Metaanalysen ebenfalls bestätigt, dass PCOS Frauen ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen aufweisen (Boomsma *et al.*, 2006) (Qin *et al.*, 2013). Altieri *et al.* konnten durch ihre Studie belegen, dass PCOS Frauen ein höheres Risiko haben, einen GDM zu entwickeln (Altieri *et al.*, 2010). Die Ergebnisse unserer Studie zeigten ebenfalls ähnliche Resultate zwischen PCOS Frauen und nicht-PCOS Frauen in Bezug auf GDM und vorzeitige Wehen. Palomba *et al.* konnten in

ihrer Studie eine erhöhte Komplikationsrate bei Schwangeren PCOS Frauen feststellen und sogar als eine der ersten phänotypspezifische Unterschiede im Schwangerschaftsoutcome aufzeigen (Palomba *et al.*, 2010). Eines war den Studien gemeinsam, dass PCOS Frauen vor allem ein signifikant höheres Risiko, während der Schwangerschaft GDM zu entwickeln, aufweisen. Die Schilddrüse als mögliche Ursache für die erhöhte Komplikationsrate konnte anhand der, im Zuge unserer Studie, erzielten Ergebnisse nicht belegt werden. Es wurde sowohl der Einfluss einer latenten Hypothyreose (erhöhter TSH Wert), erhöhte TPO-Ak sowie der Einfluss einer manifesten Hypothyreose (erhöhter TSH Wert + erniedrigtes fT4) zum Zeitpunkt der Geburt auf die einzelnen mütterlichen und kindlichen Outcomeparameter untersucht und es konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Ob sich beim Vergleich von PCOS Frauen mit nicht-PCOS Frauen Unterschiede bei mütterlichen und kindlichen Outcomeparametern, bezogen auf die Schilddrüse, nachweisen lassen und ob es innerhalb der PCOS Kohorte phänotypspezifische Unterschiede der Schilddrüsenparameter gibt, sollte in künftigen Studien genauer untersucht werden.

Conclusio

Anhand der Ergebnisse unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl PCOS Frauen sowie deren Kinder signifikant höhere TPO-Ak Spiegel im Vergleich zu nicht-PCOS Frauen und deren Kinder aufweisen. Gegenstand zukünftiger Forschung sollte mögliche Unterschiede der Schilddrüsenfunktion unter Berücksichtigung der einzelnen Phänotypen evaluieren. Darüber hinaus sollte der Einfluss des Antikörperstatus auf die kindliche Entwicklung sowie auf die kindliche Schilddrüse nach der Geburt, im Rahmen eines Langzeit follow-up's, beurteilt werden.

5 Literaturverzeichnis

ADVIA Centaur (2011a) *FT3*. Tarrytown.

ADVIA Centaur (2011b) *FT4*. Tarrytown.

ADVIA Centaur (2011c) *TSH*. Tarrytown.

Al-Saab, R. and Haddad, S. (2014) ‘Detection of thyroïd autoimmunity markers in euthyroid women with polycystic ovary syndrome: A case-control study from Syria’, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(3), pp. 1–5. doi: 10.5812/ijem.17954.

Alexander, E. K. *et al.* (2017) ‘2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum’, *Thyroid*, 27(3), pp. 315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

Altieri, P. *et al.* (2010) ‘Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes’, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 149(1), pp. 31–36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.010.

Bahado-Singh, R. O. *et al.* (1999) ‘The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction’, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(3 I), pp. 750–756. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70283-8.

Boomsma, C. M. *et al.* (2006) ‘A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome’, *Human Reproduction Update*, 12(6), pp. 673–683. doi: 10.1093/humupd/dml036.

Brown, M. A. *et al.* (2001) ‘The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)’, *Hypertension in Pregnancy*, 20(1). doi: 10.1081/PRG-100104165.

Chapman, J. C. *et al.* (2002) ‘The administration of cortisone to female B6A mice during their immune adaptive period causes anovulation and the formation of ovarian cysts’, *American Journal of Reproductive Immunology*, 48(3), pp. 184–189. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.01081.x.

Chapman, J. C. *et al.* (2009) ‘The estrogen-injected female mouse: New insight into the etiology of PCOS’, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7, pp. 1–11. doi: 10.1186/1477-7827-7-47.

Chevenne, D., Trivin, F. and Porquet, D. (1999) ‘Insulin assays and reference values’, *Diabetes and Metabolism*, 25(6), pp. 459–476.

- Dentice, M. and Salvatore, D. (2011) 'Local impact of thyroid hormone inactivation', *Journal of Endocrinology*, 209(3), pp. 273–282. doi: 10.1530/JOE-11-0002.
- Deutzmann, R. (2016) 'Schilddrüsenhormone (Thyroxin und Triiodthyronin)', in Behrends, J. et al. (eds). Georg Thieme Verlag, pp. 337–412. doi: 10.1055/b-004-132217.
- Felberbaum, R. E. et al. (2009) 'Pränatalmedizin und Geburtshilfe', *Facharztprüfung Gynäkologie und Geburtshilfe*, pp. 63–197. doi: 10.1016/b978-343723041-7.10002-6.
- Führer, D. et al. (2014) 'Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Schwangerschaft', *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(42), pp. 2148–2152. doi: 10.1055/s-0034-1387300.
- Gaberšček, S. et al. (2015) 'Thyroid and polycystic ovary syndrome', *European Journal of Endocrinology*, 172(1), pp. R9–R21. doi: 10.1530/EJE-14-0295.
- Gaberšček, S. and Zaletel, K. (2011) 'Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery', *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(5), pp. 697–707. doi: 10.1586/eci.11.42.
- Glinioer, D. (1997) 'The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology', *Endocrine Reviews*, 18(3), pp. 404–433. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300.
- Han, C. et al. (2015) 'High body mass index is an indicator of maternal hypothyroidism, hypothyroxinemia, and thyroid-peroxidase antibody positivity during early pregnancy', *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/351831.
- Hansen, K. A. et al. (1997) 'Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism', *Fertility and Sterility*, 67(1), pp. 169–171. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81876-6.
- Hunger-Battefeld, W. (2012) 'Schilddrüse und schwangerschaft', *Gynäkologische Endokrinologie*, 10(3), pp. 168–175. doi: 10.1007/s10304-012-0487-5.
- IMMULITE 2000 (2009) *Anti-TPO Ab*. Llanberis.
- Janssen, O. E. et al. (2004) 'High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome Onno', *European Journal of Endocrinology*, 150, pp. 363–369. doi: 10.1530/eje.0.1500363.
- Kivity, S. et al. (2011) 'Vitamin D and autoimmune thyroid diseases', *Cellular and Molecular Immunology*, 8(3), pp. 243–247. doi: 10.1038/cmi.2010.73.
- Kollmann, M. et al. (2015) 'Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: Comparison of different diagnostic definitions', *Human Reproduction*, 30(10), pp. 2396–2403. doi: 10.1093/humrep/dev187.

- Kowalczyk, K. *et al.* (2017) 'Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome', pp. 346–360.
- Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019) *Taschenlehrbuch Histologie*. 6th edn. Thime. doi: 10.1055/b-006-163361.
- Lupoli, R. *et al.* (2014) 'Effects of treatment with metformin on TSH levels: A meta-analysis of literature studies', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(1), pp. 143–148. doi: 10.1210/jc.2013-2965.
- Menon, M. and Ramachandran, V. (2017) 'Antithyroid Peroxidase Antibodies in Women with Polycystic Ovary Syndrome', *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. Springer India, 67(1), pp. 61–65. doi: 10.1007/s13224-016-0914-y.
- Metzger, B. E. (2010) 'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy', *Diabetes Care*, 33(3), pp. 676–682. doi: 10.2337/dc09-1848.
- Nazarpour, S. *et al.* (2015) 'Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes', *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 13(7), pp. 387–396.
- Ott, J. *et al.* (2010) 'Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*. Elsevier Ltd, 94(7), pp. 2895–2897. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.063.
- Palomba, S. *et al.* (2010) 'Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: The effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes', *Fertility and Sterility*. Elsevier Ltd, 94(5), pp. 1805–1811. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.043.
- Paschke, R. (2014) 'Endokrines System', in Pape, H.-C. *et al.* (eds). Georg Thieme Verlag, pp. 586–636. doi: 10.1055/b-002-98019.
- Patel, J. *et al.* (2011) 'Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus', *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Ltd, 22(5), pp. 164–170. doi: 10.1016/j.tem.2011.02.002.
- Petríková, J. and Lazúrová, I. (2012) 'Ovarian failure and polycystic ovary syndrome', *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 11(6–7), pp. A471–A478. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.010.
- Pludowski, P. *et al.* (2013) 'Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence', *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 12(10), pp. 976–989. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.

- Qin, J. Z. *et al.* (2013) ‘Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis’, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1). doi: 10.1186/1477-7827-11-56.
- Quintero, O. L. *et al.* (2012) ‘Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity’, *Journal of Autoimmunity*. Elsevier Ltd, 38(2–3), pp. J109–J119. doi: 10.1016/j.jaut.2011.10.003.
- Reif, P. *et al.* (2014) ‘Validation of a point-of-care (POC) lactate testing device for fetal scalp blood sampling during labor: Clinical considerations, practicalities and realities’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(6), pp. 825–833. doi: 10.1515/cclm-2013-0732.
- Reif, P. *et al.* (2015) ‘Practicability of fetal scalp blood sampling during labor using microtubes and a point-of-care (POC) lactate testing device: Difficulty assessment, sampling time and failure rates’, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(8), pp. e195–e197. doi: 10.1515/cclm-2015-0031.
- Rotondi, M. *et al.* (2011) ‘Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome’, *Clinical Endocrinology*, 75(3), pp. 378–381. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04042.x.
- Seror, J. *et al.* (2014) ‘Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy’, *PLoS ONE*, 9(1), pp. 2–6. doi: 10.1371/journal.pone.0084647.
- Szodoray, P. *et al.* (2008) ‘The complex role of vitamin D in autoimmune diseases’, *Scandinavian Journal of Immunology*, 68(3), pp. 261–269. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x.
- Teede, H. *et al.* (2018) ‘International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018’, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, pp. 1–198.
- Thienpont, L. M. *et al.* (2010) ‘Report of the IFCC Working Group for standardization of thyroid function tests; Part 2: Free thyroxine and free triiodothyronine’, *Clinical Chemistry*, 56(6), pp. 912–920. doi: 10.1373/clinchem.2009.140194.
- Thorpe-Beeston, J. G. *et al.* (1991) ‘Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus’, *The New England Journal of Medicine*, 324, pp. 532–536. doi: 10.1056/NEJM199102213240805.
- Tingi, E. *et al.* (2016) ‘Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review’, *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. Elsevier Inc., pp. 37–49. doi: 10.1016/j.jcte.2016.11.001.

Voigt, M. *et al.* (2010) 'Kurzmiteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen TT - Short Communication about Percentile Values of Body Measures of Newborn Babies', *Z Geburtshilfe Neonatol*, 214(01), pp. 24–29. doi: 10.1055/s-0029-1241833.

WHO, UNICEF, I. (2007) 'Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination (Third Edition)', *Geneva: World Health Organization*. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf.

6 Anhang - Übersichtstabellen

Tabelle 13. Gegenüberstellung von mütterlichen und kindlichen Outcomeparametern der nicht-PCOS Kohorte und der PCOS Kohorte.

| | Kategorie | nicht-PCOS | PCOS | Total | p-value |
|--------------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|---------|
| Komplikation Mutter | nein | 183 (51.7%) | 28 (35.4%) | 211 (48.7%) | 0.009 |
| | ja | 171 (48.3%) | 51 (64.6%) | 222 (51.3%) | |
| Geburtsmodus | spontan | 206 (58.2%) | 38 (48.1%) | 244 (56.4%) | 0.105 |
| | nicht spontan | 148 (41.8%) | 41 (51.9%) | 189 (43.6%) | |
| Vorzeitige Wehen | nein | 354 (100%) | 76 (96.2%) | 430 (99.3%) | 0.006 |
| | ja | 0 (0%) | 3 (3.8%) | 3 (0.7%) | |
| Präexistente Hypertonie | nein | 350 (98.9%) | 76 (96.2%) | 426 (98.4%) | 0.118 |
| | ja | 4 (1.1%) | 3 (3.8%) | 7 (1.6%) | |
| SIH | nein | 337 (95.2%) | 71 (89.9%) | 408 (94.2%) | 0.103 |
| | ja | 17 (4.8%) | 8 (10.1%) | 25 (5.8%) | |
| Präeklampsie | nein | 349 (98.6%) | 76 (96.2%) | 425 (98.2%) | 0.164 |
| | ja | 5 (1.4%) | 3 (3.8%) | 8 (1.8%) | |
| GDM | nein | 333 (94.1%) | 67 (84.8%) | 400 (92.4%) | 0.009 |
| | ja | 21 (5.9%) | 12 (15.2%) | 33 (7.6%) | |
| Fruchtwassermenge | normal | 325 (91.8%) | 70 (88.6%) | 395 (91.2%) | 0.500 |
| | Polyhydramnion | 25 (7.1%) | 8 (10.1%) | 33 (7.6%) | |
| | Oligohydramnion | 4 (1.1%) | 1 (1.3%) | 5 (1.2%) | |
| Komplikation Kind | nein | 275 (77.7%) | 62 (78.5%) | 337 (77.8%) | 1.000 |
| | ja | 79 (22.3%) | 17 (21.5%) | 96 (22.2%) | |
| Versorgung Neonatologie | nein | 349 (98.6%) | 78 (98.7%) | 427 (98.6%) | 1.000 |
| | ja | 5 (1.4%) | 1 (1.3%) | 6 (1.4%) | |
| IUGR | nein | 351 (99.2%) | 78 (98.7%) | 429 (99.1%) | 0.555 |
| | ja | 3 (0.8%) | 1 (1.3%) | 4 (0.9%) | |
| Azidose | nein | 344 (97.2%) | 77 (97.5%) | 421 (97.2%) | 1.000 |
| | ja | 10 (2.8%) | 2 (2.5%) | 12 (2.8%) | |
| LGA | nein | 335 (94.6%) | 76 (96.2%) | 411 (94.9%) | 0.779 |
| | ja | 19 (5.4%) | 3 (3.8%) | 22 (5.1%) | |
| SGA | nein | 310 (87.6%) | 70 (88.6%) | 380 (87.8%) | 1.000 |
| | ja | 44 (12.4%) | 9 (11.4%) | 53 (12.2%) | |

Tabelle 14. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit lat. Hypothyreose (erhöhter TSH Wert) und Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion.

| | Kategorie | lat. | Normal | Total | p-value |
|--------------------------------|-----------------|------------|-------------|-------------|---------|
| Hypothyreose | | | | | |
| Komplikation Mutter | nein | 31 (47%) | 152 (48.1%) | 211 (48.7%) | 0.893 |
| | ja | 35 (53%) | 164 (51.9%) | 222 (51.3%) | |
| Geburtsmodus | spontan | 34 (51.5%) | 178 (56.3%) | 244 (56.4%) | 0.498 |
| | nicht spontan | 32 (48.5%) | 138 (43.7%) | 189 (43.6%) | |
| Vorzeitige Wehen | nein | 66 (100%) | 314 (99.4%) | 430 (99.3%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 2 (0.6%) | 3 (0.7%) | |
| Präexistente Hypertonie | nein | 66 (100%) | 309 (97.8%) | 426 (98.4%) | 0.610 |
| | ja | 0 (0%) | 7 (2.2%) | 7 (1.6%) | |
| SIH | nein | 63 (95.5%) | 298 (94.3%) | 408 (94.2%) | 1.000 |
| | ja | 3 (4.5%) | 18 (5.7%) | 25 (5.8%) | |
| Präeklampsie | nein | 66 (100%) | 309 (97.8%) | 425 (98.2%) | 0.610 |
| | ja | 0 (0%) | 7 (2.2%) | 8 (1.8%) | |
| GDM | nein | 63 (95.5%) | 288 (91.1%) | 400 (92.4%) | 0.325 |
| | ja | 3 (4.5%) | 28 (8.9%) | 33 (7.6%) | |
| Fruchtwassermenge | normal | 61 (92.4%) | 288 (91.1%) | 395 (91.2%) | 0.662 |
| | Polyhydramnion | 4 (6.1%) | 25 (7.9%) | 33 (7.6%) | |
| | Oligohydramnion | 1 (1.5%) | 3 (0.9%) | 5 (1.2%) | |
| Komplikation Kind | nein | 47 (71.2%) | 250 (79.1%) | 337 (77.8%) | 0.192 |
| | ja | 19 (28.8%) | 66 (20.9%) | 96 (22.2%) | |
| Versorgung Neonatologie | nein | 63 (95.5%) | 313 (99.1%) | 427 (98.6%) | 0.067 |
| IUGR | nein | 64 (97%) | 315 (99.7%) | 429 (99.1%) | 0.078 |
| | ja | 2 (3%) | 1 (0.3%) | 4 (0.9%) | |
| Azidose | nein | 63 (95.5%) | 308 (97.5%) | 421 (97.2%) | 0.412 |
| | ja | 3 (4.5%) | 8 (2.5%) | 12 (2.8%) | |
| LGA | nein | 62 (93.9%) | 300 (94.9%) | 411 (94.9%) | 0.761 |
| | ja | 4 (6.1%) | 16 (5.1%) | 22 (5.1%) | |
| SGA | nein | 56 (84.8%) | 280 (88.6%) | 380 (87.8%) | 0.407 |
| | ja | 10 (15.2%) | 36 (11.4%) | 53 (12.2%) | |

Tabelle 15. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit erhöhten TPO-Ak Werten und Frauen mit Frauen mit TPO-Ak Werten im Normalbereich.

| | Kategorie | normal | erhöht | Total | p-value |
|--------------------------------------|---------------------|----------------|------------|-------------|---------|
| Komplikation Mutter | nein | 178 (48.2%) | 5 (38.5%) | 211 (48.7%) | 0.579 |
| | ja | 191 (51.8%) | 8 (61.5%) | 222 (51.3%) | |
| Geburtsmodus | spontan | 204 (55.3%) | 8 (61.5%) | 244 (56.4%) | 0.780 |
| | nicht spontan | 165 (44.7%) | 5 (38.5%) | 189 (43.6%) | |
| Vorzeitige Wehen | nein | 367 (99.5%) | 13 (100%) | 430 (99.3%) | 1.000 |
| | ja | 2 (0.5%) | 0 (0%) | 3 (0.7%) | |
| Präexistente Hyperto- nie | nein | 362 (98.1%) | 13 (100%) | 426 (98.4%) | 1.000 |
| | ja | 7 (1.9%) | 0 (0%) | 7 (1.6%) | |
| SIH | nein | 349 (94.6%) | 12 (92.3%) | 408 (94.2%) | 0.526 |
| | ja | 20 (5.4%) | 1 (7.7%) | 25 (5.8%) | |
| Präeklampsie | nein | 363 (98.4%) | 12 (92.3%) | 425 (98.2%) | 0.217 |
| | ja | 6 (1.6%) | 1 (7.7%) | 8 (1.8%) | |
| GDM | nein | 340 (92.1%) | 11 (84.6%) | 400 (92.4%) | 0.285 |
| | ja | 29 (7.9%) | 2 (15.4%) | 33 (7.6%) | |
| Fruchtwassermenge | normal | 338 (91.6%) | 11 (84.6%) | 395 (91.2%) | 0.358 |
| | Polyhydramnion | 27 (7.3%) | 2 (15.4%) | 33 (7.6%) | |
| | Oligohydramnio n | 4 (1.1%) | 0 (0%) | 5 (1.2%) | |
| Komplikation Kind | nein | 288 (78%) | 9 (69.2%) | 337 (77.8%) | 0.497 |
| | ja | 81 (22%) | 4 (30.8%) | 96 (22.2%) | |
| Versorgung Neonatalogie | nein | 364 (98.6%) | 12 (92.3%) | 427 (98.6%) | 0.189 |
| | ja | 5 (1.4%) | 1 (7.7%) | 6 (1.4%) | |
| IUGR | nein | 366 (99.2%) | 13 (100%) | 429 (99.1%) | 1.000 |

| | | | | | |
|----------------|------|----------------|------------|-------------|-------|
| | ja | 3 (0.8%) | 0 (0%) | 4 (0.9%) | |
| Azidose | nein | 358 (97%) | 13 (100%) | 421 (97.2%) | 1.000 |
| | ja | 11 (3%) | 0 (0%) | 12 (2.8%) | |
| LGA | nein | 349 (94.6%) | 13 (100%) | 411 (94.9%) | 1.000 |
| | ja | 20 (5.4%) | 0 (0%) | 22 (5.1%) | |
| SGA | nein | 326 (88.3%) | 10 (76.9%) | 380 (87.8%) | 0.197 |
| | ja | 43 (11.7%) | 3 (23.1%) | 53 (12.2%) | |

Tabelle 16. Vergleich der mütterlichen und neonatalen Outcomeparameter von Frauen mit manifester Hypothyreose (erhöhter TSH + erniedrigter fT4 Wert) und Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion.

| | Kategorie | manif. Hypothyreose. | | Total | p-value |
|--------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------|--------------|----------------|
| | | reose. | normal | | |
| Komplikation Mutter | nein | 4 (50%) | 180 (48%) | 211 (48.7%) | 1.000 |
| | ja | 4 (50%) | 195 (52%) | 222 (51.3%) | |
| Geburtsmodus | spontan | 5 (62.5%) | 208 (55.5%) | 244 (56.4%) | 1.000 |
| | nicht spontan | 3 (37.5%) | 167 (44.5%) | 189 (43.6%) | |
| Vorzeitige Wehen | nein | 8 (100%) | 373 (99.5%) | 430 (99.3%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | |
| Präexistente Hypertonie | nein | 7 (87.5%) | 369 (98.4%) | 426 (98.4%) | 0.138 |
| | ja | 1 (12.5%) | 6 (1.6%) | 7 (1.6%) | |
| SIH | nein | 8 (100%) | 354 (94.4%) | 408 (94.2%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 21 (5.6%) | 25 (5.8%) | |
| Präeklampsie | nein | 7 (87.5%) | 369 (98.4%) | 425 (98.2%) | 0.138 |
| | ja | 1 (12.5%) | 6 (1.6%) | 8 (1.8%) | |
| GDM | nein | 7 (87.5%) | 345 (92%) | 400 (92.4%) | 0.494 |
| | ja | 1 | 30 (8%) | 33 (7.6%) | |

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------------|--------------|-------------|-------------|-------|
| | | (12.5%) | | | |
| Fruchtwassermenge | normal | 8 (100%) | 342 (91.2%) | 395 (91.2%) | 1.000 |
| | Polyhydramnion | 0 (0%) | 29 (7.7%) | 33 (7.6%) | |
| | Oligohydramnio n | 0 (0%) | 4 (1.1%) | 5 (1.2%) | |
| Komplikation Kind | nein | 7 (87.5%) | 291 (77.6%) | 337 (77.8%) | 0.691 |
| | ja | 1 (12.5%) | 84 (22.4%) | 96 (22.2%) | |
| Versorgung Neonatologie | nein | 8 (100%) | 369 (98.4%) | 427 (98.6%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 6 (1.6%) | 6 (1.4%) | |
| IUGR | nein | 8 (100%) | 372 (99.2%) | 429 (99.1%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 3 (0.8%) | 4 (0.9%) | |
| Azidose | nein | 8 (100%) | 364 (97.1%) | 421 (97.2%) | 1.000 |
| | ja | 0 (0%) | 11 (2.9%) | 12 (2.8%) | |
| LGA | nein | 7 (87.5%) | 356 (94.9%) | 411 (94.9%) | 0.352 |
| | ja | 1 (12.5%) | 19 (5.1%) | 22 (5.1%) | |
| SGA | nein | 8 (100%) | 329 (87.7%) | 380 (87.8%) | 0.603 |
| | ja | 0 (0%) | 46 (12.3%) | 53 (12.2%) | |