

Diplomarbeit

**CONNATALE HYPOTHYREOSE
ASPEKTE ZU ÄTIOLOGIE, THERAPIEREGIME
UND OUTCOME**

**Retrospektive Analyse von PatientInnen-
daten der Jahre 2000-
2015 an der Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

eingereicht von

Magdalena Reifeltshammer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer

Univ. Prof. Dr. Martin Borkenstein

Aurolzmünster, November 2016

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.

Aurolzmünster, am 18.11.2016

Magdalena Reifeltshammer eh

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön

an meine Betreuerin Frau Priv.Doz. Dr.med.univ. Elke Fröhlich-Reiterer für Ihre tatkräftige Unterstützung und Ihr unermüdliches Engagement bei der Erstellung meiner Diplomarbeit. Danke für Ihre fachliche Kompetenz, Ihr Auge fürs Detail, Ihre Zuverlässigkeit und Ihre immer freundliche und motivierende Art!

an meinen Zweitbetreuer Univ.Prof. Dr.med.univ. Borkenstein, der mich durch seine große klinische Erfahrung maßgebend unterstützt hat.

an Herrn DGKP Emmerich Kainz, der mir immer gut gelaunt und stets zuvorkommend bei der Datensammlung und Aushändigung der Fragebögen eine sehr große Hilfe war.

an Frau Dipl.-Ing. Dr. Regina Riedl, die mir in statistischen Fragestellungen mit Rat und Tat zur Seite stand.

an Herrn Dr. Manfred Bäck, der mir für die Erstellung des Fragebogens wertvolle Tipps gab.

an Frau Mag. Viktoria Horn BSc für die Übersetzung des Abstracts.

an meine StudienkollegInnen Peter, Alexandra und Karin mit denen ich die kleinen und größeren Hürden des Medizinstudiums meisterte. Danke für eure gute Freundschaft!

an meinen Freund Thomas, der in meiner Studienzeit immer Ruhepol für mich war und mir durch seine humorvolle Art auch in stressigen Zeiten immer wieder ein Lächeln auf die Lippen zauberte. Danke, für dein großes Verständnis, dass du gezeigt hast, wenn das Studium mal wieder sehr viel Zeit in Anspruch nahm.

an meine Oma, die mir vor Prüfungen immer eine mentale Stütze war und die Freude über gelungene Prüfungen mit mir teilte.

an meine Eltern und Geschwister, Johannes und Elisa, die in allen Lebenslagen für mich da sind und in allen Belangen ein offenes Ohr für mich haben. Meine Eltern haben mir mein Traumstudium ermöglicht und haben mich durch guten Zuspruch immer wieder aufs Neue ermutigt - vielen vielen Dank dafür! Danke dass ich stets auf eure Hilfe zählen kann!

Zusammenfassung

Einleitung: Die congenitale Hypothyreose (CH) stellt mit einer Prävalenz von 1:2000 – 1:3000 Lebendgeburten die häufigste angeborene pädiatrische Endokrinopathie dar. Untherapiert führt eine angeborene Hypothyreose zu schwerer psychomotorischer Retardierung mit neurologischen Defiziten sowie zu Kleinwuchs. Aufgrund des hohen Stellenwertes eines frühzeitigen Therapiebeginns und der Schwierigkeit einer rein klinischen Diagnosestellung postnatal, wurde 1980 in den meisten industrialisierten Staaten ein Neugeborenen-Screening eingeführt. Bei Vorliegen eines pathologischen Screeningergebnisses muss innerhalb von 2 Wochen nach der Geburt eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin eingeleitet werden, wodurch schwerwiegende psychomotorische Entwicklungsdefizite und Wachstumsrestriktionen nicht mehr vorkommen sollten.

Methoden: In dieser Diplomarbeit wurde erstmals das Outcome von Kindern mit CH an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz analysiert. PatientInnen-Daten der Jahre 2000-2015 wurden erfasst und hinsichtlich Ätiologie, Therapiebeginn, Dosierung von L-Thyroxin, zusätzlicher Erkrankungen, Größen- und Gewichtsverlauf und psychomotorischer Entwicklung ausgewertet. Insgesamt wurden Daten von 32 Kindern (18 Mädchen, 14 Buben) ab dem Zeitpunkt der Geburt bis einschließlich des 15. Lebensjahres analysiert. Zur Erhebung der psychomotorischen, kognitiven und sozialen Entwicklung wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener ein Fragebogen erstellt und ausgewertet.

Resultate: Die Diagnose CH wurde in den Jahren 2000 bis 2015 bei 32 Kindern im medianen Alter von 9 Tagen durch das Screeninglabor bestätigt, das mediane Alter bei Therapiebeginn betrug 11 Tage. Als Ätiologie lag in 37,5% eine Athyreose, in 31,25% eine Dyshormonogenese, in 21,88% eine transiente Form der Hypothyreose und in 9,38% der Fälle eine Dysplasie oder Ektopie zugrunde. In den ersten 3 Lebensmonaten erhielten PatientInnen mit Dysplasie bzw. Ektopie im Mittel die höchste Dosis an L-Thyroxin ($>10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$), jene mit Athyreose und Dyshormonogenese wurden mit einer mittleren L-T4-Dosis von $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ antherapiert. Bei transienter Hypothyreose wurde eine Therapie mit einer deutliche niedrigeren L-Thyroxindosis eingeleitet ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). Körpergröße und Körpergewicht der StudienteilnehmerInnen unterschieden sich im Verlauf nicht wesentlich von den Referenzwerten gesunder Gleichaltriger. Auch hinsichtlich Kognition und Psychomotorik konnte mittels Fragebogen bei der überwiegenden Anzahl an Kindern mit

CH ein sehr positives Outcome verzeichnet werden. Subtile Defizite ließen sich in den Bereichen Grobmotorik, Lesen, Satzbildung, Mathematik bzw. Aufmerksamkeit und Verhalten feststellen.

Fazit: Die Therapie der CH wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz innerhalb des in den Guidelines der European Society for Paediatric Endocrinology empfohlenen Zeitraums von 2 Wochen eingeleitet. Lediglich die initiale Dosierung der Schilddrüsenmedikation liegt gering unterhalb der empfohlenen Dosis. Durch regelmäßige ambulante Kontrollen wurde eine optimales Follow-up gewährleistet. Somit konnte bei guter PatientInnencompliance eine sehr zufriedenstellende somatische und neurokognitive Entwicklung erzielt werden.

Abstract

Introduction: With a prevalence of 1:2,000 to 1:3,000 live births, congenital hypothyroidism (CH) is the most common congenital endocrine disorder in pediatric patients. Untreated, congenital hypothyroidism causes severe psychomotoric retardation, neurological deficits and short stature. Since it is essential to initiate the treatment as early as possible and difficult to make a postnatal diagnosis based exclusively on medical signs, most developed countries implemented the newborn screening program in 1980. If hypothyroidism is detected by screening, the replacement treatment with L-thyroxine needs to be initiated within 2 weeks after birth to prevent severe deficits in psychomotoric development and growth.

Method: In this thesis, the outcome of children with CH at the Division of Endocrinology and Diabetes of the Department of Pediatric Medicine at the Medical University of Graz was evaluated for the first time. Patient data from the years 2000 to 2015 were collected and analyzed regarding etiology, initiation of treatment, dosage of L-thyroxine, additional disorders, height and weight gain and psychomotoric development. In total, data from 32 children (18 female, 14 male), age ranging from newborn up to the age of 15 years, were included in the descriptive statistical analysis. To collect data on the children's psychomotoric, cognitive and social development, a questionnaire in the style of G. Deegener's anamnestic questionnaire for parents, "Anamnestischer Elternfragebogen" (AEF), was developed, administered and analyzed.

Results: In the years 2000 to 2015, the diagnosis CH was confirmed in 32 cases by the screening laboratory at the median age of 9 days and the treatment was initiated at the median age of 11 days. The most common cause of CH was athyreosis (37,5% of all cases), Dyshormonogenesis was diagnosed in 31,3%. 21,9% had transient TSH-elevation and in 9,4% CH was associated with dysplastic or ectopic gland. During the first three months of life, patients with thyroid dysplasia or ectopy received the highest dosage of L-thyroxine on average ($>10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). CH patients with athyreosis and dyshormonogenesis were treated with a mean dosage of $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ L-thyroxine, while patients with transient hypothyroidism received a significantly lower dosage ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). The height and weight gain of the study participants did not differ significantly from the reference values of healthy children of the same age. Moreover, the questionnaire revealed that most of the children with CH had a very positive outcome regarding cognitive and psychomotoric development. Subtle deficits were found in the areas of gross motor skills, reading, sentence formation, mathematics, as well as attention and behavior.

Conclusion: At the Department of Pediatric Medicine at the Medical University of Graz, the treatment of CH was initiated within two weeks after birth, in accordance with the recommended guidelines by the European Society for Paediatric Endocrinology. Only the initial dosage of the thyroid medication is slightly lower than the recommended one. The outpatient monitoring on a regular basis ensured optimal follow-up; thus very satisfactory somatic and neurocognitive development providing good patient compliance was obtained.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Schilddrüse.....	2
1.2 Synthese von Schilddrüsenhormonen beim Fetus, Neugeborenen und Frühgeborenen	3
1.3 Definitionen und Klassifikationen von Schilddrüsenerkrankungen.....	6
1.3.1 Hypothyreose.....	6
1.3.2 Transiente neonatale Hypothyreose.....	7
1.3.3 Hypothyroxinämie	8
1.4 Connatale Hypothyreose.....	9
1.4.1 Epidemiologie.....	9
1.4.2 Ätiologie/Pathogenese	10
1.4.2.1 Dysgenese	12
1.4.2.1.1 Dysgenese und nicht-syndromale connatale Hypothyreose	13
1.4.2.1.2 Dysgenese und syndromale connatale Hypothyreose.....	13
1.4.2.2 Dyshormonogenese	15
1.4.3 Klinische Symptomatik	15
1.4.4 Extrathyroidale connatale Malformationen.....	16
1.4.5 Comorbiditäten	20
1.4.6 Diagnostik.....	25
1.4.6.1 Neugeborenenenscreening	25
1.4.6.1.1 Screening Strategien	26
1.4.6.1.2 Laborchemische Evaluierung und biochemische Kriterien zur Therapieeinleitung	29
1.4.6.2 Bildgebende Diagnostik	31
1.4.6.2.1 Sonographie	31
1.4.6.2.2 Szintigraphie	33
1.4.6.2.3 Szintigraphie und Sonographie kombiniert	35
1.4.6.3 Therapeutisches Management.....	36
1.4.6.3.1 Therapieempfehlungen	36

1.4.6.3.2	Klinisches Monitoring	39
1.4.6.4	Outcome	40
1.4.6.4.1	Neurokognition, Psychomotorik und Verhalten	40
1.4.6.4.2	Wachstum, Pubertät und Fertilität	42
1.4.6.4.3	BMI und Knochenmetabolismus	43
1.4.6.4.4	Prognostische Faktoren	44
2	Material und Methoden	46
2.1	Zielsetzung	46
2.2	PatientInnenkollektiv	46
2.3	Datenschutz	47
2.4	Erhobene Parameter	47
2.5	Statistische Auswertung	49
2.6	Fragebogen	50
3	Ergebnisse – Resultate	51
3.1	Allgemein deskriptive statistische Parameter	51
3.2	Ätiologie	54
3.3	Zusätzliche Fehlbildungen	56
3.4	Therapie und Verlauf	57
3.4.1	Zeitpunkt der Diagnosebestätigung und des Therapiebeginns	57
3.4.2	Dosierung von L-Thyroxin	59
3.5	Somatische Entwicklung	60
3.6	Fragebogen	68
3.6.1	Allgemeines	68
3.6.2	Geburt und erstes Lebensjahr	69
3.6.3	Frühkindliche Entwicklung	69
3.6.4	Temperament und Verhalten des Kindes in den ersten drei bis vier Lebensjahren	69
3.6.5	Kindergarten	70
3.6.6	Schule	70
3.6.7	Freizeit	70
3.6.8	Verhältnis zu Gleichaltrigen	70
3.6.9	Verhaltens- und Persönlichkeitseinstufung des Kindes in den letzten 6 Monaten (alle Alterskategorien)	71
3.6.10	Aktuelle Beschwerden oder Beschwerden in der Vergangenheit	71
4	Diskussion	72
5	Literaturverzeichnis	81
	Anhang – Fragebogen und Eltern- bzw. PatientInneninformation	90

Glossar und Abkürzungen

CH	connatale Hypothyreose
ZNS	Zentralnervensystem
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSHR	TSH-Rezeptor
TT4	gesamtes Thyroxin
FT4	freies Thyroxin
T3	Triiodthyronin
rT3	reverse Triiodthyronin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
Tg	Thyreoglobulin
DI	Deiodinase
TFT	venöser thyroider Funktionstest
L-T4	Levothyroxin
IGSF1	Immunoglobulin superfamily member 1
NIS	Natrium-Jod-Symporter
PDS	Pendred Syndrom
ASD	Atriumseptumdefekt
TTF1	thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
TTF2	thyroidaler Transkriptionsfaktor 2
PAX-8	Paired-Box-Protein 8 (Transkriptionsfaktor)
LBW	low birth weight (Geburtsgewicht <2500g)
VLBW	very low birth weight (Geburtsgewicht <1500g)
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
NICU	Neonatal Intensiv Care Unit
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
MBq	Megabequerel
^{123}I	^{123}I od
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ chnetium Perchnetat
L-T4	Levothyroxin
BMI	Body-Mass-Index
Std.-Abw.	Standardabweichung
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (= und andere)
SDS	Standard-Deviation-Score

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Follikelzelle (12).....	3
Abbildung 2: Verteilung der Hauptkategorien connataler Malformationen bei Kindern mit connataler Hypothyreose (adaptiert nach (17))	18
Abbildung 3: Prozentuelle Häufigkeit des Geschlechts	51
Abbildung 4: Boxplot des Geburtsgewichts.....	53
Abbildung 5: Boxplot der Geburtslänge.....	53
Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der 4 ätiologischen Subgruppen	54
Abbildung 7: Prozentuelle Verteilung der Fehlbildungen.....	56
Abbildung 8: Boxplot Alter zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor	57
Abbildung 9: Boxplot Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns	58
Abbildung 10: Verlaufsdarstellung der L-Thyroxindosis getrennt nach Ätiologie.....	59
Abbildung 11: Mittelwerte der Größen-SDS aller StudienteilnehmerInnen im zeitlichen Verlauf.....	60
Abbildung 12: Mittelwerte der Gewicht-SDS aller StudienteilnehmerInnen im zeitlichen Verlauf.....	61
Abbildung 13: Mittelwert bTSH des Patienten 1 im zeitlichen Verlauf	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen connataler Hypothyreose klassifiziert nach Lokalisation (primär oder zentral), Typ (syndromal und oder nicht-syndromal) und Dauer (permanent oder transient) (adaptiert nach (7))	11
Tabelle 2: Geschlecht und Alter der StudienteilnehmerInnen.....	51
Tabelle 3: Geburtsgewicht und Geburtslänge	52
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der 4 ätiologischen Subgruppen	54
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der zusätzlichen Fehlbildungen	56
Tabelle 6: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor und des Therapiebeginns.....	57
Tabelle 7: Altersverteilung der TeilnehmerInnen an der Fragebogenerhebung.....	68

1 Einleitung

Die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) zählen zu den lipophilen Hormonen und entfalten ihre Wirkung auf zellulärer Ebene durch Bindung an ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren. (1,2) Verschiedenste Vorgänge im menschlichen Organismus stehen unter dem Einfluss thyroïdaler Hormone. Neben der Regulation zahlreicher Stoffwechselprozesse (Lipid-, Protein und-Kohlenhydratmetabolismus, Thermogenese, Verstärkung der Katecholaminwirkung, etc.) kommt den Schilddrüsenhormonen Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) vor allem im Kindes- und Jugendalter eine entscheidende Rolle in der Regulation des somatischen Wachstums und in Entwicklung und Differenzierung des zentralen Nervensystems zu. (3,4) Insbesondere die späte Phase der neuronalen Entwicklung, in der die Neurogenese, Myelinisierung, Synaptogenese und Proliferation von Dendriten erfolgt, ist auf eine ausreichende Zufuhr thyroïdaler Hormone angewiesen. (5) Ein Fehlen von Schilddrüsenhormonen während dieser sensiblen Entwicklungsperiode des ZNS, die sich ungefähr vom dritten Trimester der Schwangerschaft bis zum dritten Lebensmonat des Säuglings erstreckt, führt neben Wachstumsrestriktion zu schwerwiegenden irreversiblen neurologischen Defiziten und mentaler Retardierung. (1,2) Je nach Zeitpunkt der eintretenden Hypothyreose resultieren dabei spezifische neuropsychologische Defizite. Ein verzögerter Therapiebeginn bei connataler Hypothyreose ist demnach mit visuomotorischen und sprachlichen Defiziten assoziiert und je länger die Zeitspanne bis zur Normalisierung der Schilddrüsenhormonlevels umso schwerwiegender sind Funktionen wie Sprache, Feinmotorik, auditive Verarbeitung und Differenzierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis beeinträchtigt. (6)

Aufgrund des hohen Stellenwertes eines frühzeitigen Therapiebeginns und der Schwierigkeit einer rein klinischen Diagnosestellung postnatal wurde 1980 in den meisten industrialisierten Staaten ein Neugeborenencreening eingeführt. (7) Bei Vorliegen eines pathologischen Screeningergebnisses kann spätestens innerhalb 2 Wochen nach der Geburt eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin eingeleitet werden, wodurch schwerwiegende psychomotorische Entwicklungsdefizite und Wachstumsrestriktionen bei gescreenten Kindern mit connataler Hypothyreose nicht mehr vorkommen sollten. (7,8) Die Tatsache, dass durch eine frühestmöglich einsetzende Therapie sogar eine nahezu normale kognitive und physische Entwicklung erzielt werden kann, unterstreicht die hohe Bedeutung des Neugeborenencreenings zusätzlich. (9-11)

1.1 Entwicklung der Schilddrüse

Die menschliche Schilddrüse entwickelt sich als Derivat des endodermalen Pharynx in der 4. Gestationswoche und tritt somit während der embryonalen Entwicklung als erstes Drüsengewebe in Erscheinung. (3,12) Die Thyroidea stellt ein Fusionsprodukt zweier Strukturen des primitiven Pharynx dar. Die mediane Anlage, die eine Vorstufe der Thyroxin-(T4) bildenden follikulären Zellen darstellt, entwickelt sich zwischen dem 1. und 2. Bronchialbogen als zweizipfeliges Divertikel im Mundboden und steigt unter Bildung eines engen Kanals, dem Ductus Thyreoglossus (Schilddrüsen-Zungen-Gangs) am Zungenbein und an den Kehlkopfknorpeln vorbei nach kaudal ab. (3,12-15) Der Ductus thyreoglossus bildet sich normalerweise zurück, verschließt er sich jedoch nicht vollständig, so entsteht eine mediane Halszyste. (3,15) Im kaudalen Anteil des Ganges entstehen aus dem vierten bzw. fünften Schlundbogen zeitgleich zwei bilaterale Aussackungen (ultimobranchialer Körper). Aus diesen lateralen Schilddrüsenanlagen gehen vor allem die Calcitonin-produzierenden parafollikulären C-Zellen hervor, ein kleiner Anteil dieser Zellmassen erfährt aber auch eine Differenzierung in follikuläre Zellen. (12) Im Embryonalalter von 7 Wochen hat die Schilddrüse ihre definitive Lage vor der Trachea erreicht und durch ein Verschmelzen der medianen und lateralen Anlage ihre charakteristische zwei-lappige Form angenommen. (12,13,15) Beim 70 Tage alten Fetus ist bereits eine Jodaufnahme, Thyreoglobulin (Tg), Thyreoperoxidase (TPG) sowie die Expression des TSH-Rezeptors nachweisbar. (13)

Eine abnorme Schilddrüsenlokalisation im Bereich des Zungengrundes (Schilddrüsenektomie), welche als mögliche Ursache der connatalen Hypothyreose gilt, kann durch diesen embryonalen Deszensus der Schilddrüse erklärt werden.

Der charakteristische thyroideale Phänotyp aber auch Wachstum und Migration der Schilddrüse wird durch die zeitlich und örtlich koordinierte Expression der Transkriptionsfaktoren TTF-1, TTF-2 und PAX-8 reguliert. (13,14) Dass Defekte in diesen Genen Störungen in der Schilddrüsenorganogenese zur Folge haben, konnte im Tierexperiment bei „Knock-out-Mäusen“ nachgewiesen werden. Auch beim Menschen mit connataler Hypothyreose ließen sich bei zugrundeliegender Schilddrüsendysgenese Mutationen in den Genen dieser thyroidalen Transkriptionsfaktoren (TTF-1, TTF-2, PAX-8) identifizieren. (13) Nicht selten sind diese Mutationen auch mit extrathyroidale Malformationen vergesellschaftet. (12) Nähere Ausführungen diesbezüglich folgen unter „1.2.2.2 Dysgenese“.

1.2 Synthese von Schilddrüsenhormonen beim Fetus, Neugeborenen und Frühgeborenen

Schilddrüsenhormonsynthese

In Abbildung 1 sind die Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese gezeigt.

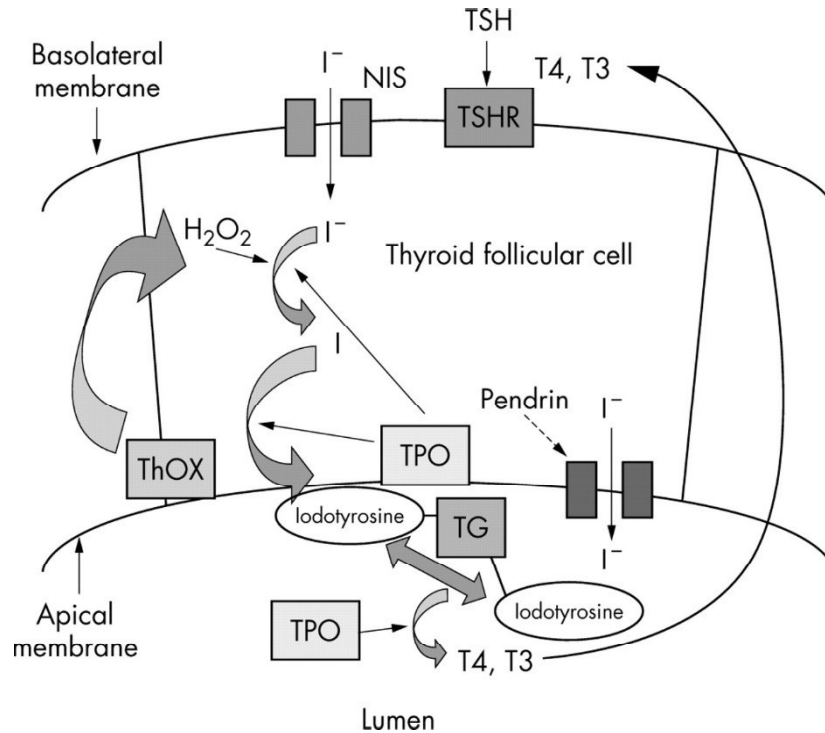


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Follikelzelle (12)

Nach Bindung von TSH an den TSH-Rezeptor (TSHR) stimuliert dieser den Natrium-Iodid-Symporter (NIS,) der Iodid basolateral in die Zelle aufnimmt. Daraufhin wird Iodid, um an Thyrosinresten des Thyroglobulins (TG) binden zu können, oxidiert, wobei die NADPH-Oxidase (ThOX) das dazu benötigte H_2O_2 zur Verfügung stellt. Aus den im Rahmen der Iodid-Organifizierung gebildeten hormonell inaktiven Iodotyrosin-Residuen (Monoiodid- und Diiodotyrosinderivate) entsteht nun proteingebundenes T3 bzw. T4, die Thyreoperoxidase (TPO) überträgt dabei iodierete aromatische Ringe auf Diiodotyrosinderivate. Auch die Reaktionsschritte der Oxidation und Organifizierung werden von der TPO katalysiert. Die exakte Funktion von Pendrin, einem Chlorid-Iodid-Transporter, in der Schilddrüsenhormon-Synthese ist bislang noch ungeklärt, eine Transportfunktion für Iodid ins Follikellumen wird allerdings vermutet. Defekte in einem dieser Schritte führen zu Dysmorphonogenese, was sich klinisch als *connatale Hypothyreose* mit *Struma* äußert. (12)

Schilddrüsenmetabolismus des Fetus

Bis zur 18.-20. Schwangerschaftswoche produziert die fetale Schilddrüse nur sehr geringe Mengen an Schilddrüsenhormonen, sodass der Fetus im ersten Trimester weitgehend auf den Transfer mütterlicher Schilddrüsenhormone durch die Plazenta angewiesen ist. (3,13) - dies lässt sich folgendermaßen erklären: Während T4 ein Prohormon darstellt und direkt von der Schilddrüse gebildet wird, entstammen die Serumkonzentrationen des biologisch aktiven T3 vorwiegend der Dejodierung von T4 in peripheren Geweben. Die Konversion vom Prohormon T4 in das biologisch aktive T3 erfolgt durch die Dejodinasen Typ 1 und Typ 2 (DI Typ 1 bzw. DI Typ 2). (13) Die Aktivität der Dejodinase Typ 1 ist während der Fetalperiode allerdings sehr gering. Im Gegensatz dazu wird die Dejodinase Typ 3 (DI Typ 3), welche die Umwandlung von T4 in den inaktiven Metaboliten Reverse-Trijodthyronin (rT3) katalysiert, vorwiegend im fetalen Gewebe und der Plazenta exprimiert, sodass im Fetus die Aktivität der inaktivierenden Dejodinase überwiegt. Aus diesem Grund ist der fetale Schilddrüsenmetabolismus durch niedrige Plasmaspiegel an T3 und hohe Konzentrationen an inaktivem rT3 gekennzeichnet. (3,13,14) Die Plazenta weist eine limitierte Permeabilität für Schilddrüsenhormone auf, wobei diese plazentare Barriere ebenfalls in der Aktivität der DI Typ 3 begründet liegt. (13) Dennoch erreichen im ersten Trimenon eine signifikante Menge aktiver Schilddrüsenhormone den Feten. (3,13) Bei hypothyreoter Stoffwechsellage des ungeborenen Kindes wird der transplacentare Transfer mütterlicher Schilddrüsenhormone gesteigert. (14) DI Typ 2, die unter anderem im Gehirn exprimiert wird ist im Gegenteil zur DI Typ 1 in der Mitte der Schwangerschaft nachweisbar und gewährleistet so bei geringen fetalen Plasma-T3-Spiegeln dennoch eine adäquate Versorgung des Gehirns mit aktiven Schilddrüsenhormonen. (13,14)

Unter Normalbedingungen erfolgt die Entwicklung des fetalen hypothalamisch-hypophysär-thyroidalen Regelkreises unabhängig vom mütterlichen Organismus. (13,14) Der TSH-Wert im fetalen Serum liegt in der 12. Gestationswoche zwischen 3 und 4 mU/L, beginnt anschließend ab der 18. Gestationswoche anzusteigen und erreicht schließlich zum Zeitpunkt der Geburt einen Spiegel von ca. 10 mU/L. Damit einhergehend erfolgt ein paralleler Anstieg der thyroidalen Iodaufnahme des Fetus und eine progressive Zunahme der Serumkonzentrationen von TT4 und FT4. Die Serumkonzentrationen des Thyroxinbindenden Globulins (TBG) nimmt während der Schwangerschaft ebenfalls zu. Die Ursache hierfür liegt in einer gesteigerten hepatischen Produktion von TBG aufgrund der Einwirkung von plazentarem Östrogen auf die fetale Leber. (14) Zum Zeitpunkt der

Entbindung liegt die Konzentration von T3 im Nabelschnurblut physiologischerweise bei 50-60 ng/dl. (13,14)

Schilddrüsenmetabolismus des Neugeborenen

Die Geburt bringt maßgebliche Veränderungen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel mit sich. Innerhalb 30 Minuten nach der Geburt erfolgt ein abrupter Anstieg des Serum-TSH-Spiegels, wobei Konzentrationen von 60-70 mU/L erreicht werden können. (13,14) Dies zieht eine ausgeprägte Stimulation der Schilddrüse nach sich und bedingt so innerhalb von 24 Stunden einen 50%-igen Anstieg des T4-Spiegels im Serum und einen 3 bis 4-fachen Zunahme der T3-Serumkonzentration. (14) TSH bleibt in den ersten 2 Lebenstagen mit Werten bis zu 20 mU/L erhöht, anschließend beginnt das TSH langsam abzusinken und erreicht um die erste Lebenswoche den, für das Säuglingsalter typischen, Referenzbereich von 1-8 mU/L. (11,13) Die T3- und T4-Spiegel bleiben hingegen bis zu 7 Tagen erhöht und erreichen schließlich ab dem 14. Lebenstag Konzentrationen, die den altersspezifischen Referenzwerten von Säuglingen entsprechen. (3) In den ersten beiden Lebenswochen erreicht das FT4 Werte bis zu 68 pmol/L, im weiteren Verlauf sinkt es allerdings auf 12-30 pmol/L ab. (7) In Tierexperimenten wurde deutlich, dass der exzessive TSH-Anstieg nach der Geburt als Reaktion auf die extrauterine Hypothermie erfolgt und somit als Kälteadaptation anzusehen ist. (14) Der deutliche postnatale T3 Anstieg wird zum einen durch die TSH-Stimulierung verursacht. Dass die Wirksamkeit der aktivierenden DI Typ 1 beim Neugeborenen zunimmt und die inaktivierende Dejodinase in der Plazenta postpartal nicht mehr zum Tragen kommt trägt aber zusätzlich zur postnatalen Zunahme der T3-Konzentration bei. (14)

Schilddrüsenmetabolismus des Frühgeborenen

Die Schilddrüsenfunktion des Frühgeborenen ist praktisch mit jener in utero zu vergleichen und entspricht demnach der, je nach Gestationsalter unterschiedlich ausgeprägten, Unreife des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises. (14) Frühgeborenen zeigen demnach, insbesondere vor der 34. Gestationswoche, die Charakteristika des fetalen Schilddrüsenmetabolismus mit niedrigen T3- und T4-Konzentrationen im Plasma und erhöhten rT3-Werten. (3) Analog zu Reifgeborenen ist auch bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Entbindung ein plötzlicher Anstieg von T4 und TSH nachweisbar, der allerdings bei verfrühtem Geburtstermin weniger ausgeprägt ist. (14) In den ersten beiden Wochen nach der Geburt sinkt die T4-Konzentration schließlich drastisch, wobei dies vor

allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ spricht bei „very low birth weight infants“ (VLBW; äquivalent zu einem Gestationsalter von < 30 Gestationswochen) zu verzeichnen ist. Das Serum-T4 kann dabei fallweise sogar unter der Nachweisgrenze liegen und in den meisten Fällen ist das totale T4 (TT4) deutlicher reduziert als das freie T4 (FT4). (14) Letzteres ist die Konsequenz einer abnormalen Protein-Bindungskapazität und/oder eines dezimierten TBG bei unreifer Leberfunktion des Frühgeborenen. Des Weiteren bleiben die Serum T3-Werte bei Frühgeburtlichkeit für einen längeren Zeitraum erniedrigt, was durch die Unreife des Typ-1-Dejodinasystems erklärbar ist. (14) Hinsichtlich TSH sind bei Frühgeborenen gelegentlich transient erhöhte TSH-Konzentrationen feststellbar. Der Befund einer TSH-Konzentration von über 40 mU/L ergibt sich umso häufiger, je ausgeprägter die Unreife des Frühgeborenen ist. Den Ergebnissen einer Studie zufolge, liegt die Prävalenz einer TSH-Konzentration $> 40\text{ mU/L}$ bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$ (VLBW) 8-fach und bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2500g (LBW = low birth weight) 2-fach höher als bei Reifgeborenen. (14)

Eine reduzierte Speicherfähigkeit von Iodid ist ein weiteres Kennzeichen der Schilddrüsenfunktion des Frühgeborenen. Zusätzlich bedürfen Frühgeborene häufig einer medikamentösen Therapie. Da bei Frühgeborenen die Adaptationsfähigkeit der unreifen Schilddrüse auf exogene Iodzufuhr eingeschränkt ist und in diversen Antiseptika hohe Mengen an Iod enthalten sind, zieht der Gebrauch dieser Medika nicht selten zusätzlich eine Suppression der Schilddrüsenfunktion nach sich. (14)

1.3 Definitionen und Klassifikationen von Schilddrüsenerkrankungen

1.3.1 Hypothyreose

Unter dem Begriff der Hypothyreose versteht man eine Stoffwechsellage, bei der die Schilddrüse nicht in der Lage ist, den Bedarf an Schilddrüsenhormonen suffizient zu decken. (4,16) Eine Klassifikation kann nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen werden:

- **Lokalisation der Schädigung:** Ist die Schilddrüse selbst betroffen, spricht man von einer *primären* Form der Hypothyreose, bei einem Defekt auf Ebene der Hypophyse von einer *sekundären* Hypothyreose. Lässt sich eine Dysfunktion des Hypothalamus nachweisen, so liegt eine *tertiäre* Hypothyreose vor. (3) Die primäre connatale Hypothyreose mit hohen TSH Werten und zugrundeliegender

abnormaler Schilddrüsenentwicklung oder Hormonsynthesestörung stellt die häufigste Form dar. (8) Eine sekundäre Hypothyreose, bedingt durch inaktivierende Mutationen in der TSH β -Subunit, im TRH Rezeptor oder im IGSF1 (Immunoglobulin superfamily member 1) und nachfolgenden isolierten TSH Defiziten bzw. ein mit anderen hypophysären Hormonmangelzuständen assoziierter erniedrigter TSH-Spiegel sind deutlich seltener. (8)

- **Zeitpunkt der Manifestation: *pränatal (connatal)* versus *postnatal (erworben)*** (3)
- **latent (=subklinisch) / klinisch manifest:** Können altersentsprechende FT4 Konzentrationen aufrechterhalten werden, liegt eine *latente (=subklinische)*, ist FT4 erniedrigt, liegt eine *klinisch manifeste* Variante vor. Der Referenzbereich für das gesamte T4 (TT4) und freie T4 (FT4) variiert je nach Labor. Die Referenzwerte für das TT4 reicht vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter von 80 bis 160 nmol/L und die Laborwerte für das freie T4 (FT4) liegen zwischen 9 und 26 pmol/L. (7)
- **Schweregrad:** Hinsichtlich des Schweregrades ist einerseits eine rein klinische Abschätzung anhand der Symptome möglich. Andererseits erlauben nach Angabe der Guidelines der „European Society for Paediatric Endocrinology“ die FT4 Konzentrationen im Serum eine biochemische Gliederung in eine *schwere* (Serum FT4 <5 pmol/L), *moderate* (Serum FT4 von 5 bis <10 pmol/L) und *milde* Form (Serum FT4 von 10 bis 15 pmol/L) des Krankheitsbildes. (8) Des Weiteren ist die zugrundeliegende Ätiologie bezüglich des Schweregrades wegweisend. Eine adäquate Bildgebung wie Ultraschall oder Szintigraphie bietet hierbei Hilfestellung um eine schwere primäre connatale Hypothyreose im Falle fehlender oder massiv hypoplastischer Schilddrüse oder einen kompletten Organifikationsdefekt mit Struma identifizieren zu können. (8)
Demnach ist nur in Zusammenschau von Klinik, physikalischem Status, initialem venösen Hormonstatus und Bildgebung eine pragmatische Einschätzung des Schweregrades möglich. (8)

1.3.2 Transiente neonatale Hypothyreose

Eine transiente angeborene Hypothyreose liegt bei rund 25% der durch Screening erfassten Neugeborenen vor. (3) Es handelt sich hierbei um eine transiente TSH Erhöhung mit oder ohne erniedrigten FT4 (oder TT4), wobei es in der Regel nach 1-2 Wochen ohne Therapie zu einer Normalisierung der Schilddrüsenparameter im venösen Blut kommt. (3,8,13)

Als Ursachen für eine transiente connatale Hypothyreose können Frühgeburtlichkeit, Iodmangel, Iodüberschuss durch Gebrauch von Antiseptika, perinataler Stress (Asphyxie, Sepsis etc.), Down Syndrom, transplazentarer Transfer mütterlicher Antikörper sowie mütterliche Medikamenteneinnahme zugrunde liegen. (3,17). Als seltene Ursache konnte ein Zusammenhang mit einem genetischen Defekt im Sinne einer DUOX2 Mutation gezeigt werden. (17)

Bei geringfügiger TSH Erhöhung < 20 mU/L und normalem FT4 (oder TT4) ist Observanz ausreichend. (3) Ist eine TSH Erhöhung allerdings für mehr als drei Wochen persistent, kann in Absprache mit der Familie entweder eine sofortige Substitution mit Levothyroxin (L-T4) initiiert und zu einem späteren Zeitpunkt unter abgesetzter Therapie reevaluiert werden oder aber ohne eine Therapie einzuleiten, eine neuerliche Bestimmung des Schilddrüsenhormonstatus nach 2 Wochen erfolgen. (8)

1.3.3 Hypothyroxinämie

Unter Hypothyroxinämie versteht man das Vorliegen erniedrigter FT4-Werte bei „normalem“ Plasma TSH. Am häufigsten tritt eine Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen auf (bei 50% der Babys mit Geburt vor der 30. Gestationswoche), wobei diese dann vor allem im Rahmen akuter Erkrankungen, wie bei einem Respiratory Distress Syndrom deutlich wird. (3,14) Als weitere Ursachen können nicht-thyroidale Störungen im späteren Leben wie beispielsweise Malnutrition, Trauma oder bestimmte Medikamente zugrunde liegen. (3)

Häufig ist hierbei insbesondere ein Mangel an totalem T4 (TT4) mit fehlendem postnatalen Anstieg nachweisbar, freies T4 (FT4) hingegen ist weniger erniedrigt. Zusätzlich zu einer Unreife des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises, die sich in Relation zu den T4-Konzentrationen als inadäquat niedriger TSH-Serumspiegel manifestiert, besteht bei Frühgeborenen mit einer Inzidenz von 1:5000 bis 1:12 000 ein Defizit an Thyroxinbindenden Globulin (TBG). Letzteres ist auf eine unreife Leberfunktion sowie Unterernährung zurückzuführen. (14)

Die Tatsache, dass Frühgeborene, die an Hypothyroxinämie leiden hinsichtlich Mortalität und neurologischer Entwicklung ein schlechteres Outcome zeigten, veranlasste zu einer Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie. Allerdings erwies sich die T4 Applikation als ineffektiv, FT4 und T4 Spiegel stiegen zwar an, T3 blieb allerdings dennoch erniedrigt, weshalb man eine Konversion von T4 in rT3 vermutete. Studien zufolge besteht bislang

noch unzureichend Evidenz für den Einsatz von Schilddrüsenhormonen bei Frühgeborenen. (3)

1.4 Connatale Hypothyreose

1.4.1 Epidemiologie

Die connatale Hypothyreose stellt mit einer Prävalenz von 1:2000 – 1:3000 Lebendgeburten die häufigste pädiatrische Endokrinopathie dar. (7,8) Die Prävalenzwerte der primären connatalen Hypothyreose lagen vor Einführung des Neugeborenen Screenings bei 1 pro 6000 Geburten, in gescreenten Populationen war ein Prävalenzanstieg auf 1 pro 3000-4000 Geburten zu verzeichnen. (7) Auch in einigen Aufzeichnungen aus den USA wurde von einer Inzidenzzunahme während der Jahre 1987-2002 berichtet. (11,18) Eine alleinige Ursache konnte nicht festgemacht werden, einige Faktoren, die eine derartige Inzidenzzunahme erklären könnten wurden allerdings näher analysiert: Es ließ sich eine höhere Inzidenz in der spanischen und asiatischen Bevölkerung nachweisen und eben diese ethnischen Gruppen erfuhren auch eine Zunahme der Geburtenrate. Zusätzlich wurde von einer Inzidenzzunahme bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht und Kindern von jüngeren Müttern berichtet, allerdings nahm die Gesamtzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g bzw. mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2500 g in der beobachteten Zeitspanne gleichermaßen zu. (11) Änderungen in den TSH-Grenzwerten des Neugeborenscreenings beeinflussen ebenfalls die Detektionsrate. Ein Herabsetzen der TSH-Grenzwerte von 15 auf 5 mU/L bzw. von 12 auf 10 mU/L wie es beispielsweise in Canada bzw. in Italien praktiziert wurde um zusätzlich milde und transiente Formen der Hypothyreose zu detektieren, kann somit als weitere mögliche Begründung für die Inzidenzzunahme gesehen werden. (8,11,18) Deladoëy zufolge wäre die globale Inzidenz und die Inzidenz aller ätiologischen Subgruppen über einen Zeitraum von 20 Jahren konstant geblieben, wäre der TSH Grenzwert innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht verändert worden. (18) Es besteht eine 2-fach höhere Inzidenz bei Mädchen. Kinder mit Trisomie 21 weisen ebenfalls ein höheres Risiko für eine CH auf. (9)

1.4.2 Ätiologie/Pathogenese

Ätiologisch liegt der connatalen Hypothyreose in der Mehrzahl der Fälle (85%) eine thyroideale Dysgenese zugrunde. Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe von Störungen während der thyroidalen Organogenese, die ein gänzlichliches Fehlen im Sinne einer Agenesie bzw. Athyreose (35-40% der Fälle), eine hypoplastische (5% der Fälle) oder eine ektope Schilddrüse (30-45% der Fälle) in abnormer Lokalisation bedingen. In 15% der Fälle ist ein Defekt in der Biosynthese thyroidaler Hormone, eine Dyshormonogenese mit Struma ursächlich. (12,19-22)

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die möglichen Ursachen, die einer connatalen Hypothyreose zugrunde liegen können geben.

primäre connatale Hypothyreose	permanent nicht- syndromal	Dysgenese (75%)	Ektopie (40%) Athyreose (30%) Hypoplasie in situ (5%)
		Dyshormonogenese (20%)	strukturell unauffällige Schilddrüse mit autosomal rezessiv vererbten Gendefekten in: <ul style="list-style-type: none"> • Thyreoglobulin • Thyreoperoxidase • Pendrin (Pendred-Syndrom) • Dual oxidase 2 (DUOX2); Dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) • Dehalogenase-System
		seltene Ursachen (5%)	mütterliche Autoimmunthyreoditis, mütterliche Radioiodexposition
	permanent- syndromal	Dysgenese	Mutationen in: GNAS (Albright-Osteodystrophie) PAX 8 (mit Nierenagenese/anderen urogenitalen Malformationen) TTF-1/NKK2-1 (mit Lungenerkrankungen; Choreoathetose) TTF-2/FOXE1 (mit Gaumenspalte, dornenartigen Haaren)
		Dyshormonogenese	Mutationen im Pendrin-Gen mit Struma und Gehörlosigkeit
	transient	mütterliche Ursache	Iodmangel exzessive Iodexposition blockierende TSH-Rezeptor-Antikörper
		fetale Abnormitäten	Trisomie 21, Syndrome
		postnataler Stress	perinatale Erkrankung (z.B. Hypoxie, Sepsis, Transfusionen)
		ideopathisch	
	zentrale connatale Hypothyreose	permanent	Panhypopituitarismus
transient		ideopathisch	

Tabelle 1: Ursachen connataler Hypothyreose klassifiziert nach Lokalisation (primär oder zentral), Typ (syndromal und oder nicht-syndromal) und Dauer (permanent oder transient) (adaptiert nach (7))

1.4.2.1 Dysgenese

Thyroidale Ektopie

Unter den embryonalen Entwicklungsstörungen liegt am häufigsten ein Defekt in der Migration der medianen Schilddrüsenanlage ausgehend vom Mundboden vor, wobei hieraus eine sublingual lokalisierte, ektope Schilddrüse resultiert. Ektopes Schilddrüsengewebe ist zwar funktionsfähig, da eine ektope Glandula thyroidea aufgrund fehlender seitlicher Lappen aber kleiner ist als eine Schilddrüse in normaler Lokalisation, ist eine Ektopie dennoch mit Hypothyroidismus assoziiert. Erhöhte Plasma Thyreoglobulin-Werte (Plasma-Tg-Werte) bei Patienten mit Ektopie, wie sie u.a. von A. Djemli *et al.* aufgezeichnet wurden, sind auf eine Hyperstimulation durch erhöhte TSH-Konzentrationen zurückzuführen. (23)

Athyreose

Im Falle der zweithäufigsten Entität, der Athyreose gehen follikuläre Zellen zugrunde oder es bleibt deren Differenzierung aus.(23) Unter Berücksichtigung des Plasma-Thyreoglobulinspiegels (Plasma-Tg) ist eine Subklassifikation in „apparente“ und „echte“ Athyreose möglich. Messbares Plasma-Tg spricht demnach für das Vorhandensein von thyroidealem Gewebe und somit für eine „apparente“ Form der Athyreose. Ein fehlender Nachweis von Tg würde eine durch die Szintigraphie nicht detektierbare Schilddrüse bestätigen und einer „echten Athyreose“ gleichkommen. (7,23)

Die meisten Fälle thyroidaler Dysgenese sind durch ein sporadisches Auftreten gekennzeichnet, dennoch lieferten Studien Beweise, die auf eine Mitbeteiligung genetischer Faktoren hindeuten. So konnte eine signifikant höhere Prävalenz des weiblichen Geschlechts bei Ektopie nicht aber bei Athyreose beobachtet werden. Außerdem ließen sich unterschiedliche Inzidenzen in verschiedenen ethnischen Gruppen und höhere Inzidenzraten in Populationen mit hohem Anteil an Konsanguinität feststellen.(19) Außerdem konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass eine Dysgenese der Schilddrüse in 5-6% mit schwerwiegenden nicht-thyroidalen angeborenen Anomalien assoziiert ist. (12,19) Der Anteil an familiären Formen thyroidaler Dysgenese liegt bei 2%. Im Gegensatz dazu impliziert eine deutliche klinische Variabilität innerhalb aber auch zwischen den betroffenen Familien genetische Heterogenität. (24) Die genetische Ätiologie betreffend suggerieren neueste Studien ein breites Spektrum, das von monogenetisch bis multifaktoriell reicht, wobei auch Umwelt- und epigenetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen. (19)

Gendefekte, die eine Dysgenese zur Folge haben, führen in den meisten Fällen zu isolierter Hypothyreose (Mutationen im TSH-Rezeptor), insbesondere bei Mutationen der Transkriptionsfaktoren TTF-1, TTF-2 und Pax-8 wurde eine congenitale Hypothyreose aber auch im Rahmen von Syndromen beobachtet. (12) Häufig werden Gendefekte in eben genannten Transkriptionsfaktoren mit dem Auftreten zusätzlicher Malformationen in Verbindung gebracht. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die der congenitalen Hypothyreose und den damit assoziierten Anomalien zugrunde liegen, könnte bei der Identifikation der zugrundeliegenden Ätiologie helfen. (25) Im Folgenden wird daher auf die Molekulargenetik in der Pathogenese der Schilddrüsendysgenese eingegangen.

1.4.2.1.1 Dysgenese und nicht-syndromale congenitale Hypothyreose

TSH entfaltet seine Wirkung durch Bindung und Aktivierung eines transmembranären heptahelicalen G-Protein gekoppelten Rezeptor (TSHR). Da die Genexpression des TSH-Rezeptors am 14. Tag der Mausembryogenese beginnt, zum Zeitpunkt an dem der Descensus der Schilddrüse bereits abgeschlossen ist und deren Differenzierung einsetzt, liegt nahe, dass TSH eher an Wachstum und Differenzierung der Schilddrüse beteiligt ist. (26) Als klinische Konsequenz einer „loss-of-function“-Mutation ergeben sich somit variable Ausprägungen einer kompensierten TSH Resistenz, die von Hyperthyrotropinämie mit normaler oder hypoplastischer Schilddrüse bis zu schwerer Hypothyreose mit hypoplastischer Schilddrüse reichen. (12,22,26)

1.4.2.1.2 Dysgenese und syndromale congenitale Hypothyreose

Studien belegen, dass die Entwicklung und Migration der embryonalen Schilddrüse wesentlich durch ein Wechselwirken von Transkriptionsfaktoren wie TTF-1, TTF-2 und Pax-8 beeinflusst wird und diese während der gesamten Embryogenese exprimiert werden. (12)

TTF-1

Heterozygote TTF-1 Mutationen führen bei Mäusen zu einer Reduktion der motorischen Koordinationsfähigkeit, homozygote TTF-1-Mäuse wurden tot geboren, Lungenparenchym und Schilddrüse fehlten und es wurden massive Defekte im ventralen Vorderhirn nachgewiesen. De novo oder autosomal dominante Mutationen hatten auch beim Menschen congenitale Hypothyreose, Respiratory-Distress-Syndrom und schwerwiegende

neurologische Defizite (persistierende Ataxie, Dysarthrie, Mikrozephalie, generelle Entwicklungsverzögerung...) zur Folge.(12)

TTF-2

Heterozygote TTF-2 „knockout-Mäuse“ sind euthyreot, homozygote Mäuse hingegen präsentierten sich mit Gaumenspalte und thyroïdaler Agenesie oder ektooper sublingualer Schilddrüse. TTF-2 wird in Mausembryos nicht nur in der Thyroidea, sondern auch im craniopharyngealen Ektoderm, das Gaumen und Rathke'sche Tasche bildet, und auch im pharyngealem Endoderm, wie in Zunge, Gaumen, Epiglottis, Ösophagus, Choanen, Haarfollikel und präpubertalen Hoden exprimiert. Eine ähnliche Konstellation an Defekten zeigte sich auch bei menschlichen Individuen. So wiesen Brüder mit homozygoter missense-Mutation, zusätzlich zur connatalen Hypothyreose und Gaumenspalte, dornenartigen Haare, eine bilateraler Choanalatresie, und eine hypoplastische, gesplattene Epiglottis auf.(12)

PAX-8

Studien konnten zeigen, dass auch dem Transkriptionsfaktor Pax-8 eine entscheidende Rolle in der Initiierung aber auch in der Aufrechterhaltung der thyroïdalen Zelldifferenzierung zukommt. Homozygote Pax-8 Mutantenmäuse präsentierten sich mit hypoplastischer Schilddrüse, wobei follikuläre Zellen fehlten, die lateralen parafolliculären Calcitonin-produzierenden C-Zellen allerdings angelegt waren. Während heterozygote Mäuse keinen klinisch-relevanten Phänotyp aufwiesen, konnte, im Gegensatz dazu, bei humanen heterozygoten PAX-8 Mutationsträgern eine connatale Hypothyreose in variierendem Schweregrad nachgewiesen werden: obengenannter Mutation wurde in sechs Familien autosomal dominant vererbt oder trat sporadisch auf, wobei phänotypisch eine hypoplastische, ektope oder bei Geburt normale im weiteren Verlauf aber hypoplastische Schilddrüse auffiel. Pax-8 Mutationen können in Form syndromaler oder nicht syndromaler connataler Hypothyreose auftreten. Außerhalb der Schilddrüse wird Pax-8 auch noch im reifenden Gehirn und der Niere, wo es den Wilmstumor-Genpromoter aktiviert, exprimiert. (12) Außerdem konnten in einem Tierexperiment, das an PAX-8-knockout-Mäusen durchgeführt wurde, bei einem beachtlichen Prozentsatz Abnormitäten im Außen- und Mittelohr, im Sinne von Unterentwicklung, Deformitäten oder vollständigem Fehlen dieser Anteile des Gehörorgans nachgewiesen werden. (27)

1.4.2.2 Dyshormonogenese

Auf allen Ebenen der Schilddrüsenhormonbiosynthese wurden Gendefekte beschrieben, wobei diese einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen. (21) Natrium-Jod-Symporterdefekte (NIS), Pendred Syndrom mit familiärer Struma und Innenohrschwerhörigkeit (PDS), Organifikationsdefekte von Jodid im Follikellumen (thyroid peroxidase, DUOX2, DUOXA2), Defekte der Thyroglobulinsynthese (thyroglobulin) und Jodotyrosin-Dejodinasedefekte (iodotyrosine deiodinase) wurden beschrieben. (13,21)

Obwohl diese Gendefekte eine überaus große Heterogenität aufweisen, ist allen eine Verminderung der thyroidalen Hormonsekretion gemeinsam. Die daraus resultierende gesteigerte TSH Ausschüttung führt zu einer Überstimulation der Schilddrüse. Demzufolge werden Kinder mit Schilddrüsenhormonsynthesestörung entweder bereits mit Struma geboren oder entwickeln eine derartige Schilddrüsenhyperplasie postnatal, insbesondere bei verzögerter Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn.(21)

Eine exakte molekulare Diagnostik der zugrundeliegenden Schilddrüsenhormonsynthesestörung hat hohen prognostischen Stellenwert um transiente und permanente Formen der congenitalen Hypothyreose voneinander abzugrenzen und ermöglicht es, ein Ansprechen auf Jod als ergänzende oder zu L-Thyroxin alternative Therapie vorherzusagen. (21)

1.4.3 Klinische Symptomatik

Weniger als 10% der Neugeborenen zeigen in der ersten Lebenswoche klinische Auffälligkeiten.(28) Liegen zum Zeitpunkt der Geburt Symptome vor, so sind diese sehr subtil und erreichen erst im zeitlichen Verlauf von mehreren Wochen eine erkennbare Ausprägung.(4,14,29) Diese Tatsache ist zum einen dadurch begründet, dass Kinder mit Schilddrüsenhypoplasie, ektopter Schilddrüse oder milder Dyshormonogenese zum Zeitpunkt der Geburt eine residuale Schilddrüsenfunktion aufweisen. Zusätzlich wird durch das Enzym Typ 2 Deiodinase die Konversion des Prohormons Thyroxin (T4) in die biologisch aktivere Form des Triiodthyronins (T3) gesteigert und so eine gewisse Adaptation an den vorliegenden Hormonmangel erreicht. Selbst bei Kindern mit gänzlich fehlender Schilddrüsenhormonproduktion ist durch den transplacentaren Transfer mütterlicher Schilddrüsenhormone ein temporärer Schutz gegeben. Mit einer Halbwertszeit von 6 Tagen wird dieses mütterliche T4 metabolisiert und binnen 3-4 Wochen ausgeschieden. (10,11)

Das Ausmaß der klinischen Symptomatik hängt stark von Ätiologie, Schweregrad und Dauer der bestehenden Hypothyreose ab: Babys, bei denen bereits in utero eine schwerwiegende fetale Hypothyreose vorlag, neigen bei der Geburt zu einer deutlicheren Symptomatik. Auch Kinder mit Athyreose oder einer vollständigen Hormonsynthesestörung ist die klinische Manifestation im Vergleich zu Kindern mit zugrundeliegender Schilddrüsenektomie ausgeprägter. (14,29)

Insbesondere bei Athyreose präsentieren sich die Neugeborenen mit Ikterus prolongatus (>14 Tage), marmorierter, trockener, teigiger Haut, spröden Haare, Makroglossie, krächzender Stimme, tiefsitzender Nasenwurzel, verzögerter Skelettreife und Nabelhernie. Eine offene große und/oder kleine Fontanelle (>5mm) liegt häufig vor. Das ZNS betreffend kann sich eine angeborene Hypothyreose in Form von Muskelhypotonie, verlangsamten Reflexen, Bewegungsarmut, verlangsamter Psychomotorik und Apathie äußern. Trinkunlust, Erbrechen, Obstipation, ein verspäteter Geburtstermin, ein hohes Geburtsgewicht, Hypothermie, Bradykardie oder ein Respiratory-Distress-Syndrom sind weitere mögliche aber sehr unspezifische Frühzeichen. (3,4,14,16,29)

Untherapiert führt eine angeborene Hypothyreose zu schwerer psychomotorischer Retardierung mit neurologischen Defiziten sowie Wachstumsstörungen (Kleinwuchs), Pubertas tarda und Skelettveränderungen. Die Kinder weisen neben Defiziten in der sprachlichen Entwicklung (gestörtes Wortverständnis, Agrammatismus, fehlende Sprachflüssigkeit) Perzeptionsstörungen (Störungen der Raumorientierung und der visomotorischen Koordination) auf. Des Weiteren kann eine ausbleibende oder verspätete (>4 Wochen postnatal) einsetzende Therapie mit hypodynamer Antriebslage und Stimmungslabilität einhergehen und nicht selten fällt die Eingliederung in den Sozialverband schwer. Choreiforme Bewegungsstörungen mit Defiziten in Bezug auf Koordination und Feinmotorik, Ataxie und Intentionstremor sind Zeichen der bei fast allen Kindern miteinhergehenden Kleinhirnfunktionsausfälle. (4,16)

1.4.4 Extrathyroidale connatale Malformationen

Einige Reviews verschiedener Datenbanken konnten zeigen, dass die connatale Hypothyreose mit einer erhöhten Prävalenz an zusätzlichen angeborenen Malformationen verbunden ist.(25,30) In einer Population von 1372 italienischen Neugeborenen, bei denen im Zeitraum von 1991 bis 1998 eine connatale Hypothyreose diagnostiziert wurde, wiesen 8,4% eine schwerwiegende connatale Fehlbildung auf, dies entspricht einer 4-fach höheren

Prävalenz als in der italienischen Bevölkerung (1-2% inklusive Down Syndrom). Auch die Prävalenz an multiplen connatalen Anomalien war deutlich höher als jene in der italienischen Allgemeinbevölkerung (1,7% versus 0,13%).(25)

Ähnliche Erkenntnisse lieferte eine amerikanische Studie, in der bei Kindern mit connataler Hypothyreose ein 2,2-fach erhöhtem Risiko für schwerwiegende strukturelle Anomalien geschildert wird.

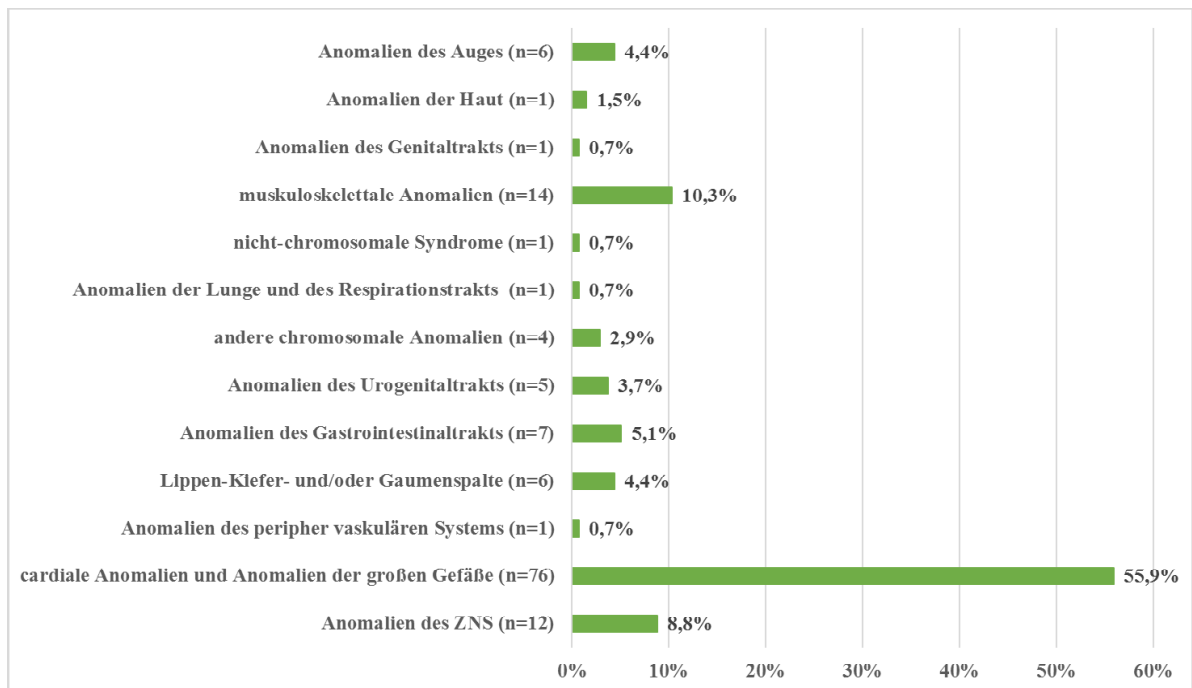


Abbildung 2: Verteilung der Hauptkategorien connataler Malformationen bei Kindern mit connataler Hypothyreose (adaptiert nach (17))

Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit der wichtigsten Kategorien connataler Anomalien, die bei Kindern mit connataler Hypothyreose von Olivieri *et al.* während der Jahre 1991-1998 beobachtet wurden. Insgesamt wurden bei 1372 Kindern mit connataler Hypothyreose 136 Malformationen diagnostiziert, wobei dasselbe Individuum mehr als einer Kategorie zugeteilt wurde, wenn er oder sie dieselbe Fehlbildung mehrmals aufwies. Cardiale Anomalien repräsentierten mit einer Prävalenz von 5,5% (76 von 1372) die mit CH am häufigsten assoziierte Fehlbildungsgruppe. Frühgeborenen mit persistierenden Ductus arteriosus wurden aufgrund des bekannten Zusammenhangs dieses Defekts mit Frühgeburtlichkeit aus der Studie exkludiert. (25)

Eine weitere Populationsstudie aus Atlanta wies bei 87 Kindern mit primärer angeborener Hypothyreose neben 3 Kindern mit Down Syndrom bei 7 Kindern folgende strukturelle Defekte nach: Ventrikelseptumdefekt, sagittale Synostose, Klumpfuß, Lipom des Samenstranges, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, posteriore Urethralklappen, und totaler Situs inversus. Die Prävalenz cardialer Defekte lag bei 1,1%. (30)

Auch unter den Kindern mit transienten Formen primärer Hypothyreose wurden zusätzliche connatale Anomalien erfasst, es handelte sich hierbei um Down Syndrom mit cardialen Septumdefekten, isolierten Ventrikel-Septum-Defekt, persistierender fetaler Zirkulation und Klumpfuß. Die Prävalenz angeborener Malformationen in dieser Gruppe

unterschied sich nicht wesentlich von jener mit zugrundeliegender connataler Hypothyreose (9,7% bzw. 8,4%).(25)

Bemerkenswerter Weise wurden bei den Kindern, die mit zusätzlichen Fehlbildungen geboren wurden im Screening signifikant niedrigere T4-Werte gemessen als bei Neugeborenen mit isolierter connataler Hypothyreose. Zusätzlich unterschieden sich diese beiden Gruppen hinsichtlich des Geburtsgewichtes, Neugeborene mit zusätzlichen Malformationen wogen deutlich weniger. Beim Vergleich der Mittelwerte des Gestationsalters und bei der geschlechtergetrennten Auswertung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „isolierte connatale Hypothyreose“ und „connatale Hypothyreose mit begleitenden Fehlbildungen“ deutlich.(25)

Trisomie 21

Dass thyroideale Dysfunktionen bei Kindern mit Trisomie 21 gehäuft auftreten, gilt bereits als bekannt. (31) Bei Kindern mit Down-Syndrom konnte verglichen mit der Normalbevölkerung ein 35-fach erhöhtes Risiko für eine primäre connatale Hypothyreose nachgewiesen werden. (30) Dennoch tritt ein milder und transientser TSH-Anstieg in der Kindheit bei Trisomie 21 häufiger auf und eine erworbene Hypothyreose, als Folge einer Hashimoto-Thyroiditis stellt die am öftesten diagnostizierte Endokrinopathie dar. Die klinische Diagnose einer connatalen Hypothyreose kann bei Trisomie 21 erschwert sein, nicht zuletzt, weil die Merkmale der Hypothyreose durch das äußere Erscheinungsbild maskiert sein können und Symptome wie Gewichtszunahme, Wachstumsretardierung, und Affektabflachung dem Syndrom selbst zugeschrieben werden. Erschwerend kommt hinzu, dass Kinder mit Down-Syndrom meist nur marginal erhöhte TSH-Werte und niedrignormale T4 Konzentrationen aufweisen. Aufgrund dieser Gegebenheiten ist ein regelmäßiges Screening dringend empfohlen.(31)

Urogenitale Malformationen

Wie bereits von Olivieri *et al.* dargelegt besteht auch Yousefichaijan *et al.* und Kumar *et al.* zufolge eine signifikante Assoziation von connataler Hypothyreose mit renalen und urogenitalen Malformationen. (25,32,33) Hydronephrose, renale Dysplasien und Agenesien sowie Obstruktionen des Uretero-pelvinen-Übergangs wurden bei Kindern mit connataler Hypothyreose häufiger diagnostiziert als in der Vergleichsgruppe ohne Endokrinopathie. (32,33)

Malformationen im Bereich Herzen

Unter den Fehlbildungen des Herzen war bei PatientInnen mit CH der ASD mit einer Rate von 13,8 von 1000 am häufigsten vertreten. Hier zeigte sich ein Unterschied zur Allgemeinbevölkerung, in welcher Ventrikelseptumdefekte unter den cardialen Anomalien am häufigsten diagnostiziert werden. Im Gegensatz zu anderen Forschungsergebnissen wurden in der Studienpopulation von Olivieri *et al.* isolierte Septumdefekte nicht nur bei Babys mit ektopter Schilddrüse oder Athyreose, sondern auch bei Säuglingen mit Dys hormonogenese nachgewiesen. Zusätzlich war eine angeborene Hypothyreose signifikant mit Fallot'scher Tetralogie und Pulmonalarterienstenose assoziiert. (25)

Die Schilddrüse steigt im Rahmen ihrer Entwicklung ab und erreicht schließlich ihre endgültige Position unterhalb des Kehlkopfes. Die Tatsache, dass dieser embryonale Entwicklungsschritt als Konsequenz des kontinuierlichen Deszensus des Herzen erfolgt und Mutationen in Kontrollgenen, die sowohl an der embryonalen Entwicklung der Schilddrüse als auch des Herzen beteiligt sind, identifiziert werden, könnten als möglicher Erklärungsansätze für diesen Zusammenhang angesehen werden.(25)

Dass genetische Faktoren (TTF1, TTF2, PAX8 und TSH-Rezeptor Mutationen) in der Pathogenese der connatalen Hypothyreose beteiligt sind, wurde bereits unter „1.2.2.2. Dysgenese“ beschrieben. Die signifikant höherer Häufigkeit an extrathyroidalen Malformationen bei Neugeborenen mit connataler Hypothyreose verglichen mit der Normalbevölkerung suggeriert zusätzlich den Einfluss einer genetischen Komponente und lässt eine Involvierung bislang noch unbekannter Gene vermuten. Die große Mannigfaltigkeit in den Organbeteiligungen (Nervensystem, Augen, Herz etc.) legt eine Störung im Frühstadium der embryonalen Entwicklung nahe. Nervensystem, Auge und Herz zählen zu den Derivaten des Neuralrohrs, weshalb die mit connataler Hypothyreose koexistenten Fehlbildungen als Folge einer gestörten Proliferation und Migration von Zellen des Neuralrohrs gesehen werden könnte. (25)

1.4.5 Comorbiditäten

Eine Fragebogenerhebung, die von Léger *et al.* an 1202 französischen PatientInnen mit einem mittleren Alter von 23,4 Jahren durchgeführt wurde, ergab, dass im Vergleich mit der Normalbevölkerung ein größerer Anteil der jungen Erwachsenen mit CH an mittelgradigen oder schweren (in der Studie nicht näher spezifizierten) chronischen Zusatzerkrankungen (5,7 vs. 2,9%), Hörminderung, (9,5 vs.2,5%) oder Sehstörungen (55,4

vs. 47,9%) leiden würde. (34) Patienten mit connataler Hypothyreose haben ein zweifach höheres Risiko eine chronische Erkrankung zu entwickeln als die französische Referenzbevölkerung.(35) Außerdem ließ sich mit einem Prozentsatz von 2,8% übergewichtigen oder adipösen Patienten in der Studienpopulation mit CH ein signifikant höherer BMI erheben als in der Vergleichsgruppe. Demnach wiesen 19% der PatientInnen mit CH zumindest eine Comorbidität (mittelgradige oder schwere chronische Erkrankung, Adipositas, oder Hörminderung) auf. Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage berichteten zum Studienzeitpunkt häufiger über Comorbiditäten als unter adäquater Therapie. Aber auch hinsichtlich Ätiologie ließen sich Unterschiede feststellen: bei Patienten mit ektoper Schilddrüse waren Begleiterkrankungen seltener als bei Athyrose oder Dys hormonogenese. (34)

Neurologische/psychiatrische Comorbiditäten

Basierend auf den Ergebnissen eines weiteren Fragebogens gehen die Hälfte der coexistenten gesundheitlichen Probleme, die von PatientInnen mit connataler Hypothyreose geschildert wurden, aus neurologischen Entwicklungsstörungen hervor. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe neurologischer Defizite, die meist als Epilepsie oder psychiatrische Erkrankung beschrieben wurden und die, den Angaben im Fragebogen zufolge, mit psychomotorischer Beeinträchtigung unterschiedlichen Schweregrades assoziiert sind. (35)

Cardiovaskuläres System

Aber auch im cardiovaskulären System wurden insbesondere bei subklinischen Formen thyroidaler Dysfunktion Veränderungen beobachtet. So lieferte eine italienische Studie an jungen Erwachsenen Evidenz, dass sich Patienten mit connataler Hypothyreose selbst unter adäquater Therapie mit eingeschränkter diastolischer Funktion, reduzierter kardiopulmonaler Belastungsfähigkeit und erhöhter Intima-Media-Dicke präsentieren. Derartige Pathologien traten vor allem im Zusammenhang mit unphysiologischen TSH-Fluktuationen und begleitenden Episoden von subklinischer Hyper- bzw. Hypothyreose auf. (36)

Eine Studie von Flynn *et al.* bestätigte diese Erkenntnisse. Insbesondere Patienten mit hohen Serum-TSH-Werten (>4 mU/L), bedingt durch unzureichende Adhärenz, oder supprimiertem TSH (<0,03mU/L) wiesen ein höheres Risiko für cardiovaskuläre Erkrankungen, Arrhythmien und Frakturen auf. (37) Auch die Ergebnisse einer Fall-

Kontroll-Studie stimmen mit diesen Erkenntnissen insofern überein, als bei Patienten mit Langzeit-L-T4-Therapie frühzeitig Alterationen im vaskulären System nachgewiesen werden konnten. Dies äußerte sich vor allem in endothelialer Dysfunktion und reduzierter arterieller Dehnungsfähigkeit, wobei eine deutliche Korrelation mit erhöhten TSH-Werten während des gesamten Follow-ups aber vor allem während der Pubertät bestand. Ferner könne die Anzahl an Episoden von subklinischer Hypothyreose aufgrund inadäquater L-T4-Therapie als prädiktiver Faktor für die Steifigkeit arterieller Gefäße gesehen werden. Dass die endotheliale Dysfunktion in einigen Fällen nicht durch das Vorhandensein der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt werden konnte, mag für eine atherogene Aktivität des TSH Rezeptors selbst oder zumindest für dessen Beteiligung an der vaskulären Homöostase hinweisend sein. Die Anwesenheit eines funktionellen TSH-Rezeptors konnte außerdem in Cardiomyozyten, glatten Muskelzellen menschlicher Koronarien und menschlichen Endothelzellen nachgewiesen werden, was diese Hypothese zusätzlich untermauert. (38)

Pubertät und Fertilität

Zusätzlich kann eine untherapierte Schilddrüsenunterfunktion die Pubertät und Fertilität mitbeeinträchtigen. Bleibt eine Hypothyreose unbehandelt, so präsentieren sich die betroffenen Kinder mit verfrühter Pubertät. Während bei Jungen zusätzlich ein Makroorchidismus ohne ausgeprägte Virilisierung auftritt, äußert sich dies bei Mädchen in einer bilateralen Vergrößerung der Ovarien mit multizystischer Morphologie, einem vergrößerten Uterus und in Galaktorrhoe mit oder ohne begleitender vaginale Blutung.(17,39,40) Eine Interaktion von TSH mit dem FSH-Rezeptor im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis wird als pathophysiologische Ursache hierfür angenommen. Da sowohl in Ovarialzellen als auch in Zellen der Testes Schilddrüsenhormonrezeptoren nachgewiesen wurden, könnte aber auch der Hormonmangel per se derartige Veränderungen an den Gonaden nach sich ziehen. (17,39) Durch Veränderungen in der Gonadotropin-Sekretion, sowie in den Konzentrationen an Sexualhormon-bindenden-Globulin (SHBG) und Steroidhormonen kann eine Hypothyreose außerdem Fertilitätsstörungen verursachen. Bei hypothyreoten Frauen treten vor allem bei schweren Formen der Schilddrüsenunterfunktion Menstruationsstörungen auf, bei Männern ist eine Hypothyreose mit erektiler Dysfunktion und abnormaler Spermienmorphologie assoziiert. Die meisten dieser Störungen verbessern oder normalisieren sich allerdings nach Wiederherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage unter Substitutionstherapie. (39)

Gehör

Seit längerem gilt als bekannt, dass die Hypothyreose auch eine Ursache für Hörminderung darstellen kann. Bei ungefähr 25% der Patienten mit erworbener Hypothyreose und 30-50% der vor der Einführung des Neugeborenen Screenings spät-behandelten PatientInnen mit connataler Hypothyreose wird eine vorübergehende Hörbeeinträchtigung, die durch Schilddrüsenhormonsubstitution wieder reversibel ist, vermutet. Von einer permanenten Schallempfindungsstörung wurde bei ungescreenten Patienten, bei denen eine Therapie erst mit zeitlicher Verzögerung eingeleitet wurde, aber auch bei Patienten, bei denen zwar innerhalb 6 Monaten aber erst nach der Neonatalperiode mit einer Therapie begonnen wurde, berichtet. (17,41) Obwohl das Outcome in Bezug auf Hörstörungen wesentlich durch die Einführung des Neugeborenen Screenings verbessert werden konnte wie auch eine Studie von Rovet *et al.*, in deren an 75 gescreenten Kindern audiometrische Messungen durchgeführt wurden, bei 20% eine milde Hörbeeinträchtigung nach, wobei insbesondere Kinder, bei denen erst in der 3. Lebenswoche eine Therapie mit L-Thyroxin begonnen wurde, betroffen waren. (42)

Beim Pendred Syndrom, einer seltenen autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung liegt neben einer Dysmorphogenese mit milder Hypothyreose auch eine sogenannte Mondini-Dysplasie der Cochlea vor. Typischerweise resultiert diese Fehlbildung der Gehörschnecke in einer ausgeprägten Schwerhörigkeit. (17,41)

Wie bereits unter „1.2.2.2.2. Dysgenese und syndromale connatale Hypothyreose“ angeführt, wurden im Tierexperiment bei athyreoten PAX-8-knockout-Mäusen Abnormitäten in den Strukturen des Außen- und Mittelohres nachgewiesen. Im **Außenohr** reichten diese Defekte von engen Gehörgängen und kleiner Ohrmuschel bis zu komplett verschlossenen Meatus acusticus und fehlender Auricula. Im **Mittelohr** konnten folgende Defekte aufgezeigt werden: eine teilweise mit amorpher, gallertiger Flüssigkeit gefüllte und unzureichend kalzifizierte knorpelige Bulla tympanica, Deformitäten der Gehörknöchelchen, insbesondere den Stapes und dessen Interaktion mit dem ovalen Fenster betreffend, sowie eine deformierte oder fehlende Arteria tympanica. Zusätzlich setzte die Reifung des Innenohres mit einer zeitlichen Verzögerung von einer Woche ein. Durch frühzeitige Substitutionstherapie mit Thyroxin konnte die initial ausgeprägte Hörstörung nahezu normalisiert werden. Mit jedem Tag an Therapieverzögerung konnte allerdings eine Zunahme des Ausmaßes struktureller Abnormitäten und damit einhergehend eine Abschwächung des Hörvermögens verzeichnet werden. (27)

Das Wissen über Hörstörungen in einer Population mit früh-therapierter connataler Hypothyreose wurde zusätzlich durch eine Frankreich-weite Fragebogenerhebung an 1202 jungen Erwachsenen erweitert. Im medianen Alter von 23,4 Jahren berichtete verglichen mit der Normalbevölkerung ein signifikant höherer Anteil in der Gruppe mit CH über Hörstörungen (9,5 vs 2,5%) und das Risiko eine derartige Hörschädigung zu erwerben lag bei Patienten mit connataler Hypothyreose um mehr als das Dreifache höher als in der Referenzbevölkerung. Zumeist wurde die Schwerhörigkeit bereits in der Kindheit, im medianen Alter von 7 Jahren bemerkt und 17% der Patienten benötigte ab einem Medianalter von 10 Jahren ein Hörgerät. Der Hörschaden trat meist bilateral auf. Ursächlich lag eine Schalleitungsstörung von milder bis mittelstarker Ausprägung zu Grunde, wobei vor allem hohe Frequenzen betroffen waren. Zudem ließ sich eine Assoziation mit der der CH zugrundeliegenden Ätiologie und dem Schweregrad der Erkrankung erfassen. Patienten mit Athyreose und Dys hormonogenese waren häufiger betroffen als jene mit thyroidaler Ektopie. Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen der Hörschädigung und dem Schweregrad der Erkrankung, wobei für die Erfassung der Krankheitsschwere der Parameter „verzögerte Knochenreife zum Diagnosezeitpunkt“ herangezogen wurde. Patienten mit zusätzlichen Comorbiditäten oder Sehstörungen zeigten ebenfalls eine häufigere Affektion des Gehörs. (17,41)

Einige experimentelle Studien zeigten, dass eine bereits im Uterus bestehende connatale Hypothyreose die Reifung des sensorischen Epithels im **Innenohr** beeinträchtigt und den Schilddrüsenhormonen auch in den späteren Phasen der Cochlea-Entwicklung eine entscheidende Rolle zukommt. Den Resultaten experimenteller Studien zufolge wird der komplexe Prozess der cochleären Differenzierung durch die Gesamtmenge an T3 reguliert, wobei die lokale Gesamtkonzentration an T3 wiederum durch die Aktivität von Typ 2 und Typ 3 Deiodinasen und Schilddrüsenhormontransporter beeinflusst wird. (17,41)

Wie auch in der Studie von Rovet *et al.* und Christ *et al.* deutlich wird, korreliert das Alter zum Zeitpunkt des einsetzenden Hormonmangels dabei maßgeblich mit dem Ausmaß der Läsionen, wobei das Ende des ersten Trimesters der Schwangerschaft und das Ende des ersten Lebensmonats als vulnerabelste Phasen angesehen werden. (17,41) Nicht nur der Zeitpunkt des Auftretens, sondern auch die Dauer in der eine Hypothyreose untherapiert ist, beeinflusst eine Hörstörung besonders hinsichtlich ihrer Reversibilität negativ. So zeigte ein Tierexperiment an jungen Ratten bei über 7 Monaten andauernden Hormonmangelzuständen eine schlechtere Prognose mit inkompletter Rückbildung.(43)

Weil Schwerhörigkeit zusätzlich die soziale Interaktion aber auch Sprachverständnis und -entwicklung mitbeeinträchtigt, ist eine Hörminderung nicht zuletzt auch einer normalen psychomotorischen Entwicklung hinderlich. Diese Forschungsergebnisse unterstreichen somit die Notwendigkeit einer frühen und regelmäßigen Evaluierung des Hörvermögens sowie den hohen Stellenwert eines sorgfältigen follow-ups. (17,41)

1.4.6 Diagnostik

1.4.6.1 Neugeborenenenscreening

Den Schilddrüsenhormonen kommt eine entscheidende Rolle in den verschiedensten Bereichen der neuropsychologischen Entwicklung zu und vor allem der Zeitpunkt des eintretenden Hormondefizits ist mit dem Ausmaß der resultierenden Defizite assoziiert, wie bereits am Beginn dieser Arbeit beschrieben wurde. (1,2,5,6)

Aufgrund des hohen Stellenwertes eines frühzeitigen Therapiebeginns und der Schwierigkeit einer rein klinischen Diagnosestellung postnatal wurde 1980 in den meisten industrialisierten Staaten ein Neugeborenenenscreening eingeführt. (7) Bei Vorliegen eines pathologischen Screeningergebnisses kann dadurch bereits in den ersten 14 Tagen mit adäquater Therapie begonnen werden, wodurch schwerwiegende psychomotorische Entwicklungsdefizite und Wachstumsrestriktionen in Staaten wie Europa, Nordamerika, Australien, Japan und Asien heutzutage nicht mehr vorkommen sollten. (7,8) Dass durch eine frühestmögliche, jedoch spätestens innerhalb 2 Wochen nach der Geburt einsetzende Substitutionstherapie mit L-Thyroxin bei den meisten Kindern eine nahezu normale kognitive Entwicklung erzielt werden kann, begründet die hohe Bedeutung des Neugeborenenenscreenings. (9-11) Iodmangel stellt die häufigste vermeidbare Ursache für mentale Retardierung, Entwicklungsstörungen und connatale Hypothyreose weltweit dar, sodass sich das Neugeborenenenscreening auch als sensitiver Indikator für den neonatalen und maternalen Iodstatus eignet. Anzumerken ist auch die um das 4 bis 5-fach höhere Inzidenz der connatalen Hypothyreose verglichen mit der Phenylketonurie, für die das Screening ursprünglich entwickelt wurde. (9)

Bei einer jährlichen Geburtenrate von 127 Millionen, wird der Prozentsatz jener Kinder, die in Staaten mit Neugeborenenenscreening geboren werden, auf nur 25% geschätzt. Bei den verbleibenden 75% wird die Diagnose erst gestellt, wenn klinische Auffälligkeiten einen Hormontest im Serum nach sich ziehen. (10) Unter Berücksichtigung nationaler Ressourcen sollte ein weltweites Screening auf connatale Hypothyreose eingeführt werden. Bei der Entwicklung neuer Screeningprogramme empfiehlt es sich, im Vorfeld den

Screeningbereich zu definieren, um so die Auswahl der Screeningstrategie zu erleichtern. Alle Formen der primären congenitalen Hypothyreose (mild, mittel und schwer) zu erfassen, ist als oberste Priorität des Screenings anzusehen. Da bei verzögert behandelte schwerere primäre Hypothyreose die Morbidität besonders hoch ist, sollte der Fokus auf der ehestmöglichen Detektion dieser Formen liegen. (9)

1.4.6.1.1 Screening Strategien

Praktische Durchführung

Das Neugeborenencreening wird in der Regel anhand getrockneter Vollblutproben durchgeführt. Dazu wird Blut aus der Ferse des Neugeborenen auf ein Filterpapier aufgebracht. (10) Um korrekte Screeningresultate zu erhalten, sollte genau ein Blutstropfen auf den durch Kreise begrenzten Bereich des Filterpapiers aufgetropft werden. Ein mehrfaches oder beidseitiges Aufträufeln von Blut, kann zu invaliden Messergebnissen führen, die Probe ist in diesem Fall zu verwerfen. Allerdings sollte der vorgesehene Bereich des Filterpapiers vollständig von Blut durchtränkt sein, da eine zu geringe Menge an Blut in falsch negativen TSH-Werten resultieren kann. (9) Die getrocknete Blutprobe wird anschließend in einem Puffer eluiert und zur Auswertung meist in ein zentrales Screeninglabor versandt. (8,10)

Da bei Probenentnahme in den ersten 24 h mit einer hohen Prävalenz an erhöhten TSH-Werten zu rechnen ist, empfiehlt sich die Blutabnahme nach den ersten 24 Lebensstunden, als bevorzugter Zeitraum der Probenentnahme gilt der 2.-3. Lebenstag. (8,9) Um einer Diagnoseverzögerung vorzubeugen, sollte im Falle einer geplanten Entlassung vor den ersten 48 Lebensstunden in jedem Fall davor eine Blutabnahme erfolgen. Bei schwer kranken Kindern auf Intensivstationen oder Frühgeborenen ist eine Probengewinn zumindest innerhalb der ersten 7 Lebenstage anzustreben. (9)

Einige Screeningprogramme in Amerika (Oregon, Colorado) entnehmen in einem zweizeitigen Vorgehen am 2.-5. Lebenstag bzw. in der 1-3 Lebenswoche routinemäßig 2 Proben. (11) Daten aus den Vereinigten Staaten zeigten, dass während eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren bei 10% der betroffenen Kinder eine congenitale Hypothyreose nur aufgrund des zweiten Screeningergebnisses festgestellt werden konnte. (9,11) Die „European Society for Paediatric Endocrinology“ (=ESPE) empfiehlt ein zweites Screening unter folgenden Bedingungen: bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter der 37. Woche, bei LBW und VLBW Neugeborenen, sowie bei

kranken und frühgeborenen Kindern, die einer Aufnahme auf einer NICU (=Neonatal Intensiv Care Unit) bedürfen. Bei Probenentnahme innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und bei Mehrlingen, insbesondere bei eineiigen Zwillingen, sollte ebenfalls innerhalb der ersten 2 Lebenswochen oder innerhalb 2 Wochen nach der ersten Probenentnahme ein Zweitscreening durchgeführt werden. Diese Strategie stützt sich auf der Annahme, dass in eben geschilderten Situationen eine connatale Hypothyreose durch Medikamente, hypothalamisch-hypophysärer Immaturität, feto-fetaler Bluttransfusion vom Zwilling mit normaler Schilddrüsenfunktion zum hypothyreoten Zwilling bei Mehrlingsschwangerschaften, oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Neugeborenen eine Maskierung der primären connatalen Hypothyreose erfolgen kann. Von einigen Zentren wird ein verzögerter TSH Anstieg als ein meist transientes Problem gesehen, weshalb auf ein wiederholtes Screening verzichtet wird. (8)

Grundsätzlich können zwei Screening Strategien unterschieden werden:

- 1. ein primäres TSH Messverfahren mit fakultativ ergänzender T4 Messung und**
- 2. ein primäres T4 Messverfahren mit fakultativ ergänzender TSH Messung.**

In den USA wird in 9 Zentren bereits eine simultane Messung von TSH und T4 praktiziert. (9,11) Alle Testverfahren scheinen in der Detektion permanenter Formen der CH äquivalent zu sein, dennoch weisen sie in Hinblick auf die Erfassung anderer Schilddrüsenerkrankungen wie bspw. Hyperthyroxinämie, kompensierte Hypothyreose, TBG-Defizienz, verzögerter TSH-Anstieg, sekundäre Hypothyreose Unterschiede auf. (11,14)

Primäre TSH mit ergänzender T4 Messung

Die meisten Screeningprogramme in Europa, Japan, Canada, Mexico und Amerika praktizieren einer primären TSH Messung und ergänzen diese im Falle erhöhter TSH Werte mit einer zusätzlichen T4-Bestimmung. Neueste Verfahren (ELISA, Chemilumineszenz, Fluoroimmunoassay) konnten die Sensitivität der TSH-Messung und somit die Differenzierung zwischen normalen und abnormal erhöhten TSH Konzentrationen verbessern, weshalb sich mehr und mehr Zentren diese Form der Reihenuntersuchung in Erwägung ziehen. (9)

Durch dieses Vorgehen können kompensierte Formen der Hypothyreose (auch als Hyperthyrotropinämie oder subklinische Hypothyreose bezeichnet), die durch leicht

erhöhte TSH- und normale T4 Werte gekennzeichnet sind, festgestellt werden. (11,14). Die Nachweishäufigkeit dieser subklinischen Hypothyreose steht in direktem Zusammenhang mit den vom jeweiligen Screeningprogramm festgelegten TSH-Grenzwerten.(11)

Eine sekundäre oder tertiäre Form, ein verzögerter TSH Anstieg, ein Defizit an TBG sowie eine Hyperthyroxinämie entziehen sich bei primärer TSH-Testung jedoch der Nachweisbarkeit.(14) Neugeborene mit zentraler Hypothyreose weisen beim Neugeborenscreening bei normalen TSH Werten persistent erniedrigte T4 Werte auf. Ist beim ersten Screening der T4 Wert erniedrigt sowie TSH zu diesem Zeitpunkt im Normbereich und zeigt sich im nachfolgenden Test eine anhaltende T4 Erniedrigung bei nun erhöhtem TSH, so spricht man von verzögertem TSH-Anstieg. (11) Ein derart verzögerter TSH-Anstieg wurde vor allem bei Frühgeborenen, schwer kranken Säuglingen, LBW- (<2500g) und VLBW-Neugeborenen (<1500g) beobachtet.(9,11) Letztgenannte Fälle werden vor allem durch primäre T4-Reihenuntersuchungsverfahren, die bei Kindern mit anhaltend erniedrigten T4 Werten einen Follow-up-Test vornehmen, aufgedeckt. Aber auch bei primärer TSH-Teststrategie ist ein Nachweis möglich, sofern bei diesen genannten Risikogruppen in zeitlichem Abstand eine zweite getrocknete Vollblutprobe entnommen wird.(11)

Ein weiterer Faktor, der bei der Wahl der Screeningstrategie in Betracht gezogen werden muss ist die Recall Rate, (d.h. die Benachrichtigungen des behandelnden Arztes um mit den Eltern des Kindes einen Termin zur Blutabnahme zwecks Diagnosesicherung zu vereinbaren). Diese liegt bei primärer TSH-Testung um das 3-5-fache niedriger als bei primärer T4-follow-up-TSH-Methode. Dennoch spielt in Bezug auf Recall-Rate der Zeitraum der Probenentnahme eine wichtige Rolle. Wie bereits zuvor beschrieben steigen die Serum-TSH-Werte im Nabelschnurblut unmittelbar nach der Geburt von 1-20 mU/L auf bis zu 60-80 mU/L an. Innerhalb der ersten Lebensstage beginnt das TSH langsam abzusinken und erreicht schließlich um die erste Lebenswoche den für das Säuglingsalter typischen Referenzbereich von 1-8 mU/L. Bei Blutabnahme vor den ersten 48 Lebensstunden sollten diese TSH-Fluktuationen mitberücksichtigt werden, um eine unakzeptierbar hohe Recall-Rate zu vermeiden.(11)

Primäre T4 mit ergänzender TSH Messung

Obwohl bereits beim ersten Screening der TSH Wert miterfasst werden könnte, folgt bei dieser Screeningstrategie auf eine initiale T4 Messung erst bei erniedrigtem T4 eine zusätzliche TSH Erhebung. (8) Als Probe dient hierbei, wie auch beim TSH-

Screeningverfahren, getrocknetes Vollblut auf Filterpapierkärtchen. Eine primäre congenitale Hypothyreose kann in diesem Fall aufgrund eines niedrigen oder niedrig normalen T4 Spiegels und erhöhtem TSH-Wert im Zweitscreening gestellt werden. (9) In der Regel werden die Säuglinge mit niedrigen T4 und erhöhten TSH Konzentrationen im Screeningergebnis zur Reevaluierung einberufen. Manche Screeningprogramme melden aber auch jene Resultate, bei denen das T4 zwar erniedrigt, der TSH-Wert allerdings im Referenzbereich liegt. Diese Vorgangsweise erhöht neben der Recall Rate auch die Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen. (9)

Zusätzlich erlaubt diese Art des Screenings die Identifikation von Säuglingen mit Defizit an TBG, zentraler Hypothyreose, erniedrigtem T4 mit verzögertem TSH Anstieg und Hyperthyroxinämie. Eine subklinische Hypothyreose sowie jene Säuglinge, bei denen im ersten Screening T4- und TSH-Werte im Normbereich liegen und erst später ein erniedrigtes T4 mit erhöhten TSH-Werten deutlich wird, bleiben bei Screeningverfahren, die auf T4 basieren, unbemerkt.(9,14)

1.4.6.1.2 Laborchemische Evaluierung und biochemische Kriterien zur Therapieeinleitung

Laborchemische Evaluierung

Bei Vorliegen einer pathologisch erhöhten TSH-Konzentration im Neugeborenscreening sollte in Österreich das zuständige pädiatrisch endokrinologische Zentrum unverzüglich durch einen Mitarbeiter des Screeninglabors darüber in Kenntnis gesetzt werden. Wenn möglich sollten Neugeborene mit abnormen Screeningresultaten noch am selben Tag bzw. spätestens am nächsten Tag zur klinischen Untersuchung und venösen Blutabnahme einberufen werden. (8) Bei niedrigen Konzentrationen an FT4 und erhöhten TSH Werten im Serum kann die Diagnose einer primären Hypothyreose gesichert werden. (14) Der Befund eines erhöhten TSH-Wertes im Serum verbunden mit FT4 oder TT4 im Referenzbereich wäre mit einer subklinischen Hypothyreose vereinbar. TSH und T4 im Serum unterliegen in den ersten Lebenswochen dynamischen Schwankungen, weshalb für die Interpretation dieser Laborwerte altersabhängige Referenzwerte herangezogen werden sollten.(10)

In Screeningprogrammen, die sich auf eine primäre T4 Messung stützen, weisen Frühgeborene oder Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht typischerweise bei TSH-Werten im Normbereich ein erniedrigtes T4 auf. Dieses steigt physiologischerweise bis zur 6. Lebenswoche an und erreicht somit den normalen Referenzbereich.(10)

Bei Frühgeborenen erfolgt ein wiederholtes Screening, wenn der T4 Wert unterhalb des für das jeweilige Gestationsalter festgelegten Grenzwertes liegt. Sind in der getrockneten Vollblutprobe persistent erniedrigte T4 Konzentration nachweisbar sollten allerdings FT4 und TSH im Serum bestimmt werden, um eine zentrale congenitale Hypothyreose bzw. einem Mangel an TBG zu bestätigen oder auszuschließen. (8) Ein erniedrigtes Serum FT4 in Kombination mit erniedrigtem TSH oder TSH Werten im Normbereich kann für eine zentrale Hypothyreose sprechen, viel häufiger liegt dem aber ein Defizit an T4-bindenden Globulin zugrunde. (10)

Biochemische Kriterien zur Therapieeinleitung

Die ESPE empfiehlt eine sofortige Therapieeinleitung nach der ersten TSH und FT4 Bestimmung im Serum, wenn die TSH Konzentration im Screening ≥ 40 mU/L. (8) In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei TSH Werten über 40 mU/L mit hoher Wahrscheinlichkeit eine dekompensierte Hypothyreose vorliegt, was die Wichtigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns über diesem Grenzwert rechtfertigt. (8) Falls die TSH Konzentration im Vollblut unter 40 mU/L liegt kann der Therapiebeginn bis zum Erhalt der Serumtestergebnisse für 1-2 Tage verschoben werden. Liegt die FT4 Konzentration im Serum unterhalb der altersbezogenen Normwerte sollte unabhängig von der TSH-Konzentration mit einer Therapie begonnen werden. (8) Angesichts der Tatsache, dass eine regelrechte Schilddrüsenfunktion besonders in den Jahren von der Geburt bis zum 3. Lebensjahr für die neurokognitive Entwicklung eines Kindes von großer Relevanz ist, befürworten die meisten Kliniker den Beginn der Hormonsubstitution mit L-T4, wenn die TSH Konzentration im Serum persistent >20 mU/L ist, auch wenn das Serum-T4 im Referenzbereich (9,5 – 24 pmol/L) liegt. (8) In diesem Fall wird ein sorgfältiges Monitoring der Schilddrüsenfunktion zur Vermeidung einer Überbehandlung und bei regelrechter Schilddrüsenlokalisation eine neuerliche Testung nach 3 Jahren angeraten. Das Management der Fälle, bei denen die venöse TSH Konzentration zwischen 6 und 20 mU/L und FT4 im altersspezifischen Referenzbereich liegt, bleibt nach wie vor Diskussionsgegenstand. (8) In den Guidelines der ESPE wird zum einen eine Bildgebung (Sonographie bzw. Szintigraphie) empfohlen. Dies sollte die definitive Diagnosestellung erleichtern. Bleibt die TSH-Konzentration für länger als 3-4 Wochen erhöht, so kann in Absprache mit der Familie entweder mit einer L-T4-Supplementation begonnen und nach einem Auslassversuch reevaluiert oder nach 2 Wochen ohne Therapie neuerlich getestet werden. (8)

Obwohl ein Screening auf connatale Hypothyreose bereits seit 35 Jahren etabliert ist, sind die optimale Screeningstrategie und insbesondere der TSH Grenzwert bislang noch unzufriedenstellend definiert. Nicht nur eine Vielzahl von Methoden wird für die TSH-Messung herangezogen, sondern auch die TSH Grenzwerte von 178 Screeningzentren variieren zwischen 5 und 25 mU/L. (44) Unterschiede in den Prävalenzen und Recall-Raten sind die Folge. Diese Tatsache veranlasste eine griechische Forschungsgruppe, die Auswirkungen einer TSH-Grenzwert-Erniedrigung auf falsch-positive Fälle zu erforschen. In einem 3-jährigen Beobachtungszeitraum wurden Neugeborene mit einem TSH-Wert zwischen 10 und 20 mU/L im Screening mit Säuglingen mit TSH-Werten über 20 mU/L im Vollblut verglichen. (44) Mit einem TSH-cut-off-Wert von 10 mU/L wurde bei zusätzlichen 56 Neugeborenen eine connatale Hypothyreose diagnostiziert und 88,7% litten an einer permanenten Form. (44) Des Weiteren führte eine Erniedrigung des TSH-Grenzwertes auf 10 mU/L zu einer signifikanten Erhöhung der Recall Rate von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht <2500g, die Diagnose einer permanenten connatalen Hypothyreose konnte in 83,3% dieser Fälle gestellt werden. (44) Im Gegensatz dazu erhöhte die Absenkung des TSH Grenzwertes auf 10 mU/L die Anzahl der reevaluierten Kinder, bei denen sich die Diagnose einer connatalen Hypothyreose nicht bestätigte (=falsch positive Resultate) um das 10-fache. (44)

Ähnliche Ergebnisse präsentierten Korada *et al.*, die durch ein Herabsetzen der TSH Grenzwerte von 10 mU/L auf 6 mU/L ein Frühgeborenes mit connataler Hypothyreose identifizieren konnten und daraus folgerten, dass durch die Verwendung niedrigerer TSH Werte auf ein Zeitscreening verzichtet werden könnte. (45). Die selbe Forschungsgruppe zeigte in einer anderen Studie, dass durch einen TSH Grenzwert >10 mU/L milde Formen connataler Hypothyreose übersehen werden und die höhere Detektionsrate bei einem Grenzwert von 6 mU/L die dadurch entstehenden Mehrkosten und die höher Recall Rate rechtfertigen würde. (46)

1.4.6.2 Bildgebende Diagnostik

1.4.6.2.1 Sonographie

Als leicht verfügbares, kostengünstiges, strahlenfreies und nicht-invasives bildgebendes Verfahren hat die Schilddrüsenultraschalluntersuchung vor allem in der Erstdiagnostik von Kindern mit pathologischem Screeningergebnis ihren Stellenwert. (47-50) Technische Erneuerungen ermöglichen es, unter Einsatz von Hochfrequenz-Transducern (8-13 MHz)

Strukturen in einer Tiefe von 5cm mit einer Auflösung von 2 mm darzustellen. (48,50) Die Ultraschalluntersuchung ist demnach ausreichend sensitiv um fehlendes oder vorhandenes Schilddrüsengewebe sowie Größe, Morphologie, Echogenität und Vaskularität der Schilddrüse zu erfassen. (49-51)

Da die Ultraschalluntersuchung die Schilddrüsenanatomie repräsentiert, die funktionellen Aspekte dabei aber nicht mitberücksichtigt, macht das Sonographieergebnis einer morphologisch unauffälligen Schilddrüse in normaler Lage eine ergänzende Diagnostik wie bspw. eine Szintigraphie mit Perchlorat-Depletionstest notwendig, um eine permanente congenitale Hypothyreose von einer transienten Hypothyreose und einer transienten Hyperthyrotropinämie abgrenzen zu können. (50) (Die Szintigraphie mit Perchlorat-Depletionstest wird in der Praxis allerdings nur selten als diagnostisches Mittel herangezogen.) Fehlt bei der sonographischen Untersuchung Schilddrüsengewebe in physiologischer Lokalisation, so impliziert dies eine thyroideale Dysgenese. Die Detektion einer Ektopie gelingt bei alleiniger Verwendung von Sonographie allerdings nur in 0-21%, weshalb für die genaue Differenzierung zwischen Ektopie und Athyreose die zusätzliche Durchführung einer Jodsintigraphie erforderlich wird. (48-50)

Aufgrund der Tatsache, dass im ektopen Gewebe eine verstärkte Durchblutung nachgewiesen werden konnte, ist die farbcodierte Doppler-Sonographie, die zusätzlich zur morphologischen Abbildung eine Farbdarstellung des Blutflusses liefert, besonders beim Nachweis einer Schilddrüsenektopie hilfreich. Diese Hypervaskularisierung dürfte den gesteigerten Stoffwechsel im ektopen Gewebe, der durch eine TSH-Stimulierung herbeigeführt wird, reflektieren. Nach Hormonsubstitution war nämlich wieder ein reduzierter Blutfluss zu verzeichnen. (47) Gleiche Ergebnisse lieferte eine andere Studie, die ein hyperechogenes, stark vaskularisiertes ektopes Gewebe vor Therapie und bei Kindern nach jahrelanger Behandlung eine hypoechogene ektopie Schilddrüse mit geringer Gefäßdichte nachweisen konnte. (51)

Die häufigste Fehlerquelle in der Schilddrüsenultraschallsonographie stellt die Fehldiagnose von nicht-thyroidalem Gewebe als thyroideale Dysplasie bzw. Hypoplasie dar. (49,52) Demnach sollten die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale dieser Strukturen in Betracht gezogen werden. Schilddrüsengewebe weist eine höhere Echogenität als die Muskulatur auf, ist aber hypoechogener als Fettgewebe. (8) Zusätzlich ist nicht-thyroidales Gewebe durch eine heterogenere Textur und eine deutlich reduziertere Vaskularisierung vom normalem, hypoplastischem oder ektopem thyroidalen Gewebe abgrenzbar. Eine Ausbreitung dieses nicht-thyroidalen Gewebes bis hinter die Carotisscheide im Gegensatz zu gut begrenzten

Rändern der neonatalen Schilddrüse sowie das Vorhandensein von hypoechogenen oder anechogenen Zysten sind weitere Kennzeichen, die dem Untersucher eine Differenzierung erleichtern sollten. (52)

1.4.6.2.2 Szintigraphie

Da die Schilddrüsenszintigraphie neben einer präzisen Charakterisierung der Ätiologie auch die Identifizierung der zugrundeliegenden genetischen Faktoren bei Dys hormonogenese erleichtert, stellt dieses diagnostische Verfahren einen wesentlichen Bestandteil eines optimalen klinischen Managements der CH dar. (53,54) Bei connataler Hypothyreose gilt es, zwischen permanenten und transienten Formen zu differenzieren, und so kommt der Szintigraphie auch eine entscheidende Rolle in der Vermeidung unnötig langer L-T4-Therapien bei transienten Formen aber auch in der Optimierung der L-T4 Substitution bei permanenter CH zu. (54)

Die Schilddrüsenszintigraphie stellt das diagnostische Werkzeug der primären connatalen Hypothyreose dar. Das Szintigramm zeigt die Aufnahme des Isotops, die Lokalisation und grobe anatomische Struktur, ist aber in der Erfassung der Schilddrüsengröße und -morphologie weniger hilfreich. (48) Die Szintigraphie ermöglicht die Darstellung einer Athyreose (Fehlen eines signifikanten Tracer-uptakes), einer hypoplastischen Schilddrüse (rund geformte Lappen mit geringem Kontrast oder verminderte Traceraufnahme, ev. mit begleitender Asymmetrie der Lobi oder gänzlichem Fehlen eines Lappens), einer Hemiagenese, einer ektopen Schilddrüse (z.B. Zungengrundstruma) und einer physiologischen oder vergrößerten Schilddrüse mit oder ohne gesteigerter Tracer-Aufnahme. Da Iodid das zentrale Atom der Biosynthese thyroidaler Hormone darstellt, wird durch eine auf ^{123}I basierende Schilddrüsenszintigraphie eine funktionelle Klassifikation der Iodfehlverwertung möglich. (54) Zeigt das Szintigramm bei normaler Position und Anatomie der Thyroidea eine gesteigerte ^{123}I -Aufnahme, liegt die Diagnose einer Dys hormonogenese oder einer transienten Hypothyreose nahe und es ist ein Perchlorat-Depletionstest indiziert. Dieser Test ermöglicht die Diagnose von Mutationen im Thyreoperoxidase-Gen, dem häufigsten Defekt der Dys hormonogenese. (3,54) Dazu wird 1-2 Stunden nach Verabreichung einer Perchloratdosis Radiojod appliziert. Wird ein über 10 %-iger Radiojodverlust aus der Schilddrüse verzeichnet, so spricht dies für das Vorliegen eines Organifikationsdefektes. (13,54) Der Perchlorat-Depletionstest hat in der Praxis allerdings nur einen untergeordneten Stellenwert.

Als Isotope für die nuklearmedizinische Untersuchung der Schilddrüse eignen sich 1-2 MBq ^{123}I (^{123}I od) oder 10-20 MBq $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ chnetium Perchnetat). Die Szintigraphie erfolgt bei Verwendung von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 20 Minuten nach intravenöser Injektion oder wenn Gewebe vorhanden ist, das auf TSH anspricht, innerhalb 30-120 Minuten (^{123}I). Unter Anwendung von ^{123}I kann bei geringem Kontrast des ersten Szintigramms bzw. zur Analyse des Organifikationsprozesses eine zusätzliche spätere Aufnahme (zwischen 120 Minuten und 24 Stunden) hilfreich sein. (48,54) ^{123}I ist teurer als $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Perchnetat und muss eigens bestellt werden, während $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ in nuklearmedizinischen Abteilungen vorrätig und daher leichter verfügbar ist. Weiters unterscheiden sich die beiden Isotope hinsichtlich ihrer Anreicherung im Gewebe, während ^{123}I nur vom Schilddrüsenparenchym aufgenommen wird, akkumuliert $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ in zusätzlichen Geweben, wie beispielsweise in den Speicheldrüsen. (53) Eine Ektopie der Schilddrüse kann zwar durch beide Isotope identifiziert werden, liegt das ektope Gewebe allerdings nahe den Speicheldrüsen, kann die orale Anreicherung von $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ eine thyroideale Ektopie verschatten oder maskieren bzw. im Gegenteil dazu eine Ektopie bei physiologischer Schilddrüsenlokalisation vortäuschen. Zusätzlich werden aufgrund der geringeren Sensitivität der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Perchnetat-Szintigraphie mehr Patienten fälschlicherweise als athyreot überklassifiziert, wenn als radioaktiver Marker $^{99\text{m}}\text{Tc}$ herangezogen wird. Da ^{123}I die genaue Lokalisation des molekularen Defekts erkennen lässt und so die Genauigkeit der ätiologischen Klassifikation zusätzlich erweitert, ist dieses Isotop für die diagnostische Abklärung einer Dys hormonogenese mit oder ohne Struma am besten geeignet. (54)

Einige Kliniker äußern Bedenken in Bezug auf Strahlenbelastung. (53) ^{123}I ist in der Bildgebung der Thyroidea bereits seit einigen Jahrzehnten in Verwendung und es zeigte sich bisher keine wissenschaftliche Evidenz für ein erhöhtes Schilddrüsenkarzinomrisiko. (53) Die effektive Dosis der beiden Isotope ist sehr gering und ergänzend kommt hinzu, dass die Radiojodaufnahme bei den meisten ätiologischen Subgruppen entweder reduziert oder gar nicht vorhanden ist bzw. dass nach dem Perchlorate-Depletionstest die Jodaktivität stark absinkt. (54) Außerdem bleibt im Falle von ^{123}I die Strahlenabsorption auf die Schilddrüse limitiert. Verglichen mit einem Thoraxröntgen ist die Ganzkörperstrahlenbelastung bei der Szintigraphie um das 3-fache geringer. (53)

Unabhängig vom Zeitpunkt, der für eine derartige nuklearmedizinische Untersuchung gewählt wird, darf kein bildgebendes Verfahren den Beginn einer Substitutionstherapie verzögern. (7,8) Eine Substitutionstherapie mit L-T4 beeinflusst die Aufnahme des Isotops nur, wenn TSH auf Werte unter 5 mU/L supprimiert wird. Dies ist allerdings

unwahrscheinlich, wenn die Szintigraphie innerhalb 5 Tagen nach Therapiebeginn durchgeführt wird. (7) Demzufolge empfiehlt die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie eine Schilddrüsenszintigraphie innerhalb der ersten 7 Tage nach Therapieeinleitung. (8)

Um Fehlern in der Interpretation der Szintigraphieergebnisse vorzubeugen, sollte bedacht werden, dass in bestimmten Situationen keine bzw. eine reduzierte Traceraufnahme erfolgt, obwohl eine anatomisch normale Schilddrüse vorliegt. Dieses Phänomen führt unweigerlich zur Fehldiagnose einer Athyreose und tritt zum einen auf, wenn bei verspäteter Durchführung der Szintigraphie durch die L-T4-Therapie bereits eine TSH-Suppression stattgefunden hat. Mit einer fehlenden oder verminderten Isotopaufnahme ist aber auch bei Iodexposition beispielsweise durch topische Applikation von Iod zur antiseptischen Therapie, bei TSH-Rezeptor-Blockade durch mütterliche Antikörper und seltener bei Defekten in der Iodaufnahme wie Mutationen im Natrium-Iodid-Symporter-Gen zu rechnen. (3,7) Um eine Fehldeutung der Szintigraphieergebnisse weitgehend zu vermeiden, empfiehlt sich neben einer venösen TSH-Messung die gleichzeitige Durchführung einer Ultraschalluntersuchung.(7)

1.4.6.2.3 Szintigraphie und Sonographie kombiniert

Sowohl Szintigraphie als auch Sonographie sollten bei Neugeborenen mit erhöhten TSH Konzentrationen für die weitere Diagnostik herangezogen werden. (8) Die kombinierte Anwendung von Szintigraphie und Sonographie erlaubt durch eine verbesserte diagnostische Genauigkeit eine präzise Definition des thyroidalen Phänotyps, was für ein besseres Verständnis der thyroidalen Entwicklung und der molekularen Defekte, die dem Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose zugrunde liegen können, von großer Wichtigkeit ist. (8,48) Demnach kann sowohl eine vergrößerte oder hypoplastische als auch eine anatomisch unauffällige jedoch in der Hormonsynthese beeinträchtigte Schilddrüse identifiziert und deren weiterführende Abklärung im Sinne einer nachfolgenden molekulargenetischen Diagnostik eingeleitet werden. Des Weiteren wird ein zuverlässiger Nachweis einer Ektopie gewährleistet. Auch die inkorrekte Diagnose einer Athyreose im Kontext mit einer fehlenden Isotopaufnahme in der Szintigraphie kann verifiziert werden, wenn als Ergänzung eine Sonographie durchgeführt wird und sich hierbei eine Glandula in situ zeigt. (8)

1.4.6.3 Therapeutisches Management

1.4.6.3.1 Therapieempfehlungen

Obwohl Triiodthyronin (T3) das biologisch aktive Hormon darstellt ist Levothyroxin (L-T4) mit einer Halbwertszeit von 6 Tagen das Substitutionsmedikament der Wahl. (8,55,56)

Nur ein kleiner Teil der täglich produzierten Triiodthyroninmenge wird von der Schilddrüse sezerniert, der weitaus größere Anteil entstammt der Umwandlung von T4 in T3 durch gewebspezifische Deiodasen. (55) Dennoch zeigten Studien an thyreoidektomierten Ratten, dass nicht jedes Gewebe über ein derartiges Conversionsvermögen verfügt und nur durch eine Kombinationstherapie aus T3 und T4 ein Euthyroidismus im Plasma und in bestimmten Geweben hergestellt werden konnte. Diese Beobachtung veranlasste zu Studien hinsichtlich der Effektivität einer T3-T4-Kombinationstherapie bei Hypothyreose, wobei weder bei Kindern noch bei Erwachsenen Vorteile gegenüber einer T4-Monotherapie deutlich wurden. (55,56)

In den späten 1970er und frühen 1980er Jahren wurde bei Kindern mit connataler Hypothyreose erst nach dem 14. Lebenstag eine Therapie mit einer Levothyroxindosis von 5-10 µg/kg/d eingeleitet. Das intellektuelle Outcome dieser Kinder lag deutlich unter jenem einer gesunden Kontrollgruppe, weshalb die Therapieadäquatheit in Frage gestellt und das Behandlungsregime hinsichtlich eines früheren Therapiebeginns und einer höheren Dosierung adaptiert wurde. (57,58) Dass durch eine frühere Substitutionstherapie eine deutliche Verbesserung des psychomotorischen und kognitiven Outcomes erzielt werden konnte, wurde in zahlreichen Studien bewiesen. (57,59,60) Ähnliches zeigte eine niederländische Studie, in der selbst Kinder mit milden Formen einer connatalen Hypothyreose keine normale mentale und psychomotorische Entwicklung erzielen konnten, wenn diese erst am bzw. nach dem 13. Lebenstag eine geringer als 9,5 µg/kg/d dosierte L-T4-Therapie erhalten. (60) Hauri-Hohl *et al.* berichteten, dass ein verzögerter Therapiebeginn zusätzlich mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Feinmotorik verbunden war. (61) Auch in den europäischen Guidelines wird eine ehestmögliche jedoch spätestens innerhalb der ersten beiden Lebenswochen einsetzende Substitutionstherapie empfohlen. (8)

Therapieziel

Das Haupttherapieziel der connatalen Hypothyreose liegt in einer möglichst raschen Erhöhung der T4-Konzentration auf 10-15 µg/dl im Serum und einer damit

einhergehenden Normalisierung des TSH-Spiegels um Wachstumsrestriktionen zu verhindern und eine weitgehend normale kognitive Entwicklung zu erzielen, wobei eine schwerwiegende Überbehandlung vermieden werden soll. (62)

Dosierung von L-Thyroxin

In zahlreichen Studien, in denen unterschiedliche initiale Dosierungen von L-Thyroxin verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass vor allem Kinder mit schwerer connataler Hypothyreose von höheren Anfangsdosen (über 10 µg/kg/d) profitieren würden. (62-66) Bei einer initialen Dosis von 10-15µg/kg/d konnte eine sehr rasche Normalisierung der Serum-TSH-Konzentration erzielt werden (innerhalb der ersten 2 Wochen) wodurch sich vor allem bei Kindern mit schwerer Hypothyreose eine deutliche Verbesserung des intellektuellen Outcomes zeigte. (62-65) Hinsichtlich Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang und Knochenreife ließen sich im Vergleich der Anfangsdosen 6-8 µg/kg/d, 8,1-10 µg/kg/d und 10,1-15,0 µg/kg/d keine Unterschiede feststellen, unbeeinflusst von der initialen L-Thyroxindosierung wurde eine der Normalbevölkerung entsprechende körperliche Entwicklung erreicht. (63) Bei Ratten sind supraphysiologische T4 Konzentrationen erforderlich um die T3-Homeostase im zerebralen Cortex aufrechtzuerhalten. Daher kann spekuliert werden, ob ein ähnlicher Mechanismus auch bei Kleinkindern von Bedeutung ist und erhöhte Konzentrationen an Serum T4 benötigt werden um normale zerebrale T3 Spiegel und ein physiologisches Serum-TSH in den ersten Lebensmonaten sicherzustellen. Demnach ist TSH als wichtiger Indikator für die biologischen Effekte der Schilddrüsenhormone im Gehirn anzusehen und sollte daher neben FT4 zur Kontrolle des Behandlungserfolges herangezogen werden.(63,67) Basierend auf diesen Erkenntnissen rät auch die Europäische Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie zu einer initialen L-T4 Dosis von 10-15 µg/kg/d, wobei Kinder mit schweren Formen connataler Hypothyreose mit der höchsten initialen Dosis und jene mit moderater oder milder Hypothyreose mit geringerer Dosis antherapiert werden sollten. (8)

Die optimale Dosierung von L-Thyroxin ist dennoch Diskussionsgegenstand, nicht zuletzt, weil bei PatientInnen, die eine sehr hohe initiale Dosis erhielten, Verhaltensauffälligkeiten sowie Defizite in Visuomotorik und Zahlenverständnis beobachtet wurden. (63) Während Craniosynostose und neurologische Symptome als Folgeschäden einer schweren Überbehandlung und neonatalen Thyreotoxikose gut dokumentiert sind, sind jedoch die nachteiligen Effekte einer moderaten Übertherapie noch weitgehend unbekannt. (68) Bemerkenswerterweise wurden allerdings in keiner der beiden Studien, die nach 4 Jahren

bzw. 5 Jahren und 9 Monaten den Behandlungserfolg von Kindern, die eine initiale L-Thyroxindosis von über 10 µg/kg/d erhielten, evaluierten Symptome einer Überdosierung beobachtet. (63,64)

Verabreichungsform

L-T4 sollte nach Möglichkeit oral verabreicht werden. (8) Levothyroxin ist als Tablette und kürzlich auch in flüssiger Darreichungsform als Tropfen verfügbar. (69) Bei Neugeborenen und Kindern können die Tabletten zerstoßen und mit einigen Millilitern Flüssigkeit wie Wasser oder Muttermilch eingenommen werden. (8) Die unlängst zugelassene L-T4 Lösung ermöglicht eine präzisere Dosistitration und stellt so eine weitere brauchbare Verabreichungsform insbesondere für Neugeborene und Kleinkinder dar. (69) Ist eine per orale Gabe unmöglich, kann Levothyroxin auch intravenös appliziert werden. In diesem Fall wäre die i.v. Dosis an die gemessenen TSH und FT4 Konzentration anzupassen und sollte nicht mehr als 80% der oralen Dosis betragen, eine i.v. Applikation ist allerdings von untergeordneter klinischer Relevanz. (8) Eine aktuelle Studie von Carswell zufolge unterscheiden sich generisches Levothyroxin und Originalmedikamente hinsichtlich ihrer Bioäquivalenz. Insbesondere bei Kindern mit schwere Hypothyreose und verminderter Hormonreserve war die TSH Konzentration nach 8-wöchiger Therapie mit Originalpräparat signifikant niedriger als nach Behandlung mit einem Generikum. Aus diesem Grund scheint insbesondere bei schwer hypothyreoten unter 3-jährigen PatientInnen die Verschreibung von Originalpräparaten sinnvoll. (70)

Oral verabreichtes Levothyroxin hat eine mittlere Bioverfügbarkeit von 50-80%, welche durch Eisen, Soja und Calcium beeinflusst werden kann. Außerdem wurde bei Kindern mit connataler Hypothyreose während der ersten Wochen L-T4 Therapie eine Hypersensitivität auf Vitamin D-Präparate mit Hypercalzämie beschrieben, möglicherweise aufgrund prophylaktischer Supplementation von Vitamin D (Dosierung von Vitamin-D in der Studie nicht näher bezeichnet). (8) Da Nahrungsmittel oder andere Medikamente die Absorption von L-Thyroxin behindern können, wird eine Einnahme auf nüchternen Magen ca. 30 Minuten vor dem Frühstück empfohlen. (71) In einer Studie an Erwachsenen konnten allerdings bei Levothyroxineinnahme vor dem Schlafengehen signifikant höhere Schilddrüsenhormonspiegel nachgewiesen werden., weshalb dieser Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme als gute Alternative zur morgendlichen Gabe gesehen wird.(71) Ein möglicher Erklärungsansatz für die höhere Wirksamkeit bei nächtlicher Einnahme ist die bei Nacht reduzierte Motilität des Magen-Darm-Traktes, die in einer verlängerten

intestinalen L-T4 Exposition resultiert. (71) Zusätzlich erreicht die basale Säuresekretion ihr Maximum am späten Abend, ein weiterer Parameter, der die Absorption von Levothyroxine verbessert. (71)

1.4.6.3.2 Klinisches Monitoring

Da eine adäquate Therapie einen äußerst bedeutsamen Prädiktor für die neurokognitive Entwicklung darstellt, wie bereits unter „1.2.6.3.2 Prognostische Faktoren“ dargelegt, und trotz hohen initialen Dosen längere Episoden supraphysiologischer FT4 und TT4 Spiegel vermieden werden sollten, ist ein regelmäßiges Monitoring des TSH- und FT4- oder TT4-Spiegels unerlässlich. (8,72) TSH sollte im altersspezifischen Referenzbereich und die Serum Konzentrationen von TT4 oder FT4 in der oberen Hälfte des alterstypischen Normbereichs gehalten werden, so die Empfehlung der Europäischen Consensus-Guidelines. (8) Es wird geraten, entsprechend der gemessenen Hormonkonzentration die Dosis zu adaptieren, eine einmalig hohe FT4 Konzentration sollte jedoch noch nicht zur Dosisreduktion Anlass geben. (8) Die erste Kontrolluntersuchung sollte 1-2 Wochen nach Therapiebeginn stattfinden, anschließend ist ein intensives Follow-up im ersten Jahr vorgesehen (bis zur vollständigen Normalisierung des TSH-Wertes alle 2 Wochen, anschließend alle 1-3 Monate bis zum 1.Lebensjahr). (8) Zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr sollten sich Kinder mit connataler Hypothyreose alle 2-4 Monate, anschließend alle 3-12 Monate bis zum Abschluss des Wachstums klinischen und laborchemischen Untersuchungen unterziehen. Wird die Adhärenz in Frage gestellt oder wurden abnormale Werte erhoben, sollten die Intervalle der Labormessungen verkürzt werden. (8) In Übereinstimmung mit den amerikanischen Guidelines wird auch von der ESPE nach jeder Dosis- oder Präparatänderung (Umstellung von Originalpräparat auf Generikum) eine Reevaluierung der Schilddrüsenfunktion nach 4-6 Wochen empfohlen. (8,9) Bei Kindern mit präexistenter kardialer Insuffizienz sollte die Substitutionstherapie mit der Hälfte der vorgegebenen L-Thyroxindosis begonnen werden und diese unter Berücksichtigung des FT4-Spiegels nach 2 Wochen gesteigert werden.(8) Dass Patienten mit L-Thyroxin-Langzeittherapie häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden und dies vor allem mit erhöhten ($>4\text{mU/L}$) oder supprimierten Serum-TSH-Werten ($<0,03\text{mU/L}$) korreliert, wurde bereits unter dem Punkt „1.2.5 Comorbiditäten“ beschrieben. (37) Durch ein sorgfältiges, regelmäßiges biochemisches Monitoring und adäquate Therapie lässt sich das Risiko für Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems jedoch minimieren. (8)

1.4.6.4 Outcome

1.4.6.4.1 Neurokognition, Psychomotorik und Verhalten

Seit Einführung des Neugeborenen-Screenings kann frühzeitig mit adäquater Substitutionstherapie begonnen werden, weshalb eine schwerwiegende intellektuelle Beeinträchtigung (definiert als Intelligenzquotient <70) in gescreenten Populationen praktisch nicht mehr auftritt und der mittlere Intelligenzquotient dieser Patienten um 20 Punkte höher liegt als in der Präscreening-Ära. (7,17,73) Dennoch sind bei einigen frühtherapierten Patienten subtile kognitive und neuromotorische Defizite, die bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben, zu verzeichnen. (7,17,74,75)

Psychomotorik

Hinsichtlich Psychomotorik zeigten Schulkinder, die eine frühzeitige hochdosierte Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erhielten, vor allem in den Bereichen Fein- und Grobmotorik sowie in der Durchführung repetitiver, alternierender und sequenzieller Bewegungen Schwächen. (61)

Intelligenz

Rovet *et al.* stellte auch bei früher Therapie zwischen Kindern mit congenitaler Hypothyreose im Alter von 6 Jahren und deren gleichaltrigen gesunden Geschwistern einen IQ-Unterschied von 6 Punkten fest. (75) Bei 20-jährigen Erwachsenen konnten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ebenfalls leichte intellektuelle Defizite gemessen werden. Die festgestellte IQ-Differenz entsprach in etwa jener, die bereits bei Schulkindern zu verzeichnen war, was für eine fortwährende jedoch mit zunehmenden Alter nicht zunehmende leichte Intelligenzminderung bei PatientInnen mit congenitaler Hypothyreose spricht. (74) Bei einigen Kindern wurden eine verzögerte sprachliche Entwicklung, Leseschwierigkeiten sowie Defizite in Arithmetik und Zahlenverständnis beobachtet. (17,74,76)

Bargagna *et al.* konnte bei 20% der Kinder mit congenitaler Hypothyreose eine generelle Lernschwäche feststellen. Es waren davon vor allem Kinder im Vorschulalter betroffen, wobei sie bei Aufgabenstellungen wie dem Abzeichnen von Symbolen oder geometrischen Figuren, dem spontanen Schreiben oder dem Schreiben von Diktaten und dem Wiederholen von Phrasen schlechtere Ergebnisse als gesunde SchulkollegInnen erzielten.

(77) Kinder im Grundschulalter wiesen vor allem Defizite in der orthographischen Fehlererkennung auf. (77)

Gedächtnis

Zusätzlich ist einer Studie von Wheeler *et al.* zufolge bei 9-15-jährigen frühbehandelten PatientInnen mit connataler Hypothyreose verglichen mit gleichaltrigen Jugendlichen insbesondere das verbale Gedächtnis beeinträchtigt. Außerdem berichteten deren Eltern von räumlich-visuellen Gedächtnisproblemen, die sich vor allem im täglichen Alltag äußern würden. Bei der Magnetresonananzuntersuchung wiesen die Jugendlichen mit connataler Hypothyreose kleinere hippocampale Volumina auf. (78) Ähnliche Resultate lieferte eine Studie von Willoughby *et al.*, in der Kinder mit connataler Hypothyreose Schwierigkeiten bei der Reproduktion von Inhalten des autobiographischen Gedächtnisses aufwiesen, wobei auch dies mit einem reduzierten Volumen des anterioren Hippocampus assoziiert war. (79)

Aufmerksamkeit, Verhalten und psychisches Wohlbefinden

Andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen connataler Hypothyreose und Aufmerksamkeitsdefiziten sowie aggressivem Verhalten feststellen. Eine reduzierte Konzentrationsfähigkeit stand hierbei insbesondere mit Episoden von Überbehandlung ($TSH \leq 0,5$ mU/L) aber auch mit einer verzögerten Normalisierung von Serum-T4 nach Therapiebeginn in Verbindung. (8,68,80) Eine italienische Studie, die eine Fragebogenerhebung an 30 frühtherapierten Kindern (im mittleren Alter von 10 Jahren und 4 Monaten) und Jugendlichen (im mittleren Alter von 13 Jahren und 5 Monaten) mit connataler Hypothyreose durchführte und die Ergebnisse mit jenen einer gleichaltrigen Kontrollen verglich, berichtete bei Kindern mit connataler Hypothyreose über einen signifikant höheren Anteil an delinquente Verhaltensweisen, wobei sich dies in Form von Lügen, Beschimpfungen, Schule-Schwänzen, sowie in einem fehlenden Schuldeingeständnis äußerte. (81) Hierbei ist anzumerken, dass diese Daten einer Fragebogenerhebung (Achenbach's and Edelbrock's Child Behavior Checklist) entstammen. (81) Da die Befragung an Eltern der an connataler Hypothyreose erkrankten Kindern- und Jugendlichen durchgeführt wurde und die Resultate somit die subjektive Wahrnehmung der Erziehungsberechtigten widerspiegeln, ist eine Interpretation dieser Ergebnisse nur mit Einschränkung möglich.

Kooistra *et al.* beobachtete bei frühtherapierten Kindern mit thyroïdaler Agenesie mehr eine Introversion als ein negatives Sozialverhalten und Aufmerksamkeitsdefizite, weshalb den Erkenntnissen dieser Studie zufolge der von anderen Forschungsgruppen deklarierte Zusammenhang von connataler Hypothyreose und ADHS mit Vorbehalt betrachtet werden sollte. (82)

Unter den Jugendlichen (mittleres Alter: 13 Jahre, 5 Monate) mit connataler Hypothyreose zeigten 44% Symptome einer Angststörung, wobei dies vor allem in Form von Trennungsängste mit zusätzlicher phobischer Komponente deutlich wurden. 16% der der adoleszenten PatientInnen mit connataler Hypothyreose litten zusätzlich an affektiven Störungen wie Depressionen und bei 11% waren Verhaltensauffälligkeiten mit Aufmerksamkeitsdefiziten nachweisbar. (81) Eine niederländische Studie zeigt einen negativen Einfluss der connatalen Hypothyreose auf die Lebensqualität der betroffenen jungen Erwachsener, deren soziale Entwicklung sowie deren Selbstbewusstsein. Verglichen mit gesunden niederländischen Bevölkerung wiesen auch diese PatientInnen häufiger Depressionen auf.

1.4.6.4.2 Wachstum, Pubertät und Fertilität

Wachstum

Unter adäquater Therapie wird bei PatientInnen mit connataler Hypothyreose ein normales Längenwachstum erreicht, wobei die Körpergröße bei beiden Geschlechtern sogar über der genetischen Zielgröße liegt. (83-85) Insbesondere bei Kindern mit schwerer connataler Hypothyreose oder Athyreose wurde ein größerer fronto-occipitaler Kopfumfang gemessen, wobei dies vor allem auf ein kompensatorisch gesteigertes Wachstum der Calvaria bei kleiner Schädelbasis (aufgrund eines pränatalen Hormonmangelzustandes) zurückzuführen sei. (8,84)

Pubertät und Fertilität

Unabhängig von Ätiologie, Schweregrad der Erkrankung und Zeitpunkt des Therapiebeginns setzt die Pubertät bei gescreenten, frühtherapierten Jungen und Mädchen innerhalb des physiologischen Altersbereichs ein und nimmt einen normalen Verlauf. (85) In einer französischen Populationsstudie entsprach der Zeitpunkt der Menarche bei frühtherapierten PatientInnen mit connataler Hypothyreose jenem der Kontrollgruppe. Mit Ausnahme der Frauen, die an einer besonders schweren Form der connatalen

Hypothyreose litten, ergab sich bei gescreenten, frühtherapierten Patientinnen keine Evidenz für eine geringere Fertilität. (39)

1.4.6.4.3 BMI und Knochenmetabolismus

BMI

Während des ersten Lebensjahres erfahren gesunde Kinder einen Anstieg des BMIs. Der BMI beginnt anschließend ab dem 9. Lebensmonat abzusinken und erreicht vor der kontinuierlichen Zunahme während der Adoleszenz physiologischerweise im 5. bzw. 6. Lebensjahr sein Minimum. Dieser Zeitpunkt des minimalen BMIs vor dem darauffolgenden neuerlichen Anstieg wird als „Adiposity Rebound“ bezeichnet. (86) Bei Kindern mit connataler Hypothyreose wurde, verglichen mit gesunden Kindern, ein früherer „Adiposity Rebound“ (geringeres Alter zum Zeitpunkt der BMI-Wende) verzeichnet. (87) Es gilt als erwiesen, dass ein „Early adiposity Rebound“ mit einem höheren BMI im Erwachsenenalter assoziiert ist, weshalb auch bei Kindern mit connataler Hypothyreose ein höheres Risiko für Adipositas im Erwachsenenalter besteht. (86,87) Zusätzlich wurde in Studien unter PatientInnen mit connataler Hypothyreose ein höherer Anteil an übergewichtigen und fettleibigen Kindern und jungen Erwachsenen nachgewiesen. (17,34,85) In Anbetracht dessen sollten Lifestyle-Interventionen mit Focus auf gesunde Ernährung und vermehrte körperliche Betätigung bei Kindern mit connataler Hypothyreose etabliert werden. (8)

Knochen

Schilddrüsenhormone haben einen Einfluss auf Reifung und Remodellierung des Knochengewebes. (8) Eine persistierende kleine Fontanelle, eine große vordere Fontanelle sowie eine erweiterte sagittale Sutur sind als Zeichen einer verzögerten Knochenreife für den Schweregrad einer connatalen Hypothyreose wegweisend. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Fehlen einer oder beider Knieepiphysen im Zusammenhang mit der T4 Konzentration zum Diagnosezeitpunkt und dem IQ-Outcome steht, sodass dies als zuverlässiger Index für eine intrauterine Hypothyreose angesehen werden kann. (8) Bei PatientInnen mit connataler Hypothyreose, die eine Überbehandlung mit L-Thyroxin erfuhren, dominierte die Knochenresorption über der Aktivität der Osteoblasten, was einen progressiven Verlust an Knochenmasse zur Folge hatte. (8,17,88) Durch ein

gewissenhaftes Monitoring der L-Thyroxin-Therapie lassen sich derartige nachteilige Therapieeffekte auf das Skelettsystem vermeiden. (88)

Die Knochenmineraldichte liegt bei Kindern und jungen Erwachsenen zweier Studien zufolge im Normbereich. (8,17) Dennoch empfiehlt die ESPE bei Kindern mit congenitaler Hypothyreose eine tägliche Calciumaufnahme von 800-1200 mg. Calcium sollte dabei vorzugsweise über die Nahrung zugeführt werden, kann der Bedarf alimentär nicht gedeckt werden, so sollte auf Calciumsupplemente zurückgegriffen werden. (8)

1.4.6.4.4 Prognostische Faktoren

Wie bereits unter „1.2.6.3.1 Therapieempfehlungen“ beleuchtet, sind der **Zeitpunkt des Therapiebeginns und initiale L-T4 Dosis** untrennbar mit dem neurokognitiven und motorischen Outcome verbunden. (61,65)

Ätiologie und Schweregrad

Der Schweregrad der Erkrankung, der als eine verzögerte Knochenreife oder stark erniedrigte T4-Konzentrationen ($< 2,3 \mu\text{g/dl}$ bzw. $\leq 3 \mu\text{g/dl}$) vor der Behandlung definiert ist, gilt als weiterer prädiktiver Faktor für die neurologische und motorische Entwicklung. (52,55,56,63-65,74) Des Weiteren ist eine Athyreose in Bezug auf das intellektuelle Outcome als prognostisch ungünstiger als eine thyroideale Dysgenese anzusehen. (51) In einer französischen Studie waren eine Athyreose, initial niedrige T4-Spiegel im Serum ($\leq 53 \text{ nmol/L}$) sowie eine verzögerte Knochenreife (definiert als beidseitiges Fehlen der epiphysialen Ossifikationszentren) mit einem verzögerten Eintritt in die Mittelschule korreliert. (89) Eine Studie von Hassani *et al.* zeigte außerdem eine Assoziation zwischen der geringeren Fertilität bei Frauen und dem Schweregrad der congenitalen Hypothyreose. Dies suggeriert, dass eine schwere Hypothyreose auf die Entwicklung des Reproduktionstraktes während der Fetalperiode Einfluss nimmt. (39)

Compliance und Therapievariablen

Außerdem besteht ein inverser Zusammenhang zwischen der Zeit bis zur Normalisierung des TSH-Wertes, was unter anderem einen Prädiktor für gute Compliance darstellt, und der neurologischen Entwicklung. (9,53) Kinder, bei denen sich die TSH-Konzentration erst nach 3 Monaten normalisierte, weisen den Ergebnissen einer Studie von Gauchard *et al.* zufolge, signifikante Defizite in Gangbild, Psychomotorik und schulischen Leistungen auf. (63) Ähnliche Resultate lieferte eine Studie von Selva *et al.*. PatientInnen, bei denen sich

die Schilddrüsenfunktion erst nach 2 Wochen normalisierte, erzielten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Kognition und schulischer Leistung schlechtere Ergebnisse als jene, bei denen das TT4 bereits innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn im Normbereich lag. (58) Aktuellen Forschungsergebnissen zufolge haben Kinder, bei denen im ersten Lebensjahr niedrig normale T4 Konzentrationen und erhöhte TSH-Werte gemessen wurden ein geringeres intellektuelles Leistungsvermögen als PatientInnen, bei denen die T4 Konzentrationen konstant hochgehalten wurde und das Auftreten von 4 oder mehr Episoden einer insuffizienten TSH-Suppression (>5 mU/L) nach dem 6. Lebensmonat war mit Defiziten im schulischen Bereich assoziiert. (72) Legér et al berichteten von einer Assoziation zwischen unzureichender Compliance (Bewertung durch den Pädiater) bzw. inadäquater Therapie (definiert als Anzahl der TSH-Messungen ≥ 15 mU/L) und einem verspäteten Eintritt in die Mittelschule bzw. Gymnasium. (89) Eine norwegische Studie, in der ein Zusammenhang zwischen Defiziten im Zahlenverständnis bzw. sprachlichen Bereich und Therapievariablen (initiale L-Thyroxindosis und mittlere T4-Konzentrationen im Serum während der ersten 6 Lebensjahre) nachgewiesen werden konnte, geht mit diesen Ergebnissen konform. (74)

Als Determinanten der Körpergröße sind die Ätiologie, der Schweregrad der Erkrankung, die initiale Dosierung der Schilddrüsenmedikation oder der Zeitpunkt des Therapiebeginns von untergeordneter Bedeutung. (83-85) Wesentlich wichtigere prädiktive Faktoren sind die genetische Zielgröße sowie die Körpergröße zu Beginn der Pubertät. (83,85)

2 Material und Methoden

In dieser Diplomarbeit wird erstmals das Outcome von Kindern mit connataler Hypothyreose an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz analysiert. Im ersten Teil meiner Arbeit wurde eine retrospektive Analyse bereits vorhandener PatientInnen Daten der Jahre 2000-2015 durchgeführt, wobei die hierfür erforderlichen Daten aus den Ambulanzkarten erhoben wurden.

Der zweite Teilbereich meiner Diplomarbeit umfasste eine Fragebogenerhebung. Hierbei wurden alle Eltern, der in die Studie eingeschlossenen Kinder hinsichtlich der psychomotorischen, intellektuellen und sozialen Entwicklung Ihres Kindes befragt (siehe Fragebogen im Anhang).

Zur Durchführung dieser klinischen Studie einschließlich Fragebogenerhebung mit PatientInnen- bzw. Elterninformation und Einverständniserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission Graz eine befürwortende Stellungnahme abgegeben (EK-Nummer: 28-062 ex 15/16).

2.1 Zielsetzung

Ziel meiner Diplomarbeit war es, den Stellenwert des Neugeborenen Screenings darzulegen und zu zeigen, wie positiv sich eine frühzeitige adäquate Therapie auf die Entwicklung von Kindern mit connataler Hypothyreose auswirkt. In dieser Diplomarbeit wurde erstmals das Outcome von Kindern mit connataler Hypothyreose an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz analysiert. PatientInnen Daten der Jahre 2000-2015 wurden erfasst und hinsichtlich Ätiologie, Therapiebeginn, Dosierung von L-Thyroxin, zusätzlicher Erkrankungen, somatischer- und psychomotorischer Entwicklung ausgewertet.

Es ist möglich, dass aus dieser Studie kein direkter Nutzen für die Gesundheit des einzelnen Studienteilnehmers/der einzelnen Studienteilnehmerin gezogen werden kann. Wäre jedoch eine Entwicklungsverzögerung augenscheinlich geworden, so hätte eine frühzeitige Therapieoptimierung in Erwägung gezogen werden können.

2.2 PatientInnenkollektiv

Alle PatientInnen, bei denen innerhalb der Jahre 2000-2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde eine connatale Hypothyreose diagnostiziert wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Vorweg wurden keine Ausschlusskriterien definiert, ein Patient wurde allerdings nachträglich exkludiert, da in diesem Fall eine Hyperthyreose bei

mütterlichem Morbus Basedow als Krankheitsbild zugrunde lag. Insgesamt wurden Daten von 32 Kindern ab dem Zeitpunkt der Geburt maximal bis einschließlich des 15. Lebensjahres erhoben. Zum Zeitpunkt der Diplomarbeitsverfassung war das jüngste Kind 1,5 Jahre, der älteste Studienteilnehmer 15 Jahre alt.

2.3 Datenschutz

Um das Risiko des Bekanntwerdens der sensiblen PatientInnen Daten zu minimieren wurden alle PatientInnen mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen, die der Schweigepflicht unterliegen, hatten Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Kinder namentlich genannt wurden. Die Weitergabe der Daten erfolgte ausschließlich zu statistischen Zwecken und in anonymisierter Form.

2.4 Erhobene Parameter

Für Kinder mit connataler Hypothyreose sind an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 2. Lebensjahr alle 3 Monate und anschließend halbjährlich ambulante Kontrolltermine vorgesehen, wobei in Zuge dieser ambulanten Termine Körpergröße und Körpergewicht gemessen werden. Zusätzlich erfolgt im Rahmen dieser ambulanten Routinekontrollen eine laborchemische Evaluierung der Schilddrüsenparameter sowie eine Abklärung in Bezug auf Ätiologie, zusätzliche Fehlbildungen und Komorbiditäten. Diese PatientInnen Daten werden genau dokumentiert und konnten so aus den Ambulanzkarten erfasst werden. Es wurden keine Maßnahmen ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt.

Folgende Zielgrößen wurden erhoben:

- **Geschlecht**
- **Geburtsdatum**
- **Geburtsgewicht und Geburtsgröße**
- **Datum der Diagnosestellung:** Hierfür wurde das Datum der Befundübermittlung vom Screeninglabor Wien herangezogen.
- **Datum des Therapiebeginns**

- **Ätiologie:** Athyreose, Dysplasie/Ektopie, Dyshormonogenese oder transiente Hypothyreose
- **zusätzliche Fehlbildungen:** Frequenz von connatalen Organanomalien wie kardiale Fehlbildungen, urogenitale Fehlbildungen oder Hörstörungen
- **Komorbiditäten:** z.B. Neugeborenensepsis, Trisomie 21, Frühgeburtlichkeit
- **klinische Zeichen der connatalen Hypothyreose:** z.B. Frühgeborenenikterus
- **TSH-Wert des Neugeborenen Screenings ($\mu\text{U}/\text{ml}$)**

Folgende Parameter wurden im zeitlichen Verlauf erfasst:

- **Körpergewicht, Körpergröße:** Die Körpergröße wurde mittels digitalem Ulmer Stadiometer in cm gemessen, bei Kindern <2 Jahren in liegender, bei Kindern >2 Jahren in aufrecht stehender Position. Die Messung des Körpergewichts erfolgte mit Hilfe jährlich kalibrierter Waagen in kg.
- **Dosierung L-Thyroxin ($\mu\text{g}/\text{d}$)** Die Dosierung der Schilddrüsenmedikation wurde zunächst in $\mu\text{g}/\text{d}$ erfasst. Diese Daten dienten anschließend als Grundlage für die Berechnung der gewichtsbezogenen Dosierung in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.
- **bTSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)** Der bTSH-Wert wurde als Parameter für die Beurteilung der Compliance herangezogen, wobei eine gute oder unzureichende Compliance anhand der Anzahl an laborchemisch gemessenen TSH-Erhöhungen über einem Grenzwert $4\mu\text{U}/\text{ml}$ definiert wurde.
- **fT4**

Da in der Studienpopulation verschiedenste Altersgruppen vertreten waren und sich diese auch hinsichtlich ihres Therapiebeginns unterschieden, erfolgte eine getrennte Evaluierung des individuellen Wachstumsverlaufs. Um dennoch Vergleiche mit der Referenzbevölkerung aber auch innerhalb des PatientInnenkollektivs anstellen zu können, wurden für die Interpretation der Wachstumsparameter Körpergröße, Körpergewicht und BMI Standard-Deviation-Scores (= SD-Scores, = SDS, = Z-Scores) berechnet. Der SD-Score drückt den anthropometrischen Wert als Anzahl an Standardabweichungen (=Z-Scores) über oder unter dem Mittelwert oder Median der Referenzbevölkerung aus und errechnet sich folgendermaßen: (90)

$$SD - Score \text{ (oder } Z - Score) = \frac{\text{Messwert} - \text{Mittelwert der Referenzbevölkerung}}{\text{Standardabweichung der Referenzbevölkerung}}$$

Das SD-Score-Klassifikationssystem bietet in der Analyse und Darstellung anthropometrischer Daten folgende Vorteile: Da die Skala der SD-Scores einer linearen Funktion folgt, entspricht jeder SD-Score einer für das jeweilige Alter definierten Größen- bzw. Gewichts Differenz. Bei einem 36 Monate alten Jungen wäre beispielsweise der Abstand zwischen den Z-Scores -2 und -1 einer Größendifferenz von 3,7cm gleichzusetzen. SD-Scores stehen immer im selben statistischen Verhältnis zur Mittelwertverteilung der Referenzbevölkerung, weshalb ein Vergleich von Altersgruppen möglich wird. Außerdem erlaubt der SD-Score durch weiterführende Berechnungen wie Mittelwert, Standardabweichung etc. die Klassifizierung des anthropometrischen Status einer Gesamtbevölkerung. (90)

In dieser Arbeit wurden die SD-Scores mit Hilfe eines Syntax files für SPSS berechnet. Die Makros für die Berechnung der SD-Scores für Kinder von 0-5 bzw. 5-19 Jahren waren auf der Homepage der WHO unter <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> bzw. <http://www.who.int/growthref/tools/en/> frei zugänglich.

Um die Interpretation der SD-Scores zu erleichtern stellt die WHO für Kinder von 0-5 und 5-19 Jahren Tabellen zur Verfügung, aus denen für jeden alters- und geschlechtsspezifischen SD-Score das dazugehörige Körpergewicht, die Körpergröße und der BMI erfasst werden können.

In der „WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition“ wird für die Klassifikation von moderatem Untergewicht bzw. Kleinwuchs (low weight-for-age bzw. low height-for-age) ein Grenzwert von < -2 SD-Scores und für die Definition eines schweren Untergewichts bzw. Kleinwuchs ein Schwellenwert von < -3 SD-Scores verwendet. (91) Da die meisten Kinder in der Pubertät einen deutlichen Wachstumsschub erfahren und der Indikator „weight for age“ in diesem Fall nicht zwischen Körpergröße und Körpermasse differenzieren kann, existieren ab dem Alter von 10 Jahren für das Körpergewicht keine Referenzwerte mehr. (92) Daher sind auch in dieser Arbeit ab einem Alter von 10 Jahren beim Indikator „Körpergewicht“ keine SD-Scores mehr angeführt.

2.5 Statistische Auswertung

Die Akquisition und erste Bearbeitung der Daten erfolgte in Excel Tabellen. Für die anschließende deskriptive statistische Auswertung wurde SPSS herangezogen. In Abhängigkeit von der Datenlage wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt, wobei für numerische Daten Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, 25. und 75. Quartil Maximum und Minimum berechnet wurden. Kategorische Daten wurden als absolute und

relative Häufigkeiten dargestellt. Zusätzlich wurden die SD-Scores der Parameter Körpergewicht, Körpergröße sowie der bTSH-Wert für jedes Kind im Verlauf dargestellt. Da die Zeitabstände zwischen den ambulanten Kontrollen bei den einzelnen PatientInnen nicht übereinstimmten, wurden die Daten in Altersgruppen (entsprechend der vorgesehenen Kontrolltermine, sprich 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate, 1 Jahr, 1 Jahr 3 Monate, 1 Jahr 6 Monate 1 Jahr 9 Monate, 2 Jahre und anschließend halbjährlich bis zum 15. Lebensjahr) aggregiert und aus den SD-Scores und dem bTSH Wert des jeweiligen Beobachtungszeitraums Mittelwerte gebildet. So konnte bei den Liniendiagrammen, die die Mittelwerte der einzelnen Parameter im zeitlichen Verlauf veranschaulichen sollten, eine einheitliche Skalierung der Zeitachse erzielt und somit eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet werden. Auf ähnliche Weise erfolgte die Illustration der L-Thyroxindosis. Hierbei wurde allerdings nicht eine für jedes Kind individuelle Auswertung, sondern eine nach ätiologischen Subgruppen getrennt Analyse der Gesamtpopulation gewählt. Zusätzlich erfolgte für die Parameter Körpergröße, Körpergewicht eine geschlechtergetrennte Verlaufsdarstellung aller gemittelten SD-Scores.

2.6 Fragebogen

Der Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt, wobei daraus Fragengruppen, die für das Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose relevant erschienen entnommen und gelegentlich leicht adaptiert wurden. Die Zielsetzung lag vor allem in der Erhebung der psychomotorischen, kognitiven und sozialen Entwicklung des Kindes, die detaillierten Fragestellungen können dem beiliegendem Fragebogen im Anhang entnommen werden. Des Weiteren wurde eine Elterninformation sowie 2 individuell für Kinder bzw. Jugendliche gestaltete PatientInneninformationen für Studienteilnehmer von 9-14 Jahren bzw. für Jugendliche ab dem vollendeten 14. Lebensjahr erstellt. Minderjährige wurden, wenn sie/er das 8. Lebensjahr vollendet hatte neben einer schriftlichen Zustimmung eines Erziehungsberechtigten um Einwilligung bezüglich der Teilnahme an der Fragebogenerhebung gefragt. Ab dem vollendeten 14. Lebensjahr wurde ein schriftliches Einverständnis des/der Jugendlichen eingeholt. Die PatientInnen- bzw. Elterninformation inklusive der Einwilligungserklärung liegen wiederum im Anhang bei.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemein deskriptive statistische Parameter

Es wurden 32 Kinder in die Studie eingeschlossen. Wie in Tabelle 2 und Abbildung 3 ersichtlich, waren unter den Kindern bzw. Jugendlichen mit connataler Hypothyreose 14 männlich (43,75%) und 18 weiblich (56,25%). Das Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diplomarbeitserstellung (1. Februar 2016) ist in Tabelle 2 in Form von Alterskategorien angeführt. Von den 32 in die Studie eingeschlossenen Kindern war das jüngste Kind zum Zeitpunkt der Diplomarbeitserfassung 1,5 Jahre, der älteste Studienteilnehmer 15 Jahre alt.

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Gesamtsumme	32	100,0
weiblich	18	56,3
männlich	14	43,8
Alterskategorie 0-5 Jahre	8	25,0
Alterskategorie 6-10 Jahre	12	37,5
Alterskategorie 11-15 Jahre	12	37,5

Tabelle 2: Geschlecht und Alter der StudienteilnehmerInnen

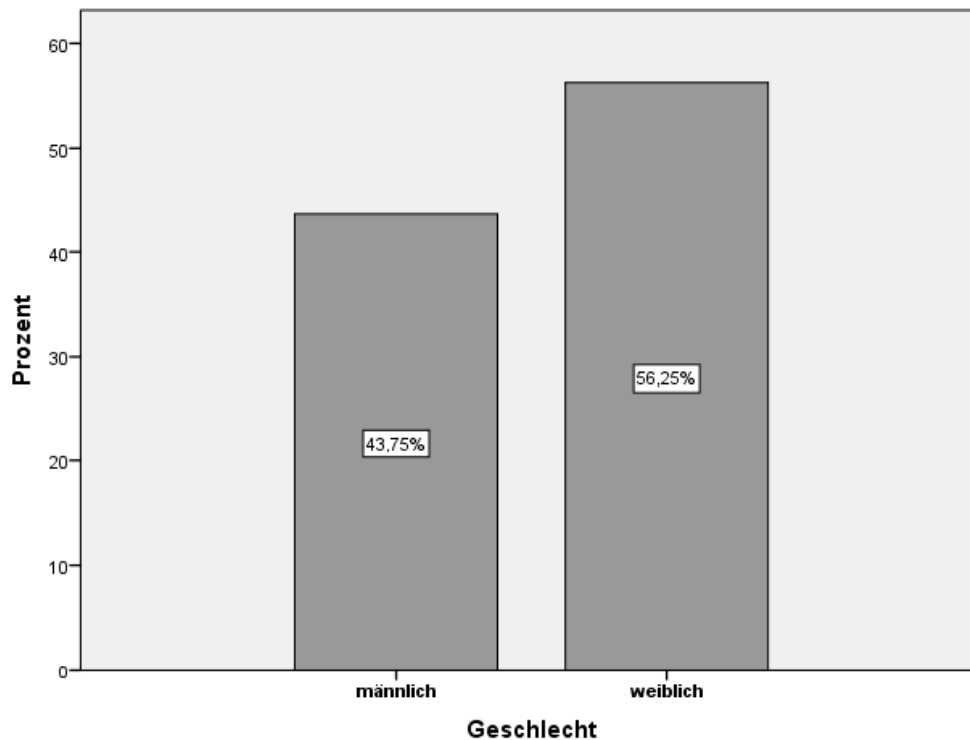


Abbildung 3: Prozentuelle Häufigkeit des Geschlechts

	Geburtsgewicht (g)	Geburtslänge (cm)
Mittelwert	3178	49,7
Standardabweichung	634	5,7
Median	3130	50,5
Minimum	1000	26,0
Maximum	4255	56,0
Perzentil 25	2925	48,5
Perzentil 75	3615	52,7

Tabelle 3: Geburtsgewicht und Geburtslänge

Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 3178 g (\pm 634), die mittlere Geburtslänge betrug 49,7 cm (\pm 5,7). Die übrigen deskriptiven Parameter Median, Maximum, Minimum sowie das 25. und 75. Perzentil sind in der Tabelle 3 angeführt bzw. zur besseren Veranschaulichung unter Abbildung 4 und Abbildung 5 in Form eines Boxplots dargestellt. Zwei der 32 Kinder waren Frühgeborene, wobei sich eines dieser Frühgeborenen mit Neugeborenenensepsis und Frühgeborenenikterus präsentierte.

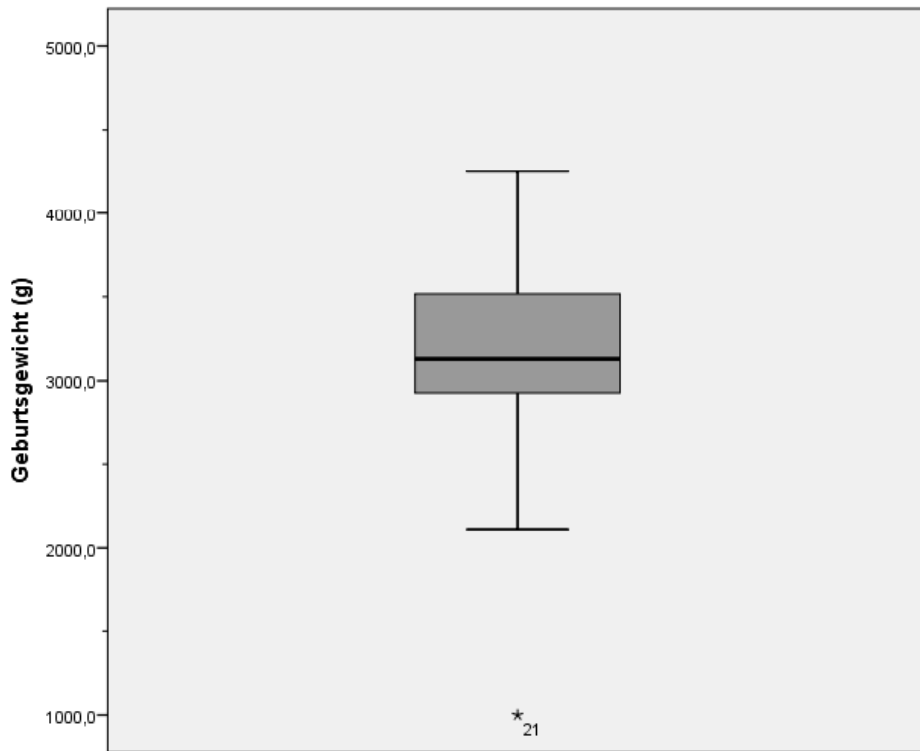


Abbildung 4: Boxplot des Geburtsgewichts

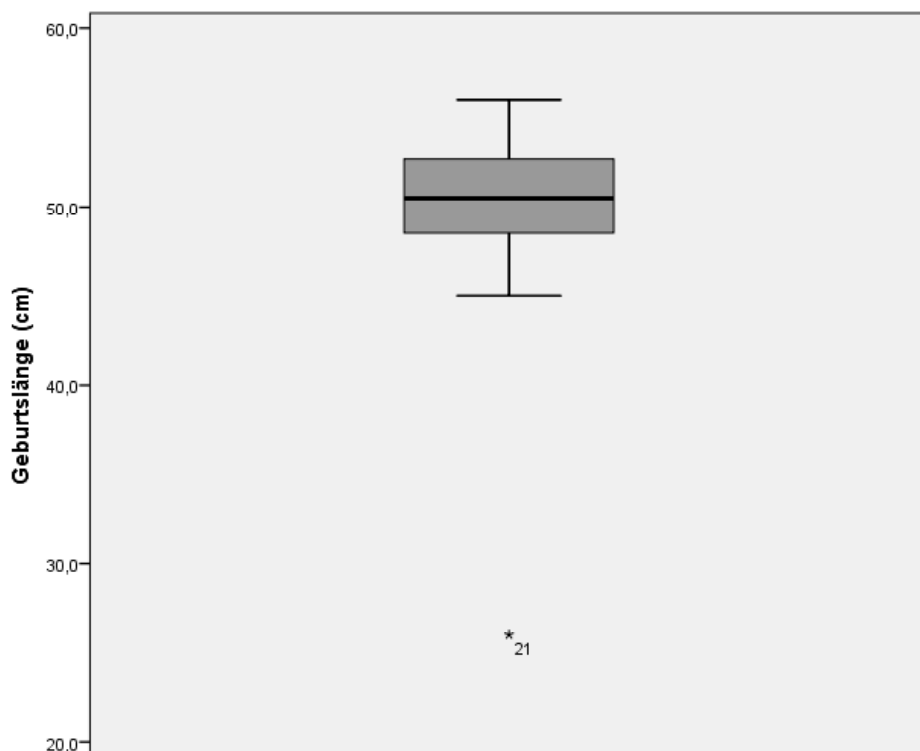


Abbildung 5: Boxplot der Geburtslänge

3.2 Ätiologie

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)	Kumulative Prozente (%)
Athyreose	12	37,5	37,5	37,5
Dysplasie/Ektopie	3	9,4	9,4	46,9
Dyshormonogenese	10	31,3	31,3	78,1
transiente Hypothyreose	7	21,9	21,9	100,0
Gesamtsumme	32	100,0	100,0	

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der 4 ätiologischen Subgruppen

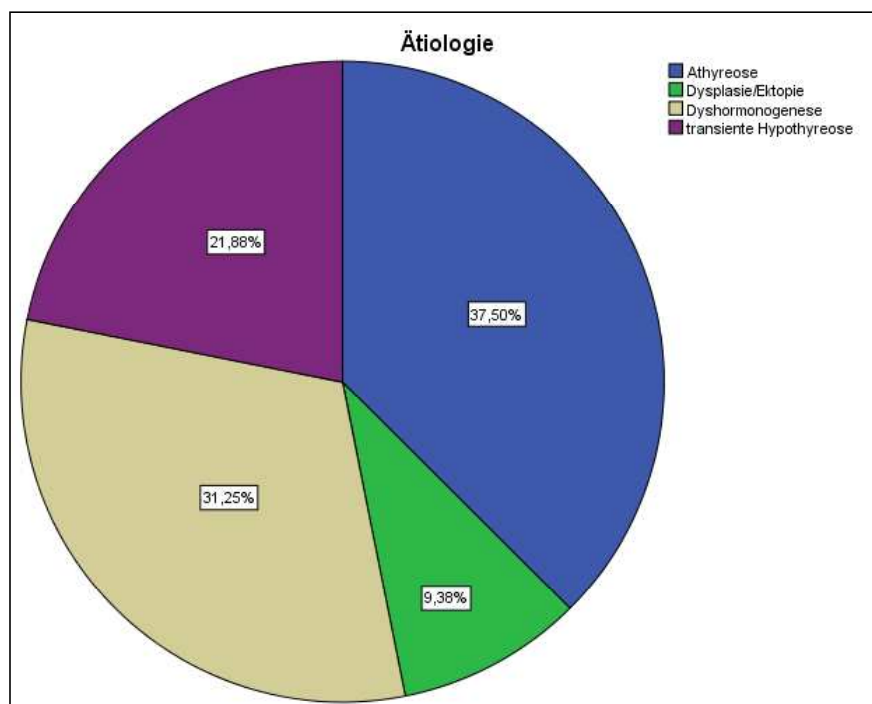


Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der 4 ätiologischen Subgruppen

Als Ätiologie lag in 37,5% eine Athyreose und in 31,25% eine Dyshormonogenese zugrunde. 21,88% litten an einer transienten Form der Hypothyreose und in 9,38% war eine Dysplasie oder Ektopie ursächlich für das Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose.

3.3 Zusätzliche Fehlbildungen

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Gültige Prozent (%)	Kumulative Prozente (%)
cardiale Fehlbildungen	5	15,6	15,6	15,6
urogenitale Fehlbildungen	3	9,4	9,4	25,0
cardiale und urogenitale Fehlbildungen	1	3,1	3,1	28,1
keine Fehlbildungen	23	71,9	71,9	100,0
Gesamtsumme	32	100,0	100,0	

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der zusätzlichen Fehlbildungen

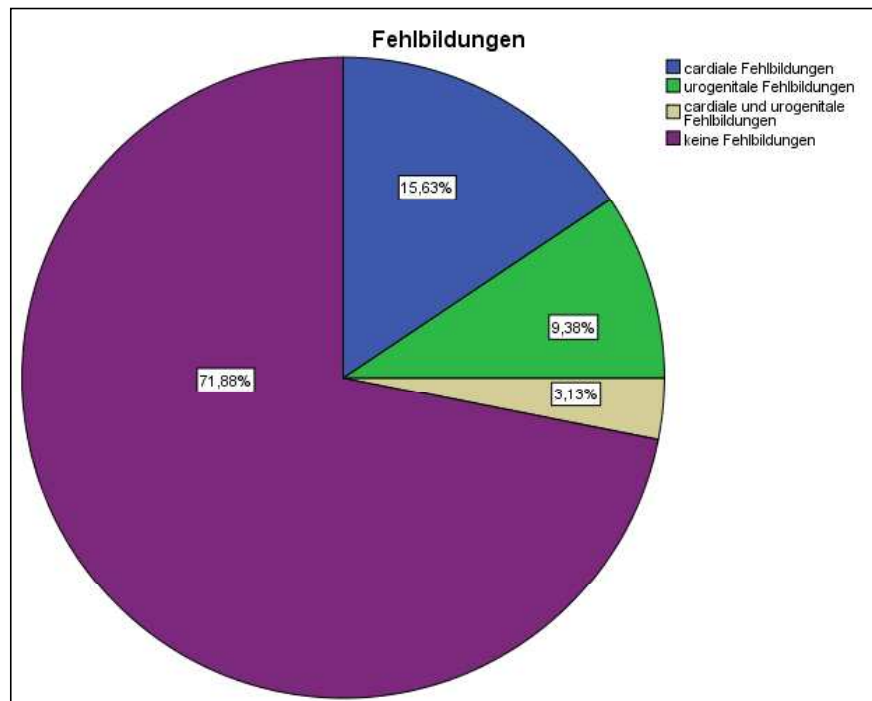


Abbildung 7: Prozentuelle Verteilung der Fehlbildungen

Unter den 32 PatientInnen mit connataler Hypothyreose wiesen 23 Kinder (71,88%) keine zusätzlichen Fehlbildungen auf. Cardiale Fehlbildungen waren mit 15,63% am häufigsten mit connataler Hypothyreose vergesellschaftet, wobei es sich hierbei um Vorhofseptumdefekte vom Sekundumtyp, ein persistierendes Foramen ovale, einen Ventrikeldefekt und einen totalen AV-Kanal mit zusätzlichem Septum Sekundum-Defekt handelte. Urogenitale Fehlbildungen wurden mit 9,39% am zweithäufigsten diagnostiziert und bei einem Kind lagen sowohl cardiale als auch urogenitale Malformationen vor. Unter den Malformationen des Urogenitaltrakts ließen sich eine kongenitale Nierendysplasie, eine posteriore Urethralklappe mit primär-obstruktiven Megaureteren beidseits, ein

Hypogonitalismus mit beidseitigem Kryptorchismus sowie eine Hypospadie Grad 1 nachweisen. Bei einem Kind lag zusätzlich zu einer Trisomie 21 eine transiente Form der Hypothyreose vor.

3.4 Therapie und Verlauf

3.4.1 Zeitpunkt der Diagnosebestätigung und des Therapiebeginns

	Median	Minimum	Maximum	Perzentil 25	Perzentil 75
Alter zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor (Tage)	9	1	76	8	13
Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (Tage)	11	6	76	9	17

Tabelle 6: Alter zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor und des Therapiebeginns

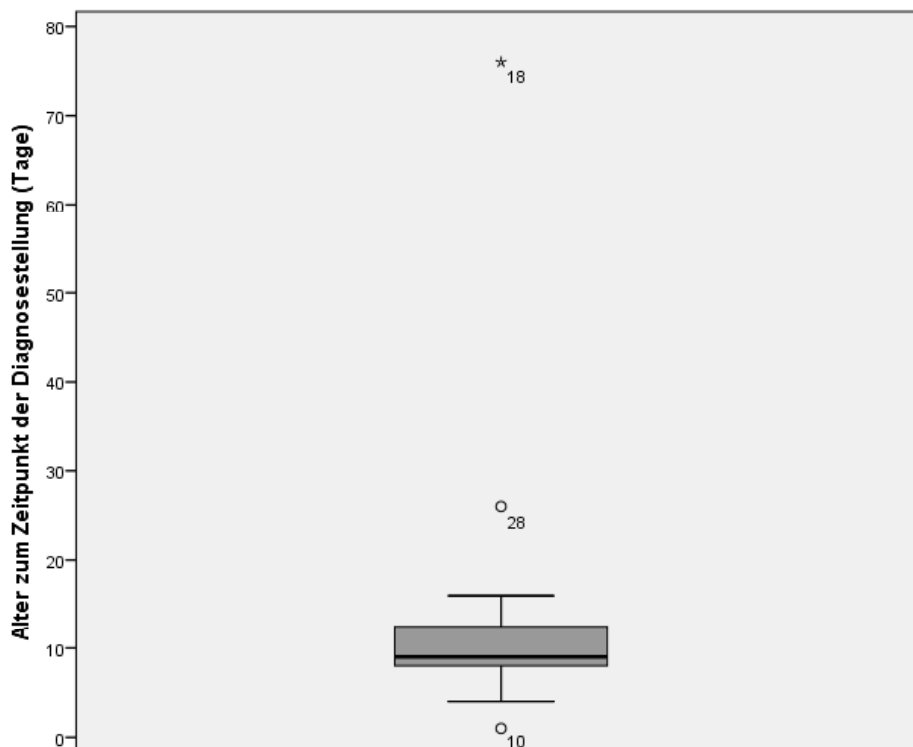


Abbildung 8: Boxplot Alter zum Zeitpunkt der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor

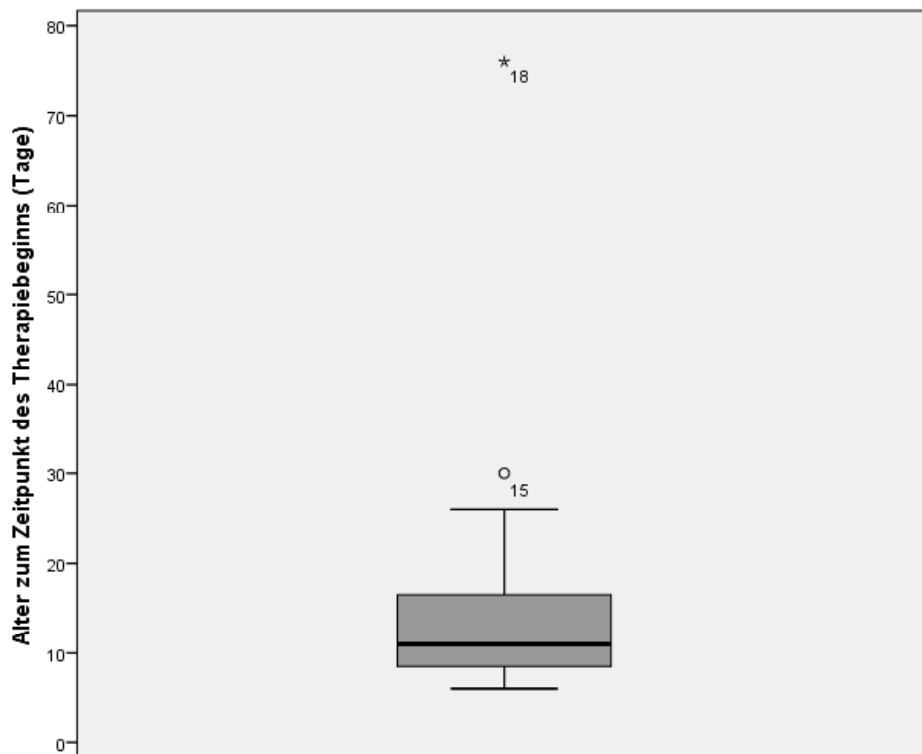


Abbildung 9: Boxplot Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Tabelle 6 sowie Abbildung 8 und Abbildung 9 illustrieren die deskriptiven Parameter zum Alter der Diagnosebestätigung durch das Screeninglabor und des Therapiebeginns. Die Diagnose „connatale Hypothyreose“ wurde in den Jahren 2000 bis 2015 im medianen Alter von 9 Tagen durch das Screeninglabor bestätigt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug 11 Tage. Die 2 Frühgeborenen sowie ein Kind einer Asylwerberin, das erst im Alter von 4 Jahren erstmalig an der Kinderklinik Graz vorstellig wurde, wurden in der Berechnung der deskriptiven Parameter hinsichtlich des Therapiebeginns ausgeschlossen.

3.4.2 Dosierung von L-Thyroxin

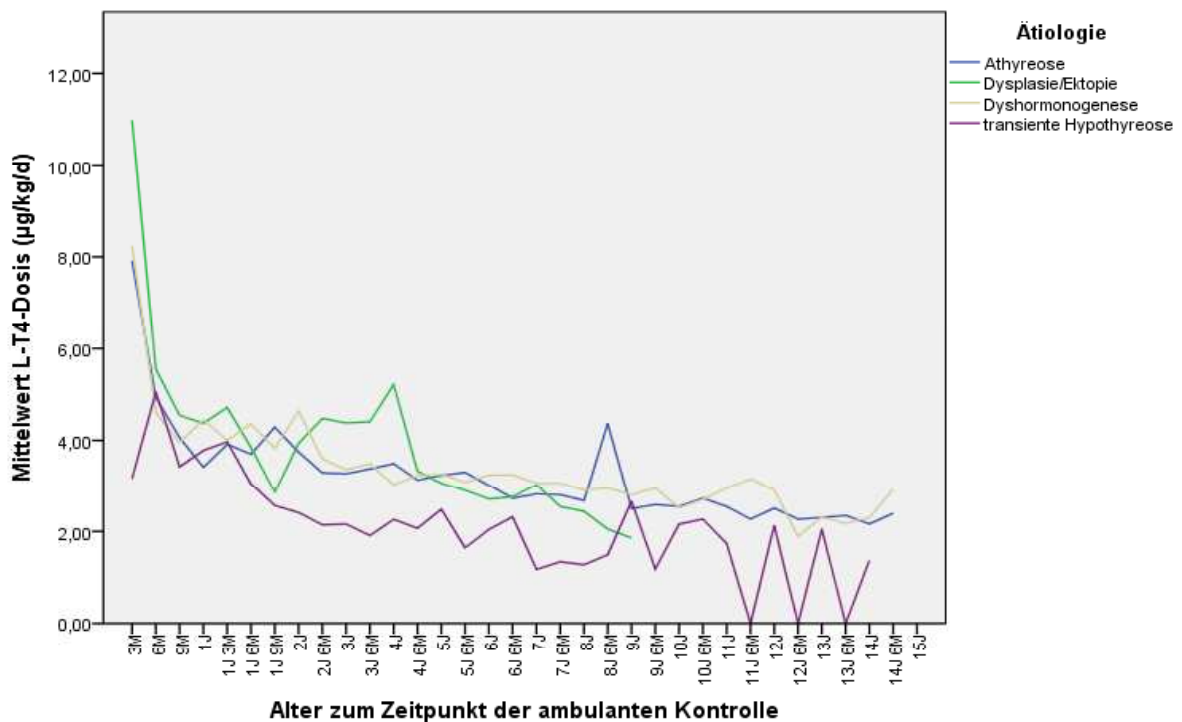


Abbildung 10: Verlaufsdarstellung der L-Thyroxindosis getrennt nach Ätiologie

Abbildung 10 stellt in ätiologische Subgruppen aufgeteilt die Mittelwerte der L-Thyroxindosis im Gesamtverlauf dar. Die Abkürzung „M“ und „J“ stehen in dieser wie auch in den folgenden Verlaufsgaphiken für Monate bzw. Jahre. Durch diese Illustration wird deutlich, dass PatientInnen mit zugrundeliegender Dysplasie bzw. Ektopie in den ersten 3 Lebensmonaten im Mittel die höchste Dosis ($>10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) an L-Thyroxin erhielten. Die ätiologischen Gruppen Athyreose und Dyshormonogenese wurden mit einer mittleren L-T4-Dosis von $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ antherapiert und unterschieden sich demnach hinsichtlich der L-T4 Dosis zu Beginn der Therapie nicht wesentlich voneinander. Im Falle einer transienten Hypothyreose wurde in den ersten 3 Lebensmonaten eine Therapie mit einer deutliche niedrigeren L-Thyroxindosis eingeleitet ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). Bei den Kindern mit Dysplasie/Ektopie, Athyreose und Dyshormonogenese lag die Dosierung von L-Thyroxin ab dem 6. Lebensmonat im gesamten weiteren Verlauf etwa zwischen 3 und $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. Zum Zeitpunkt des letzten in dieser Diplomarbeit erfassten ambulanten Kontrolltermins vom Jahr 2015 war das älteste Kind mit Dysplasie bzw. Ektopie der Schilddrüse 9 Jahre alt, daher endet die Verlaufsdarstellung für diese Subgruppe zu diesem Zeitpunkt. PatientInnen mit transientser Hypothyreose kamen mit einer L-Thyroxindosis um $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ aus, bzw. benötigten ab einem Alter von 6,5 Jahren teilweise keine Substitutionstherapie mehr.

3.5 Somatische Entwicklung

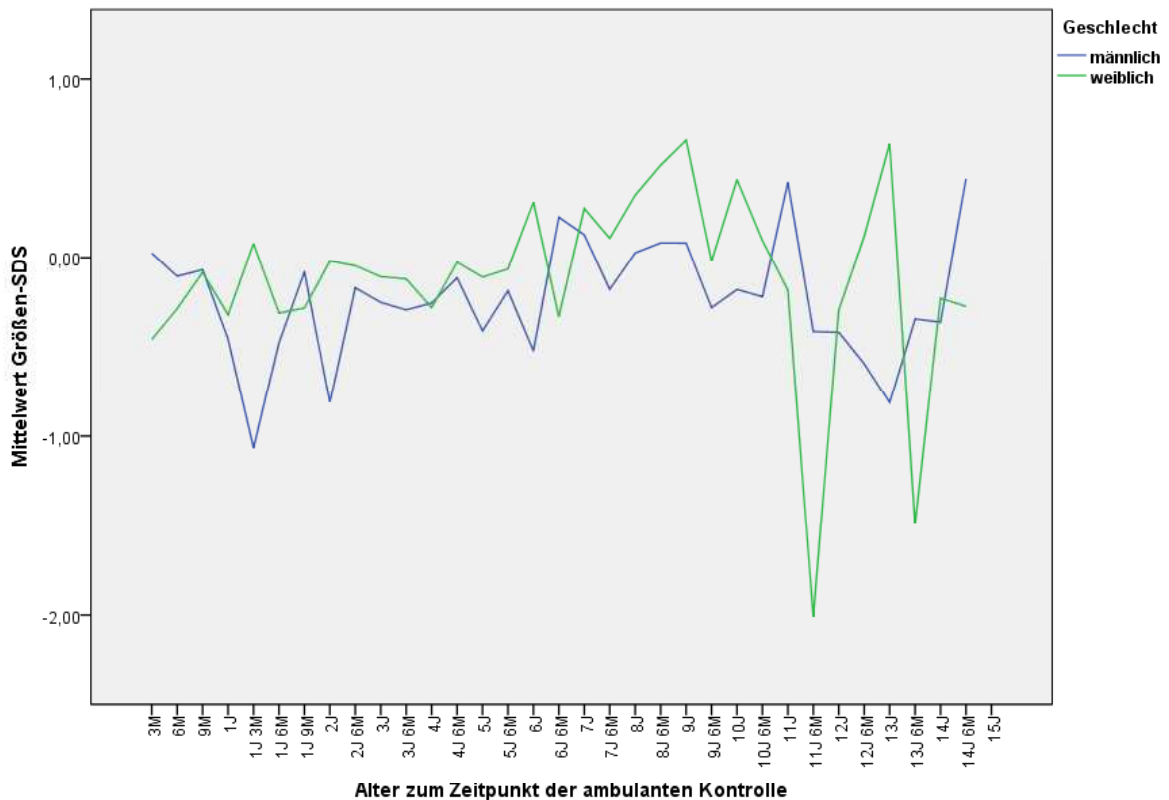


Abbildung 11: Mittelwerte der Größen-SDS aller StudienteilnehmerInnen im zeitlichen Verlauf

Abbildung 11 zeigt die Größenentwicklung aller Kinder mit congenitaler Hypothyreose, die von 2000-2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung waren. Die gemittelten SD-Scores der weiblichen Studienteilnehmer lagen bis zur ambulanten Kontrolle im 11. Lebensjahr bei 0 oder sogar über 0, im Alter von 11,5 bzw. 13,5 Jahren lagen die Mittelwerte der Größen-SDS 2 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung. Die Knaben unterschieden sich mit einem Jahr und 3 Monaten, mit 2 Jahren sowie mit 13 Jahren hinsichtlich ihrer Körpergröße geringfügig von der Standardbevölkerung (SD-Scores zwischen 0 und -1) im restlichen Verlauf entsprach ihre Größe im Wesentlichen den Referenzwerten von gesunden Gleichaltrigen.

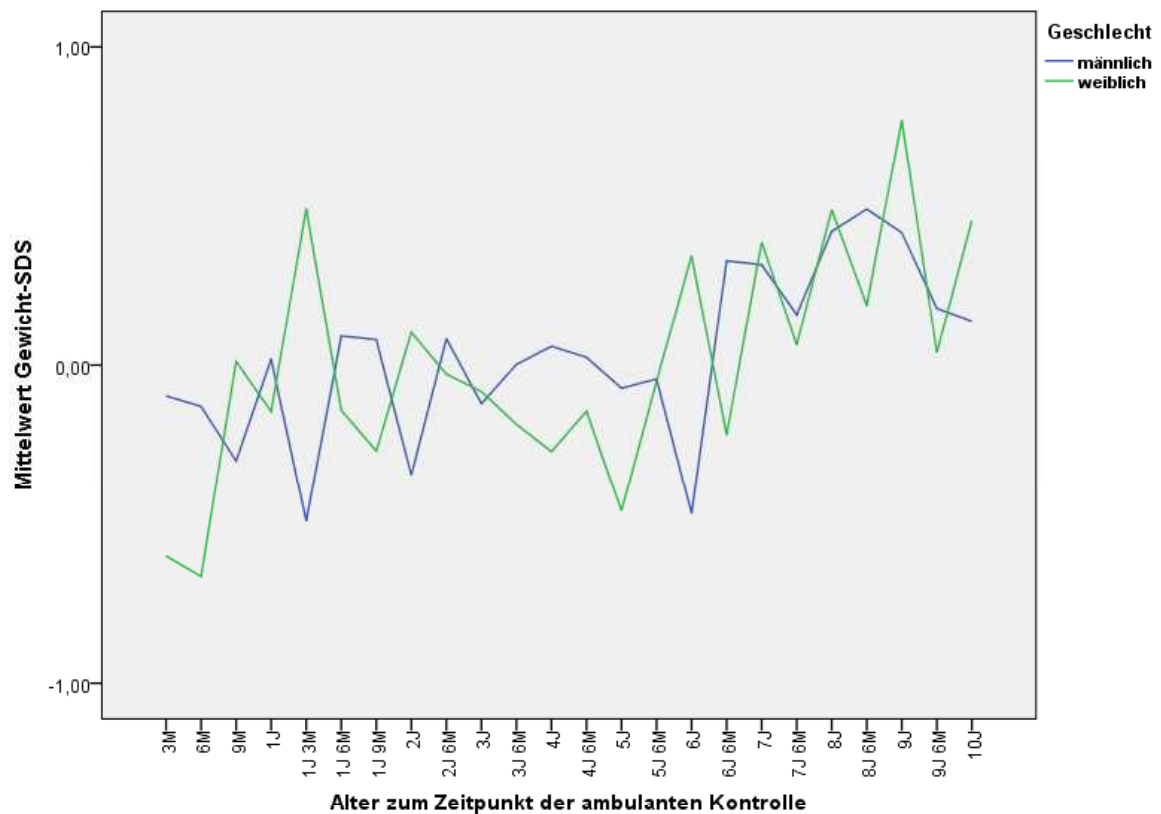


Abbildung 12: Mittelwerte der Gewicht-SDS aller StudienteilnehmerInnen im zeitlichen Verlauf

In Abbildung 12 sollte der Gewichtsverlauf aller StudienteilnehmerInnen in Form von gemittelten SD-Scores illustriert werden. Wie bereits unter „Erhobene Parameter“ erwähnt werden die SD-Scores für das Körpergewicht nur bis zu einem Alter von 10 Jahren berechnet, weshalb die Verlaufsdarstellung bei 10 Jahren endet. Auch in Bezug auf das Körpergewicht lagen die ermittelten SD-Scores geringfügig unter 0, woraus gefolgert werden kann, dass zwischen den 32 Kindern an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelten Kindern mit connataler Hypothyrese und der gesunden Referenzbevölkerung praktisch keine Gewichtsdivergenz bestand. Ab einem Alter von 6,5 Jahren kann eine Gewichtszunahme verzeichnet werden.

Zusätzlich zu den Verlaufsdiagrammen der gesamten Studienpopulation wurden zur Wachstumsanalyse jedes Kindes jeweils für die Parameter Körpergröße, Körpergewicht und bTSH Liniendiagramme erstellt. Die Darstellung jedes einzelnen dieser Profilplots würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen weshalb im Folgenden exemplarisch nur einzelne Diagramme präsentiert und erläutert werden sollten.

Beispiel Patient 1

Beim Patienten 1 lag der connatalen Hypothyrese ätiologisch eine Athyreose zugrunde. Der im Neugeborenen screening ermittelte bTSH-Wert betrug 103,2 $\mu\text{U/ml}$. Nach Befundübermittlung durch das Screeninglabor wurde bereits am darauffolgenden Tag in der Ambulanz für Diabetes und Endokrinologie eine hochdosierte Substitutionstherapie mit L-Thyroxin (initiale Dosis 12,5 $\mu\text{g/kg/d}$) eingeleitet, woraufhin das bTSH nach 22 Tagen erstmals unter 4 $\mu\text{U/ml}$ lag. Abbildung 10 stellt die gemittelten bTSH-Werte, die im Rahmen der ambulanten Kontrollen des Patienten 1 laborchemisch gemessen wurden, dar. In dieser Studie wurde der bTSH-Werte als Parameter für die Beurteilung der Compliance herangezogen, wobei Werte über 4 $\mu\text{U/ml}$ eine unzureichende definierten (im Diagramm als horizontale Linie an der Position 4 $\mu\text{U/ml}$ ersichtlich). Im Falle des Patienten 1 war nur eine Episode eines erhöhten TSH-Wertes zu verzeichnen, wodurch die Adhärenz als sehr

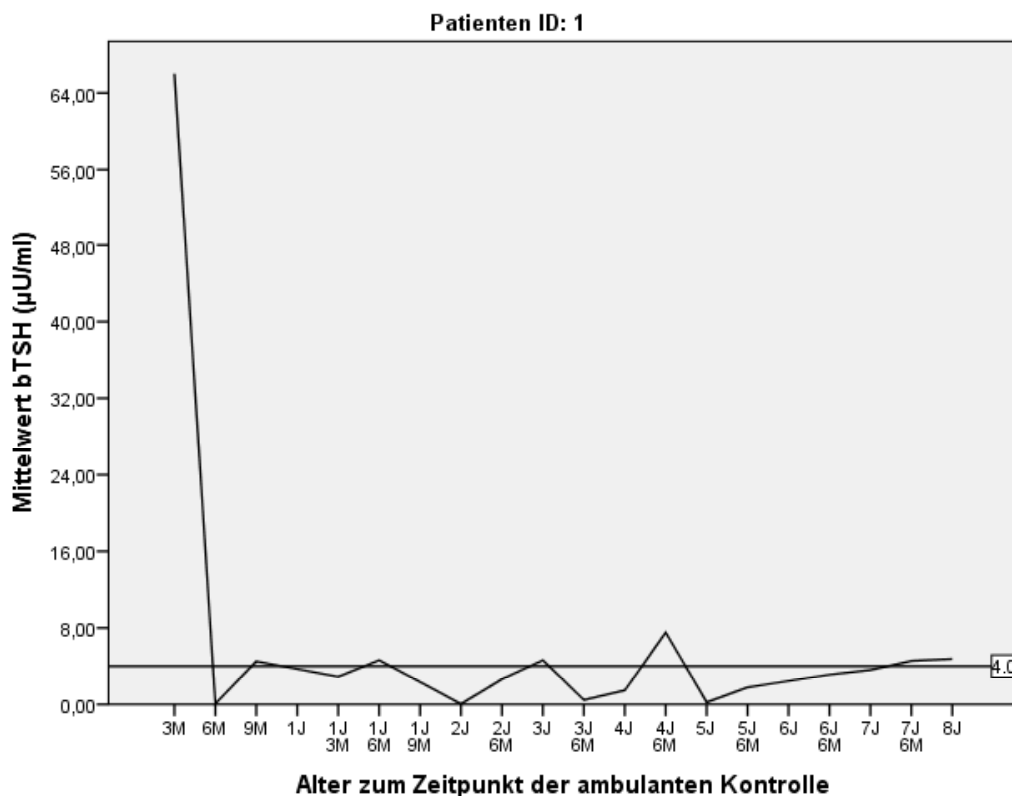


Abbildung 13: Mittelwert bTSH des Patienten 1 im zeitlichen Verlauf

zufriedenstellend beurteilt werden konnte.

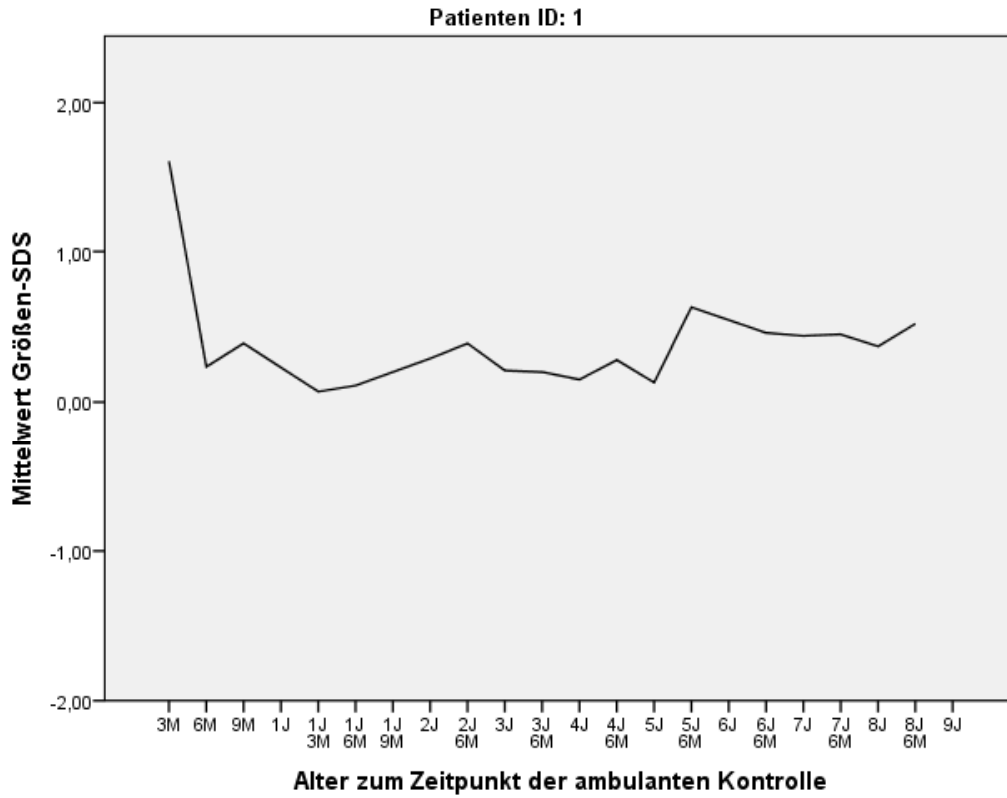


Abbildung 14: Mittelwerte der Größen-SDS des Patienten 1 im zeitlichen Verlauf

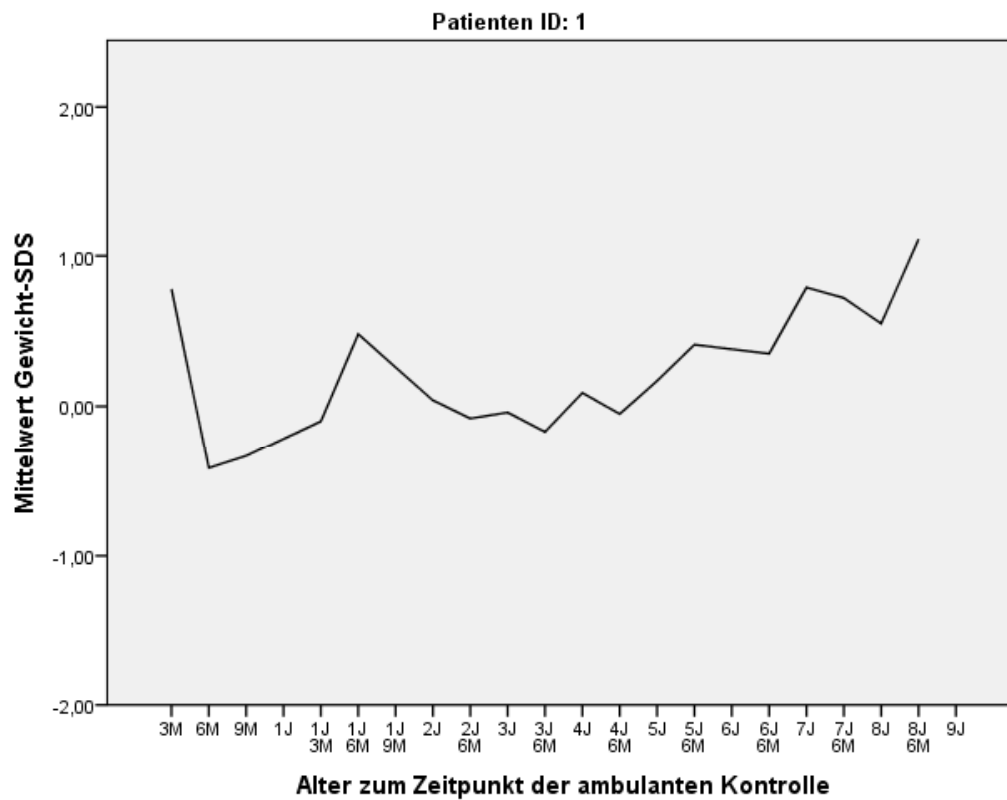


Abbildung 15: Mittelwerte der Gewicht-SDS von Patient 1 im zeitlichen Verlauf

Bei Patient 1 ließ sich bis dato hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht ein sehr positives Outcome verzeichnen. Wie in Abbildung 14 deutlich wird, lagen die Größen-SDS während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 0 und 1. Die Körpergröße von Patient 1 lag demnach kontinuierlich über jener der altersentsprechenden gesunden Referenzbevölkerung. Auch die SDS des Körpergewichts nahmen einen sehr günstigen Verlauf. Die Berechnung der Gewicht-SDS ergab im Mittel Werte um 0, ab einem Alter von 4,5 Jahren zeigte sich ein Anstieg der gemittelten Gewicht-SDS auf Werte über 0. Laut Angaben der Eltern im Fragebogen, entwickelte sich Patient 1 auch neurokognitiv bis dato völlig unauffällig. Patient 1 besucht derzeit die 3. Klasse Volksschule. Seine durchschnittlichen schulischen Leistungen seien „Sehr gut“ und es seien im Leistungsbereich keinerlei Probleme beobachtet worden.

Beispiel Patientin 2

Zum Vergleich werden nun die Wachstumskurven einer weiteren Patientin mit Athyreose erläutert. Auch bei dieser Patientin wurde aufgrund eines erhöhten bTSH-Wertes im Neugeborenen Screening (bTSH = 164,67 $\mu\text{U/ml}$) die Indikation für ein L-Thyroxin-Substitutionstherapie gestellt. Der Befund des Screeninglabors Wien traf am 13. Lebenstag ein. Bereits am darauffolgenden Tag wurde mit einer 9 $\mu\text{g/kg/d}$ -dosierten L-T4-Therapie begonnen. Zum Zeitpunkt der ambulanten Kontrolle 2 Lebensmonaten wurde ein bTSH von 19,6 $\mu\text{U/ml}$ gemessen, unter gleichbleibender L-Thyroxindosis (9 $\mu\text{g/kg/d}$) sankt der bTSH Spiegel schließlich im 4. Lebensmonat auf einen Wert von 0,01 $\mu\text{U/ml}$ ab.

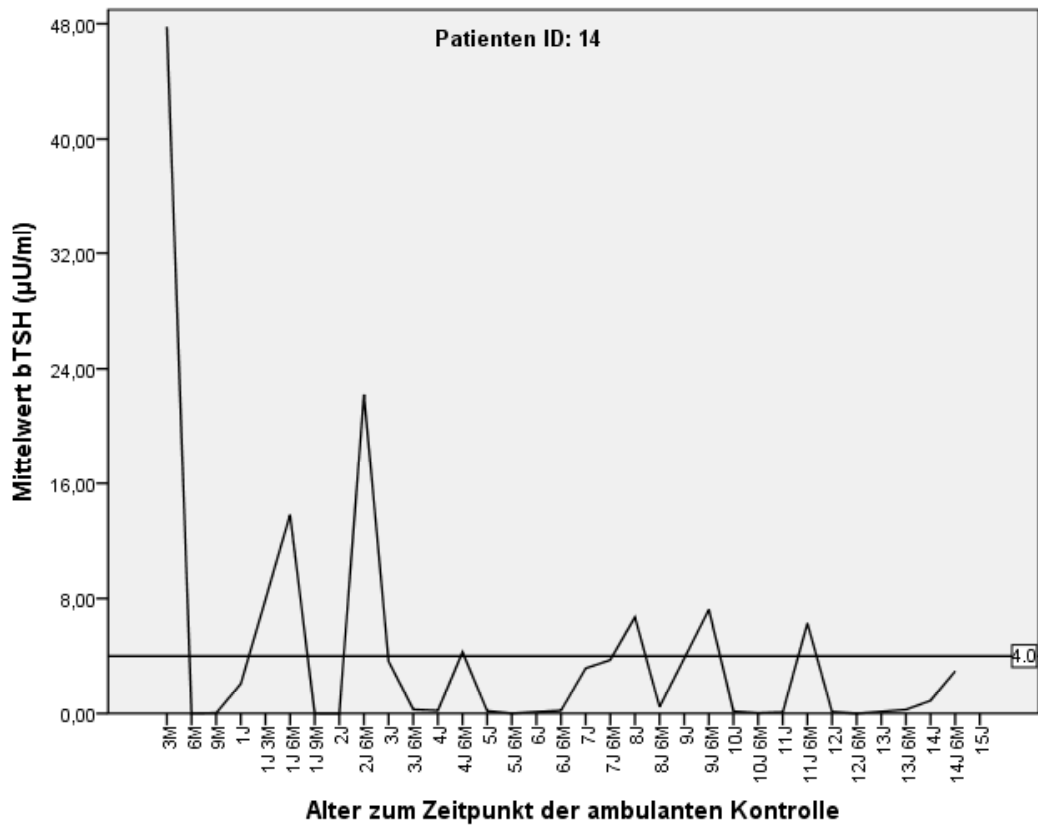


Abbildung 16 Mittelwert bTSH der Patientin 14 im zeitlichen Verlauf

Der bTSH-Verlauf von Patientin 14 weist zahlreiche Episoden mit deutlich erhöhten TSH Werten ($> 4 \mu\text{U/ml}$) auf. In diesem Fall ist von einer mangelnden Compliance auszugehen.

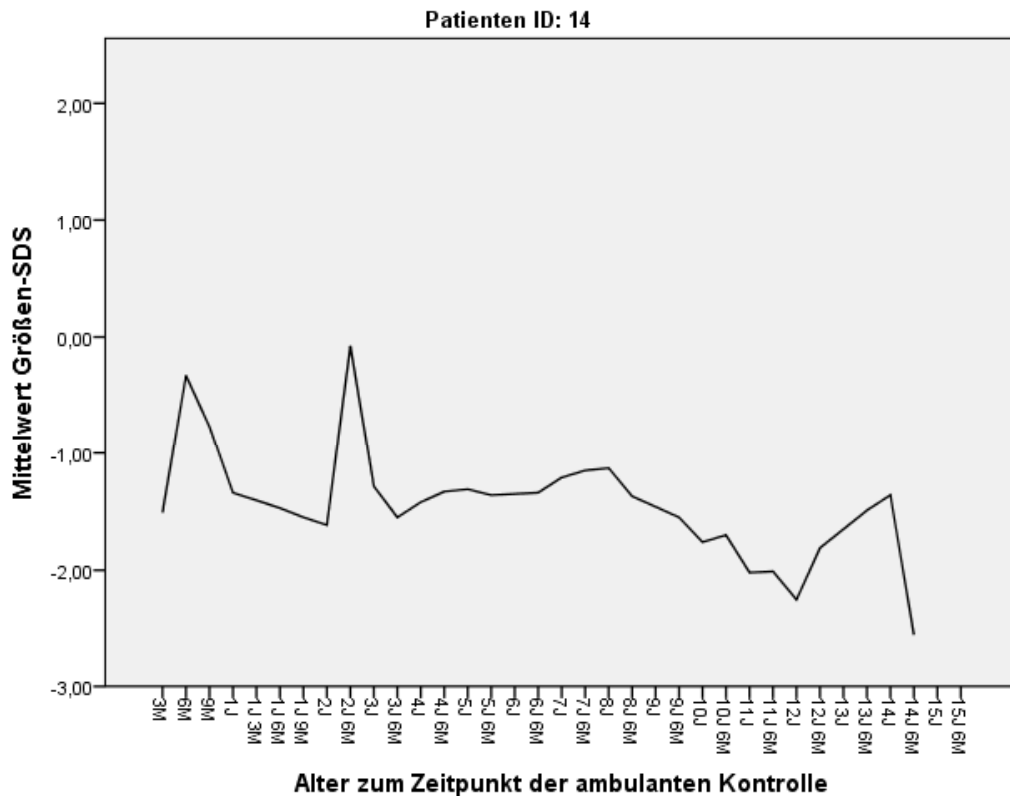


Abbildung 17 Mittelwert der Größen-SDS von Patientin 14 im zeitlichen Verlauf

Die Mittelwerte der Größen-SDS lagen bei Patientin 14 mit 6 Monaten bzw. 2,5 Jahren zwischen 0 und -1, im restlichen Verlauf allerdings zwischen -1 und -2. Per definitionem gilt erst ein SDS von -2 als Kleinwuchs, dennoch lag die Körpergröße von Patientin 14 bei allen ambulanten Kontrollterminen unter den Referenzwerten der gesunden Normalbevölkerung. Das Wachstum wird allerdings auch durch die genetische Zielgröße beeinflusst, was auch in diesem Fall bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden muss.

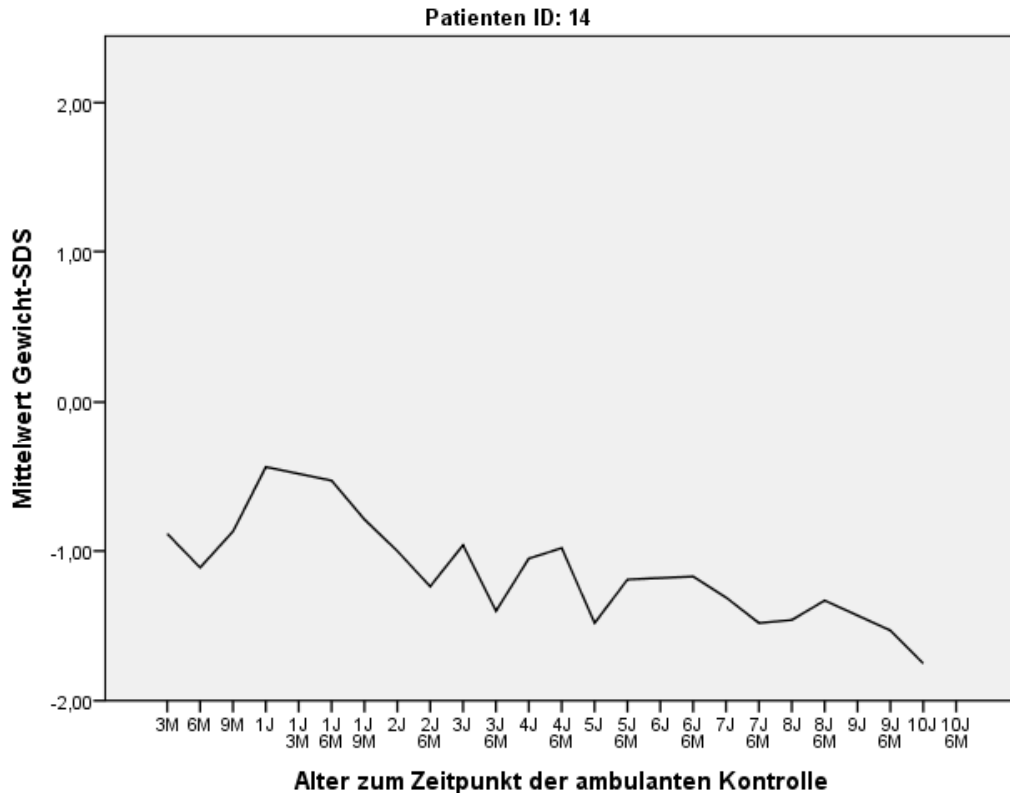


Abbildung 18 Mittelwert der Gewicht-SDS von Patientin 14 im zeitlichen Verlauf

Bei der Betrachtung von Abbildung 18 ist ein von -1 SDS ausgehender deutlicher Abfall der Gewicht-SDS erkennbar. Mit fortschreitendem Alter wich demnach das Körpergewicht immer mehr von Werten gesunder Gleichaltriger ab und lag schließlich im 10. Lebensjahr beinahe 2 SDS unterhalb der Referenzwerte der WHO.

Es konnten bei Patientin 14 auch Defizite im Bereich der neurokognitiven Entwicklung festgestellt werden. Im Rahmen eines entwicklungspsychologischen Konsiliums wurde bei Patientin 14 ein diskret globaler Entwicklungsrückstand mit deutlicher Betonung im sprachlichen Bereich deutlich. Derzeit besucht die Patientin die 4. Klasse der Neuen Mittelschule. Nach Angabe der Eltern im Fragebogen seien die durchschnittlichen schulischen Leistungen Befriedigend, besonders in Mathematik und Lesen/Rechtschreiben bestünden Lernschwierigkeiten. Zusätzlich wurde über Konzentrationsstörungen berichtet.

3.6 Fragebogen

3.6.1 Allgemeines

6 Fragebögen konnten bereits in der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes ausgehändigt werden. Die verbleibenden 26 Fragebögen wurden auf dem Postweg zugestellt. Ein Fragebogen galt als unzustellbar. Da das Kind, für welches der Fragebogen bestimmt war, bereits seit Jahren nicht mehr in der endokrinologischen Ambulanz erschien, blieb leider auch die Recherche über die offensichtlich geänderte Adresse ohne Erfolg. Die Fragebogenauswertung erfolgte mit Hilfe der Software „Lime Survey“, deren Anwendung von der Karl-Franzens-Universität für Mitbeleger zur Verfügung gestellt wird.

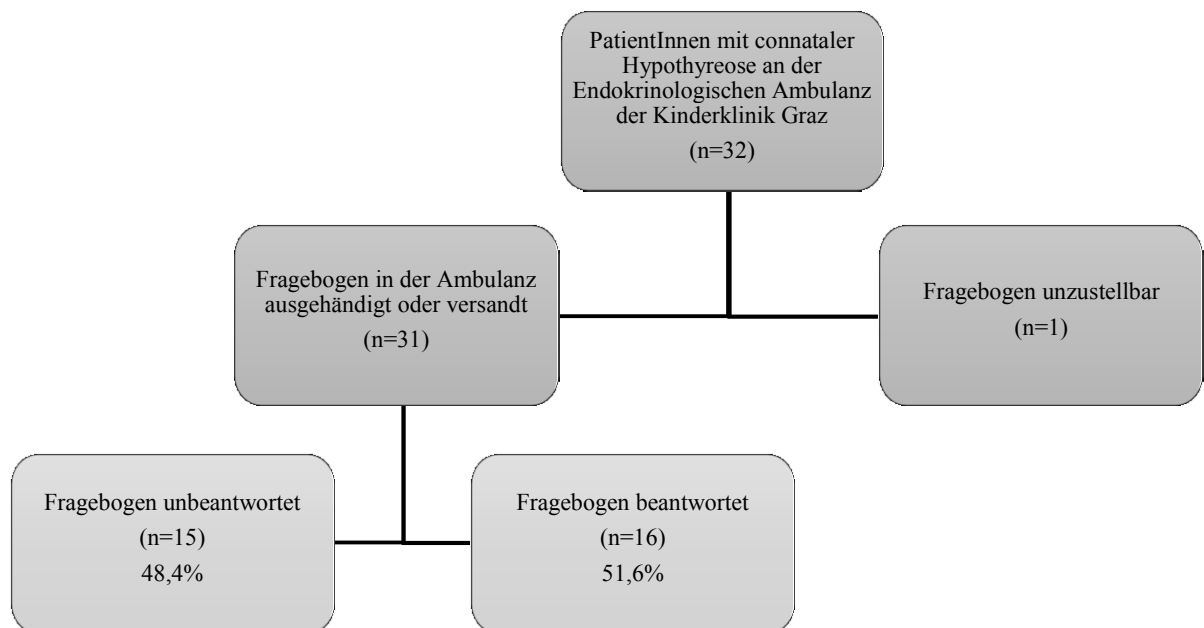


Abbildung19: Flussdiagramm über den Ablauf der Befragung

Demographie: Die Fragebogenauswertung konnte an 16 von 31 möglichen PatientInnen durchgeführt werden. Die folgende Tabelle soll einen kurzen Überblick über die Alterskategorien der PatientInnen, deren Eltern den Fragebogen ausfüllten, geben.

Alterskategorie	0 bis 5 Jahre	6 bis 10 Jahre	11 bis 15 Jahre
Anzahl der PatientInnen	5	6	5

Tabelle 7: Altersverteilung der TeilnehmerInnen an der Fragebogenerhebung

3.6.2 Geburt und erstes Lebensjahr

In diesem Abschnitt des Fragebogens wurden klinische Zeichen, die für das Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose hinweisend sind, erfragt. Es handelte sich bei 7 Kindern (43,75%) um einen verspäteten Geburtstermin, wobei die normale Schwangerschaftsdauer im Mittel um 7 Tage ($\pm 4,32$) überschritten wurde. Das Geburtsgewicht lag durchschnittlich bei 3291,53 g ($\pm 737,43$). Nach Angabe der Eltern fiel bei 8 von 16 Kindern (50%) in den ersten Wochen nach der Geburt eine auffällige Gelbfärbung auf. Im ersten Lebensjahr lagen bei 31,25% der Säuglinge mit connataler Hypothyreose (5 von 16 Kindern) Ernährungsstörungen im Sinne von Trinkunlust, häufigem Erbrechen, Obstipation bzw. Meteorismus vor und bei einem Kind war aufgrund dieser Beschwerden ein Klinikaufenthalt erforderlich.

3.6.3 Frühkindliche Entwicklung

Die Befragung der Eltern hinsichtlich der motorischen und sprachlichen Entwicklung ihres Kindes lieferte folgende Ergebnisse: Durchschnittlich konnten die Säuglinge mit 8 Monaten ($\pm 1,31$) alleine sitzen und ein Stehen ohne Hilfe gelang im mittleren Alter von 10 Monaten ($\pm 1,28$). Gehen erlernten die Kinder mit connataler Hypothyreose im Mittel im 13. Lebensmonat ($\pm 2,05$). Die ersten Worte (Mama, Papa) sprachen die PatientInnen mit connataler Hypothyreose durchschnittlich mit 10 Monaten ($\pm 2,5$), Zweiwortsätze wurden erstmalig mit 15 Monaten ($\pm 3,04$) formuliert. Bei 5 Kindern (31,25%) traten in den ersten Lebensjahren Sprechstörungen, im Sinne von Stottern, Lispeln und Lautbildungsstörungen auf. Diese Sprechfehler verschwanden allerdings entweder spontan oder konnten durch logopädische Maßnahmen behoben werden.

3.6.4 Temperament und Verhalten des Kindes in den ersten drei bis vier Lebensjahren

In diesem Teil des Fragebogens gab 50% der Eltern an, dass ihr Kind in den ersten drei bis vier Lebensjahren viel Körperkontakt gesucht habe. 5 von 16 Eltern (31,25%) berichteten über Trotzanfälle und 25% beschrieben das Verhalten und Temperament in den ersten drei bis vier Lebensjahren als „unselbstständig, suchte viel Nähe der Mutter“. 18,75% der befragten Eltern schilderten ein „gehemmt, unsicher oder ängstliches“ Verhalten ihres Kindes in den ersten drei bis vier Lebensjahren und ebenso viele Befragte (18,75%) führten an, dass ihr Kind „motorisch unruhig bzw. immer in Bewegung“ sei.

3.6.5 Kindergarten

Hinsichtlich des Kindergarteneintrittsalters sowie des Alters zum Zeitpunkt des Kindergartenendes unterschieden sich die Kinder mit connataler Hypothyreose, wie erwartet, nicht von der gesunden Referenzbevölkerung (durchschnittliches Kindergarteneintrittsalter 3 Jahre ($\pm 0,57$); durchschnittliches Ende des Kindergartenbesuchs im Alter von 6 Jahren ($\pm 0,45$)). In 68,75% (11 Fällen) wurden auffällige Verhaltensweisen im Kindergartenalter negiert. Ein Kind wurde im Kindergarten durch Konzentrationsschwäche und unruhige Verhaltensweise auffällig

3.6.6 Schule

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung, besuchten 6 Kinder eine Volksschule, 3 Kinder eine Neue Mittelschule und ein Kind eine Handelsakademie. Die Einschulung der Kinder mit connataler Hypothyreose erfolgte im Mittel mit 6 Jahren ($\pm 0,46$), bei keinem der Kinder erfolgte der Schuleintritt verspätet und kein Kind musste eine Klasse wiederholen. Die durchschnittlichen schulischen Leistungen sind bei 6 der 10 schulpflichtigen Kinder „Sehr gut“ und nur ein Kind benötigt speziellen Nachhilfeunterricht. Zwei Eltern gaben an, dass ihr Kind Probleme in Mathematik habe und eine befragte Mutter berichtete über Leseschwierigkeiten. Bei der Frage nach dem Lieblingsfach ihres Kindes führten 4 von 8 Eltern „Werken bzw. Basteln“ an. Konzentrationsstörungen stellten mit 31,25% das häufigste Problem im Schul- und Leistungsbereich dar. Außerdem würden drei Kinder (18,75%) an einer ausgeprägten Angst vor Versagen leiden, so die Angabe der Eltern. 9 Mütter bzw. Väter (56,25%) schätzten Ihr Kind hinsichtlich seiner/ihrer Intelligenz durchschnittlich ein, zwei der Befragten beurteilten das kognitive Begabungsniveau ihres Kindes als „über dem Durchschnitt“.

3.6.7 Freizeit

Die überwiegende Anzahl an Kindern mit connataler Hypothyreose (93,75%) verbringt ihre Freizeit vorzugsweise mit gleichaltrigen Kindern. 12 von 16 PatientInnen (75%) sind nach Angabe der Eltern lieber mit älteren Kindern zusammen und 10 (62,50%) ziehen den Kontakt zu jüngeren Kindern vor. Den Ergebnissen der Fragebogenerhebung zufolge gewinnt die Mehrzahl der Kinder mit connataler Hypothyreose (81,25%) leicht Freunde.

3.6.8 Verhältnis zu Gleichaltrigen

56,25% der PatientInnen mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion verhalten sich aus Sichtweise der Eltern im Zusammensein mit anderen Kindern unauffällig. Auffälligkeiten

die in diesem Zusammenhang beobachtet wurden, spezifizierten die befragten Eltern mit Angaben wie „ist eher ein Mitläufer“ (12,50%), „setzt sich zu wenig durch“ (12,50%) „ist oft in Streit involviert“ (6,25%) oder „will im Mittelpunkt stehen“ (6,25%).

3.6.9 Verhaltens- und Persönlichkeitseinstufung des Kindes in den letzten 6 Monaten (alle Alterskategorien)

In Hinblick auf Verhalten und Persönlichkeit Ihres Kindes in den letzten 6 Monaten trafen die Eltern folgende Aussagen: Je 31,25% der befragten Eltern gaben an, dass ihr Kind leicht ablenkbar und unkonzentriert sei bzw. nur schwer bei der Sache bleibe. Ein kaum unterbrechbarer Redefluss Ihres Kindes wurde von 4 von 16 Müttern bzw. Vätern (25%) beschrieben. Ebenso viele Befragte (25%) schilderten, dass ihr Kind schnell Aufträge vergesse, die man ihr oder ihm erteilt. Je 18,75 % der Eltern gaben an, dass ihre Tochter oder ihr Sohn kaum zuhöre und nur schwer auf ihrem/seinem Platz sitzen bleiben könne, weiteren 12,50% fiel bei Ihrem Kind in den letzten 6 Monaten eine Bewegungsunruhe auf. Die Grobmotorik betreffende Probleme, wie ein häufiges Stolpern oder Stürzen beim Laufen und Gehen wurden ebenfalls in 12,50% angeführt. Jeweils 2 weitere der 16 Befragten (12,50%) beobachteten bei Ihrem Kind in den letzten 6 Monaten eine flüchtige und ungenaue Arbeitsweise in der Schule bzw. eine generelle Unselbstständigkeit. Bei ebenso vielen PatientInnen (12,50%) wären nach Angabe der Eltern in den letzten 6 Monaten Schwierigkeiten bei der Satzbildung bzw. eine hastige und unverständliche Sprache deutlich geworden.

3.6.10 Aktuelle Beschwerden oder Beschwerden in der Vergangenheit

Bauchschmerzen lagen bzw. liegen mit 25% (4 von 15 Kinder) bei den an connataler Hypothyreose erkrankten Teilnehmern der Befragung am häufigsten vor, wobei diese Beschwerden vorwiegend im Alter von 0 bis 1,5 Jahren, 4 bis 5 Jahren oder 9 bis 11 Jahren auftraten. Bei 2 PatientInnen (12,50%) wurden mit 3 Jahren bzw. im Zeitraum vom 4. bis 6. Lebensjahr Sprachstörungen deutlich und bei weiteren 2 Kindern mit connataler Hypothyreose fiel von der Geburt bis zum 8. Lebensjahr bzw. zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr eine Bewegungsunruhe auf.

4 Diskussion

Die connatale Hypothyreose ist die häufigste angeborene pädiatrische Endokrinopathie und gilt in den meisten Teilbereichen wie klinische Symptomatik, Diagnostik, assoziierte Organanomalien und Comorbiditäten und therapeutisches Management als gut erforschtes Krankheitsbild. Allerdings sind in immer noch einige Aspekte ungeklärt. Dass genetische Komponenten auf die Entstehung der connatalen Hypothyreose Einfluss nehmen, konnte in einigen Studien bereits bewiesen werden. (12) Dennoch wird insbesondere in Hinblick auf die Assoziation mit extrathyroidalen Organmalformationen die Involvierung weiterer, bislang jedoch noch unbekannter Gene vermutet. (25) Auch in Hinblick auf die optimale Dosierung von L-T4 sind noch Fragen offen, nicht zuletzt, weil potentiell nachteilige Effekte einer hochdosierten Substitutionstherapie (15µg/kg) noch unzureichend erforscht wurden. (66)

Die anhand des Patientenkollektivs der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführte Datenanalyse entspricht in vielerlei Hinsicht der aktuellen Datenlage, jedoch wurden einige Abweichungen deutlich, die hier erläutert werden sollen. Sie lassen allerdings ob der geringen Fallzahl nur bedingt Vermutungen bzw. Hypothesen zu.

Inzidenz

Für das Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose besteht eine 2-fach höhere Inzidenz bei Mädchen. (9) Auch in Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz waren Mädchen mit einem Prozentsatz von 56,25% (18 von 32) häufiger als Buben (14 von 32) betroffen. Außerdem wies in dieser Studie ein Kind mit Down Syndrom zusätzlich eine transiente Form der Hypothyreose auf. Dies geht mit einer Studie von Noble *et al.* konform, in der berichtet wird, dass bei Kindern mit Trisomie 21 in der Kindheit häufiger ein milder und transientser TSH-Anstieg auftritt. (31)

Ätiologie

Ätiologisch lag der connatalen Hypothyreose in unserer Studienpopulation am häufigsten (37,5%) eine Athyreose zugrunde. Dies deckt sich mit Angaben in Studien, in denen für die Athyreose eine prozentuelle Häufigkeit von 30 bis 40% angeführt ist. (12,19) Die Verteilung der übrigen ätiologischen Subgruppen weicht in unserm Kollektiv von der in der Literatur beschriebenen ab. Park *et al.* und Montanelli *et al.* zufolge ist die connatale Hypothyreose in 30 bis 45% durch eine ektopische Schilddrüsenlokalisierung bedingt. (12,19)

In der Grazer Stichprobe wurde eine Dysplasie bzw. Ektopie allerdings nur in 9,38% der Fälle nachgewiesen. Eine Dyshormonogenese wurde dagegen verglichen mit der aktuellen Datenlage, in der ein Auftreten von 15-20% beschrieben wird, in Graz mit 31,25% bedeutend häufiger diagnostiziert. (19-21) Eine transiente Form der connatalen Hypothyreose lag bei 7 der 32 (21,88%) Studienteilnehmer vor. Der Stichprobenumfang ist zu klein um auf fundierte Zusammenhänge zu schließen, dennoch liegt der Verdacht nahe, dass in dieser Studie einige Fälle von thyroidaler Ektopie fälschlicherweise eventuell als athyreot fehldiagnostiziert wurden. Es muss bedacht werden, dass insbesondere die Schilddrüsenultraschalluntersuchung sehr anwenderabhängig und damit fehleranfällig ist. Dazu kommt, dass die Detektion einer Ektopie bei alleiniger Verwendung von Sonographie nur in 0-21% der Fälle gelingt, weshalb für die genaue Differenzierung zwischen Ektopie und Athyreose die zusätzliche Durchführung einer Szintigraphie empfohlen wird. (48-50) Möglicherweise wurde an der Kinderklinik Graz in begründeten Fällen auf eine ergänzende Szintigraphie, die die Abgrenzung einer Athyreose von einer thyroidaler Ektopie erleichtern würde, verzichtet. Die Überlegung, das Kind damit vor Strahlenbelastung zu schützen, würde diese Entscheidung rechtfertigen.

Zusätzliche Fehlbildungen

Wie auch bereits in anderen Studien dargelegt, waren auch in unserem PatientInnenkollektiv cardiale Anomalien mit 15,63% am häufigsten mit connataler Hypothyreose assoziiert. Es konnten ein Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp (ASD II), ein persistierendes Foramen ovale, ein Ventrikeldefekt und ein totaler AV-Kanal mit zusätzlichem Septum Sekundum-Defekt diagnostiziert werden. Die cardialen Fehlbildungsformen entsprachen somit jenen, die bereits in der Literatur beschrieben sind. (25,30) Bei einem Kind mit transienter Hypothyreose wurde neben einem Down Syndrom ein totaler AV-Kanal mit zusätzlichem Septum-Sekundum Defekt erfasst. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Olivieri *et al.* überein, in der bei 2 Kindern dieselbe ebengenannte Fehlbildungskonstellation (Down Syndrom mit transienter Hypothyreose und cardialem Septumdefekt) nachgewiesen wurde. (25) Alle übrigen cardialen Septumdefekte, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz diagnostiziert wurden, waren entweder mit Athyreose oder Ektopie der Schilddrüse vergesellschaftet. Dies stützt wiederum die bereits erwähnte These, dass sich die Schilddrüse im Rahmen ihrer embryonalen Entwicklung als Konsequenz des kontinuierlichen Deszensus des Herzens absenkt und demnach Mutationen in

Kontrollgenen, die sowohl an der embryonalen Entwicklung der Schilddrüse als auch des Herzens beteiligt sind als Ursache für den geschilderten Zusammenhang angesehen werden könnten. (25)

Die in der Literatur bereits erwähnte signifikante Assoziation von connataler Hypothyreose mit renalen und urogenitalen Malformationen bestätigte sich in der Grazer Stichprobe ebenfalls. (25,33,93) Zusätzlich zur connatalen Hypothyreose ließen sich mit einer Häufigkeit von 9,39% Malformationen des Urogenitaltrakts nachweisen, wobei hierbei eine kongenitale Nierendysplasie, eine posteriore Urethralklappe mit primär-obstruktiven Megaureteren beidseits, ein Hypogenitalismus mit beidseitigem Kryptorchismus sowie eine Hypospadie Grad 1 vorlagen.

Zukünftig wäre es sicher vorteilhaft, wenn man bezüglich der einzelnen assoziierten Fehlbildungen noch besser über die Genloci der damit in Verbindung stehenden Mutationen Bescheid wüsste. So könnten man vorab prognostische Aussagen treffen und somit noch früher therapeutisch intervenieren.

Zeitpunkt der Diagnosebestätigung und des Therapiebeginns

Die Diagnose der connatalen Hypothyreose konnte an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz anhand eines pathologischen Screeningergebnisses im medianen Alter von 9 Tagen gestellt werden. Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns betrug im Grazer Studienkollektiv 11 Tage. Das Neugeborenen-Screening sowie die Konfirmationsdiagnostik und Therapieeinleitung wurde an der Kinderklinik Graz somit innerhalb des von der ESPE empfohlenen Zeitraums von 2 Wochen durchgeführt. Die Ergebnisse unserer Datenauswertung stimmen auch mit den Resultaten einer Studie von Ellerbroek *et al.* überein, im Rahmen welcher Daten von 1080 PatientInnen aus dem Deutschen Register für connatale Hypothyreose entnommen und statistisch ausgewertet wurden. Auch in dieser Studie wurde die Diagnose im Alter von 8,4 Tagen bestätigt und die Therapie am 11. Lebenstag begonnen. (94) Dennoch muss in puncto Therapiebeginn eine Limitation der vorliegenden Arbeit in Betracht gezogen werden. Bei zwei Frühgeborenen wurde die Substitutionstherapie erst am 100. bzw. am 118. Lebenstag eingeleitet, weshalb die Daten dieser beiden Kinder nicht in die Berechnungen des Therapiebeginns miteinbezogen wurden. Bei beiden Frühgeborenen lag eine transiente Form der Hypothyreose vor, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings nicht erfasst wurde (Screening-TSH-Wert in beiden Fällen nicht bekannt). Eines der

Frühgeborenen wies außerdem eine zusätzliche kongenitale Lungenhypoplasie beidseits, eine angeborene Zwerchfellparese, eine pulmonale Hypertonie, und eine Thrombozytopenie auf, weshalb hierbei die Stabilisierung des Vitalzustandes im Vordergrund stand. Dies verzögerte die L-T4-Therapieeinleitung offensichtlich zusätzlich. In Studien wurde ein verzögerter TSH-Anstieg vor allem bei Frühgeborenen, schwer kranken Säuglingen, LBW- und VLBW-Neugeborenen beobachtet. (9,11) Um derartige Fälle im Neugeborenen-Screening auch bei primärer TSH-Teststrategie nachweisen zu können, wird an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetes der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, wie von der ESPE empfohlen, bei eben genannten Risikogruppen in zeitlichem Abstand eine zweite getrocknete Vollblutprobe entnommen. (8) So kann einem verzögerten Therapiebeginn bei Frühgeborenen vorgebeugt werden.

Therapie

In zahlreichen Studien, in denen unterschiedliche Dosierungen von L-Thyroxin verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass vor allem Kinder mit schwerer congenitaler Hypothyreose von höheren Anfangsdosen (über 10 µg/kg/d) profitieren würden, wobei sich dies in einer deutlichen Verbesserung des intellektuellen Outcomes zeigte. (62-66) Basierend auf diesen Erkenntnissen rät auch die ESPE zu einer initialen L-T4-Dosis von 10-15 µg/kg/d. Kinder mit schweren Formen congenitaler Hypothyreose sollten dabei mit der höchsten initialen Dosis und jene mit moderater oder milder Hypothyreose mit geringerer Dosis antherapiert werden. (8) In unserer Studie erhielten PatientInnen mit zugrundeliegender Dysplasie bzw. Ektopie in den ersten 3 Lebensmonaten im Mittel eine L-Thyroxin Dosis von über 10 µg/kg/d. Die ätiologischen Gruppen Athyreose und Dyshormonogenese wurden mit einer niedrigeren mittleren L-T4-Dosis von 8µg/kg/d antherapiert. Hierbei fällt auf, dass die Dosierung der Schilddrüsenmedikation vor allem bei Kindern mit Athyreose, bei denen in den meisten Fällen von einer schweren Form der congenitalen Hypothyreose auszugehen ist, von der empfohlenen Dosis (15 µg/kg/d) abweicht. (8) Aber auch bei zugrundeliegender Dyshormonogenese wäre von der ESPE eine höhere initiale Dosis (10 µg/kg/d) vorgesehen. (8) Ein Grund für die Unterdosierung könnte die Angst vor den Nebenwirkungen einer hochdosierten Substitutionstherapie, die sich in einer Studie in Form von Verhaltensauffälligkeiten und Defiziten in Visuomotorik und Zahlenverständnis äußerten, sein. (63) Auch in einer anderen Studie wurden über Verhaltensauffälligkeiten und Aufmerksamkeitsdefiziten, welche vor allem dann auftraten, wenn die gemessene FT4-Werte im frühen Kindesalter persistent über dem

altersentsprechenden Referenzbereich lagen, berichtet. (67) Derart supraphysiologische FT4-Spiegel können allerdings durch ein regelmäßiges Monitoring vermieden werden und es ist aufgrund der aktuellen Datenlage davon auszugehen, dass das intellektuelle Outcome von Kindern mit connataler Hypothyreose durch eine initiale Dosis von 10-15 µg/kg/d noch weiter verbessert werden kann.

Somatische Entwicklung

Hinsichtlich somatischer Entwicklung konnte bei den im Zeitraum von 2000 bis 2015 am LKH Graz therapierten Kindern mit connataler Hypothyreose bei frühzeitiger Therapie und guter Compliance ein sehr positives Outcome verzeichnet werden. Der Größenverlauf aller Studienteilnehmer entsprach im Wesentlichen jenem von gesunden Gleichaltrigen. Auch in Bezug auf das Körpergewicht lagen die ermittelten SD-Scores geringfügig unter 0, woraus gefolgert werden kann, dass zwischen den 32 am LKH Graz behandelten Kindern mit connataler Hypothyreose und der gesunden Referenzbevölkerung praktisch keine Gewichts- und Längendifferenz bestand. Ab einem Alter von 6,5 Jahren konnte eine Gewichtszunahme verzeichnet werden.

Dass Episoden einer insuffizienten Therapie (TSH >5 mU/L) mit einem geringeren intellektuellen Leistungsvermögen assoziiert sind, konnte in einigen Studien nachgewiesen werden. (72) Auch bei Patientin 14 wurden bis zum 12. Lebensjahr 5 Episoden eines erhöhten TSH-Wertes >4 µU/ml deutlich. Demzufolge ist anzunehmen, dass auch in diesem Fall die unzureichende Adhärenz der Eltern den globalen Entwicklungsrückstand mitbedingt hat. Da die Patientin mit einer Dosis von 9 µg/kg/d antherapiert wurde, steht aber auch die Frage im Raum, ob durch eine höhere Anfangsdosis an L-T4 ein besseres neurokognitives Outcome erzielt werden hätte können.

Als Determinanten der Körpergröße hingegen sind nach aktuellem Forschungsstand die Ätiologie, der Schweregrad der Erkrankung, die initiale Dosierung der Schilddrüsenmedikation oder der Zeitpunkt des Therapiebeginns von untergeordneter Bedeutung. (83-85) Die Einbußen hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht, die in den Verlaufsdarstellungen von Patientin 14 zu verzeichnen waren, suggerieren demnach, dass die unzureichende Adhärenz auch auf die körperliche Entwicklung der Patientin Einfluss genommen haben muss.

Fragebogen

Von den 31 versandten bzw. ausgehändigten Fragebögen wurden 16 ausgefüllt retourniert und konnten somit ausgewertet werden. Ob jene 48,4% der PatientInnen, deren Eltern nicht an der Fragebogenerhebung teilnahmen, in bestimmten Bereichen Schwächen aufweisen und es den Eltern zu unangenehm war, diese in Form eines Fragebogens darzulegen, kann spekuliert werden. Die gegenteilige Hypothese, dass die Eltern bei ihrem Kind keine der im Fragebogen angeführten Aspekte beobachteten und ihnen somit die Beantwortung des Fragebogens als überflüssig erschien, ist ebenfalls denkbar.

Zusätzlich muss bei der Interpretation in Betracht gezogen werden, dass Angaben in Fragebögen immer sehr subjektiv sind. Es kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass „sozial erwünschte“ Antworten gegeben wurden d.h., dass Fragen so beantwortet wurden, dass die Antworten bestmöglich gesellschaftlichen Normen entsprechen. Als Limitation ist zusätzlich anzuführen, dass der IQ der Eltern nicht erhoben und kein Vergleich zu Geschwisterkindern durchgeführt wurde.

Frühkindliche Entwicklung

Hinsichtlich der frühkindlichen motorischen Entwicklung (durchschnittliches Alter mit dem das Kind alleine sitzen, stehen und gehen konnte) wurden bei den Kindern mit connataler Hypothyreose keinerlei Auffälligkeiten deutlich. Die ersten Worte (Mama, Papa) sprachen die StudienteilnehmerInnen durchschnittlich mit 10 Monaten, Zweiwortsätze wurden erstmalig mit 15 Monaten formuliert. Es zeigte sich somit auch keine zeitliche Verzögerung in der sprachlichen Entwicklung. Bei 5 Kindern (31,25%) traten in den ersten Lebensjahren Sprechstörungen, im Sinne von Stottern, Lispeln und Lautbildungsstörungen auf. Eine fehlende Sprachflüssigkeit ist in der Literatur als mögliches Symptom der connatalen Hypothyreose beschrieben (16), die übrigen genannten Sprechfehler wurden im Zusammenhang mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion bisher noch nicht genannt, eine mögliche Assoziation ist allerdings nicht ausgeschlossen.

Verhalten und Temperament in den ersten drei bis vier Lebensjahren

In Bezug auf Verhalten und Temperament in den ersten drei bis vier Lebensjahren gaben die befragten Eltern eine ausgeprägte Suche nach Körperkontakt bzw. Nähe der Mutter, eine motorische Unruhe bzw. ein gehemmt, unsicher und ängstliches Verhalten an. Auch über Trotzanfälle wurde berichtet. Diese Angaben sind sehr unspezifisch und entsprechen vermutlich dem physiologischen Verhalten eines Kindes in diesem Lebensalter. Auch in

der Literatur wurden diese Aspekte bisher noch nicht behandelt. Sie bieten somit Raum für weitere Studien.

Kognition

Den Resultaten der Fragebogenerhebung zufolge erreichten die Kinder mit congenitaler Hypothyreose in der Mehrzahl der Fälle (56,25%) eine durchschnittliche Intelligenz (anamnestisch erhoben, nicht getestet), 2 der befragten Eltern beurteilten das kognitive Begabungsniveau ihres Kindes sogar als „über dem Durchschnitt“. Keines der Kinder wurde verspätet eingeschult oder musste eine Klasse wiederholen. Die durchschnittlichen schulischen Leistungen sind bei 6 der 10 schulpflichtigen Kinder „Sehr gut“ und nur ein Kind benötigt speziellen Nachhilfeunterricht. Diese Ergebnisse gehen mit den Angaben in zahlreichen Studien konform, in denen berichtet wurde, dass durch frühestmögliche, jedoch spätestens innerhalb 2 Wochen nach der Geburt einsetzende Substitutionstherapie mit L-Thyroxin bei den meisten Kindern eine nahezu normale kognitive Entwicklung erzielt werden kann. (9-11) Dennoch waren in Studien bei einigen frühtherapierten Patienten subtile kognitive Defizite zu verzeichnen, bei einigen Kindern wurden eine verzögerte sprachliche Entwicklung, Leseschwierigkeiten sowie Defizite in Arithmetik und Zahlenverständnis beobachtet. (7,17,74,75,95) Ähnliches zeigte sich in unserem Kollektiv. 2 Eltern gaben an, dass ihr Kind Probleme in Mathematik habe, eine Mutter berichtete über Leseschwierigkeiten. Weitere 2 der 16 PatientInnen seien in ihrer Sprache hastiger und unverständlicher als andere und bei ebenso vielen Kindern wurden in den letzten 6 Monaten Schwierigkeiten bei der Satzbildung deutlich.

Motorik

Die Grobmotorik betreffende Probleme, wie ein häufiges Stolpern oder Stürzen beim Laufen und Gehen wurden im Fragebogen in 12,50% (2 von 16 Kindern) angeführt. Dies deckt sich mit den Angaben in einer Studie von Hauri-Hohl *et al.*, in der Schulkinder, die eine frühzeitige hochdosierte Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erhielten, vor allem in den Bereichen Fein- und Grobmotorik sowie in der Durchführung repetitiver, alternierender und sequenzieller Bewegungen Schwächen zeigten. (61) In unserer Studie führten 4 von 8 Eltern bei der Frage nach ihrem Lieblingsfach ihres Kindes „Werken bzw. Basteln“ an. Somit ist anzunehmen, dass die Feinmotorik dieser PatientInnen nicht maßgeblich beeinträchtigt ist.

Aufmerksamkeit und Konzentration

In der Literatur konnte auch ein Zusammenhang zwischen connataler Hypothyreose und Aufmerksamkeitsdefiziten festgestellt werden. (8,68,80) Auch in der Grazer Stichprobe stellten Konzentrationsstörungen das häufigste Problem im Schul- und Leistungsbereich dar. 31,25% der befragten Eltern gaben an, dass ihr Kind leicht ablenkbar und unkonzentriert sei bzw. nur schwer bei der Sache bleibe. Ein kaum unterbrechbarer Redefluss Ihres Kindes wurde von 4 von 16 Müttern bzw. Vätern (25%) beschrieben. Ebenso viele Befragte (25%) schilderten, dass ihr Kind schnell Aufträge vergesse, die man ihr oder ihm erteilt. Je 18,75 % der Eltern gaben an, dass ihre Tochter oder ihr Sohn kaum zuhört und nur schwer auf ihrem/seinem Platz sitzen bleiben könne, weiteren 12,50% fiel bei Ihrem Kind in den letzten 6 Monaten eine Bewegungsunruhe auf.

Ein Kind wurde bereits im Kindergarten durch Konzentrationsschwäche und unruhige Verhaltensweise auffällig.

Um die Interpretation derartiger Verhaltensweisen zu erleichtern, sollten folgende Überlegungen in Betracht gezogen werden: Eine chronische Erkrankung stellt Tinelli *et al.* zufolge einen Risikofaktor für ebengeschilderte psychopathologische Symptome dar. (81) Die connatale Hypothyreose ist als chronische Erkrankung gut behandelbar aber nicht heilbar. Die L-T4-Substitutionstherapie bewahrt die PatientInnen zwar vor der Manifestation der Erkrankung, schafft aber durch die tägliche Medikamentenapplikation und die ambulanten Kontrolltermine gleichzeitig ein gewisses Abhängigkeitsgefühl für das betroffene Kind als auch für die Eltern. (80,81,96)

Zusätzlich werden Konzentrationsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten in einigen Studien mit Problemen im familiären Miteinander in Verbindung gebracht. (80,81) Das Wissen, dass das Krankheitsbild der connatalen Hypothyreose im späteren Leben des Kindes kognitive und motorische Defizite verursachen könnte, erregt bei vielen Eltern oft große Besorgnis. (80,81) Mit Schuleintritt sind die Kinder mit connataler Hypothyreose im intellektuellen Leistungsbereich dem Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen ausgesetzt. Dieses Messen mit den Schulkameraden verstärkt in vielen Eltern die Angst, ihr Kind könnte sich in Hinblick auf kognitive Fähigkeiten von gesunden Gleichaltrigen unterscheiden. (80) Nicht selten verstärkt diese übertriebene Besorgnis die Suche nach Defiziten und jede noch so subtile Beeinträchtigung wird hervorgehoben. (80) Es steht außer Zweifel, dass unter dem dadurch entstehenden Leistungsdruck mitunter auch die Konzentrationsfähigkeit des Kind leidet. Neben dem detaillierten Aufklärungsgespräch bei Diagnoseübermittlung ist es demzufolge auch während des Follow-ups sinnvoll, immer

wieder das Gespräch mit Eltern zu suchen um etwaige psychosoziale Belastungen, die durch die Krankheit entstehen können, frühzeitig anzusprechen. (80,81)

Sozialverhalten

Den Ergebnissen der Fragebogenerhebung zufolge gewinnt die Mehrzahl der Kinder mit connataler Hypothyreose (81,25%) leicht Freunde und mehr als die Hälfte der PatientInnen verhält sich im Zusammensein mit anderen Kindern unauffällig. Daraus kann gefolgert werden, dass der überwiegende Anteil aus dem Grazer PatientInnenkollektiv gut im Sozialverband eingegliedert ist. Dennoch beobachteten einige Eltern im Verhalten mit Gleichaltrigen Auffälligkeiten. Einerseits wurden diese von den befragten Eltern mit „ist eher ein Mitläufer“ (12,5%) bzw. „setzt sich zu wenig durch“ (12,5%) spezifiziert. Diese Beschreibungen deuten auf ein eher introvertiertes Verhalten bzw. ein mangelndes Selbstbewusstsein mit geringem Durchsetzungsvermögen hin und decken sich somit mit den Erkenntnissen von Kooistra *et al.* und Van der Sluijs Veer *et al.*, welche ebengenannte Persönlichkeitszüge im Kontext mit connataler Hypothyreose schilderten. (80,82) Im Gegensatz dazu gaben 6,25% der Eltern an, dass ihr Kind häufig in Streit involviert sei. Auch in der Literatur wurde bei Kindern mit connataler Hypothyreose über konfliktfördernde Verhaltensweisen, im Sinne von Lügen, Beschimpfen anderer und fehlendem Schuldeingeständnis berichtet. (81)

Einschränkungen der Motorik und Kognition, als mögliche Symptome der connatalen Hypothyreose, beeinflussen durch ein Einwirken auf das psychisch-emotionale und soziale Wohlbefinden der Patientin/des Patienten den Umgang mit dem Krankheitsbild der angeborenen Schilddrüsenunterfunktion. Daher kann suggeriert werden, dass ein motorisches oder intellektuelles Defizit je nach Krankheitsbewältigungsstrategie der Patientin/des Patienten sowohl in einem geringeren Selbstwertgefühl mit Introversion aber auch in einem konflikthaften Sozialverhalten resultieren kann. (80,82) Zusätzlich sind Eltern von Kindern mit connataler Hypothyreose oft überfürsorglich, was für die soziale Entwicklung des Kindes nicht immer von Vorteil ist. (96) Weil das Spielen im Fußballverein oder das Musizieren in Gruppen neben der Förderung der sozialen Interaktion mit anderen Kindern auch zur Stärkung des Selbstwertgefühls beiträgt, scheint es sinnvoll, PatientInnen mit connataler Hypothyreose zur Teilnahme an derartigen Gemeinschaftsaktivitäten zu ermutigen.

Fazit

Zusammenfassend bleibt anzumerken, dass die Therapie der connatalen Hypothyreose an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz innerhalb des in den Guidelines der ESPE empfohlenen Zeitraums von 2 Wochen durchgeführt wurde. Lediglich die initiale Dosierung der Schilddrüsenmedikation liegt gering unterhalb der empfohlenen. Es erfolgte eine adäquate Diagnostik zur Erfassung assoziierter Fehlbildungen und Comorbiditäten und durch regelmäßige ambulante Kontrollen wurde eine optimales Follow-up gewährleistet. Somit konnte bei guter PatientInnencompliance eine normale somatische Entwicklung erzielt werden, wobei sich Körpergröße und Körpergewicht der StudienteilnehmerInnen im Verlauf nicht wesentlich von den Referenzwerten gesunder Gleichaltriger unterschieden. Auch hinsichtlich Kognition und Psychomotorik konnte mittels Fragebogen bei der überwiegenden Anzahl an Kindern mit connataler Hypothyreose ein sehr positives Outcome verzeichnet werden. Subtile Defizite ließen sich, wie auch in der Literatur beschrieben, in den Bereichen Grobmotorik, Lesen, Satzbildung, Mathematik bzw. Aufmerksamkeit und Verhalten feststellen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) König S, Moura Neto V. Thyroid hormone actions on neural cells. *Cell Mol Neurobiol* 2002 Dec;22(5-6):517-544.
- (2) Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol* 2001 Jan;22(1):1-17.
- (3) Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL. Thyroid disorders. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children. Second Edition ed.: Blackwell Publishing; 2001. p. 94-99.*
- (4) Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. Kapitel 63 Krankheiten der Schilddrüse. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie Grundlagen und Praxis Band 1. 4. Auflage ed.: Springer Verlag; 2014. p. 600-605.*
- (5) Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008 Jun;20(6):784-794.
- (6) Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004 Oct;16(10):809-818.
- (7) Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:13-22.

- (8) Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014;81(2):80-103.
- (9) American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2290-2303.
- (10) LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;96(10):2959-2967.
- (11) LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 2010 Oct;33(Suppl 2):225-33.
- (12) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005 May;42(5):379-389.
- (13) Hiort O, Danne T, Wabisch M. 22.5 Angeborene Schilddrüsenerkrankungen bei Neugeborenen und Kleinkindern. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie: Springer-Verlag Berlin Heidelberg*; 2010. p. 339-350.
- (14) Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, Savage MO. The thyroid and its disorders. In: Savage MO, editor. *Clinical Pediatric Endocrinology. Fifth Edition ed.*: Backwell Publishing; 2005. p. 228-239.
- (15) Sadler TW. 16. Kopf und Hals. *Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10. korrigierte Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 322-339.
- (16) Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. 10.1.2. Hypothyreose. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, editors. *Duale Reihe Pädiatrie. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.* Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2012. p. 204-207.
- (17) Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015 Feb;172(2):67-77.
- (18) Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;96(8):2422-2429.
- (19) Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Jun 30;322(1-2):64-71.
- (20) Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in PAX8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Aug;86(8):3962-3967.

- (21) Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011 Aug;23(4):421-428.
- (22) Gagne N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab* 1998 May;83(5):1771-1775.
- (23) Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, Lambert R, Delvin EE, Schneider W, et al. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004 Sep;37(9):818-822.
- (24) Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000 Aug 10;343(6):441-442.
- (25) Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):557-562.
- (26) Biebermann H, Schoneberg T, Krude H, Schultz G, Gudermann T, Gruters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct;82(10):3471-3480.
- (27) Christ S, Biebel UW, Hoidis S, Friedrichsen S, Bauer K, Smolders JW. Hearing loss in athyroid pax8 knockout mice and effects of thyroxine substitution. *Audiol Neurootol* 2004 Mar-Apr;9(2):88-106.
- (28) Brown RS. Congenital Hypothyroidism. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al, editors. *Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000.*
- (29) Brook CGD, Brown RS. Chapter 2 The Endocrine Problems of Infancy. In: Brook CGD, Brown RS, editors. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. First edition ed.: Blackwell Publishing; 2008. p. 16-21.
- (30) Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997 Jul 11;71(1):29-32.
- (31) Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM, et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000 Jan;82(1):27-31.
- (32) Yousefichaijan P, Dorreh F, Rafeie M, Sharafkhah M, Safi F, Amiri M, et al. Congenital anomalies of kidney and upper urinary tract in children with congenital hypothyroidism; a case-control study. *J Renal Inj Prev* 2015 Nov 30;4(4):120-126.

- (33) Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009 Feb;154(2):263-266.
- (34) Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B, French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jun;96(6):1771-1782.
- (35) Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Leger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb;98(2):785-793.
- (36) Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2486-2491.
- (37) Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jan;95(1):186-193.
- (38) Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, Cerbone M, Valvano A, Capalbo D, et al. Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010 Feb;162(2):289-294.
- (39) Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Leger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jun;97(6):1897-1904.
- (40) Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr* 2013 Mar;162(3):637-639.
- (41) Lichtenberger-Geslin L, Dos Santos S, Hassani Y, Ecosse E, Van Den Abbeele T, Leger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep;98(9):3644-3652.
- (42) Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996 Jun;128(6):776-783.
- (43) Lai CL, Lin RT, Tai CT, Liu CK, Howng SL. The recovery potential of central conduction disorder in hypothyroid rats. *J Neurol Sci* 2000 Feb 15;173(2):113-119.
- (44) Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance

of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Sep;95(9):4283-4290.

(45) Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Jul;93(4):F286-8.

(46) Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010 Mar;95(3):169-173.

(47) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Nov;88(11):5145-5149.

(48) Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, Dede F, Isguven P, Adal E, et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol* 2012 Jan;166(1):43-48.

(49) Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003 Dec;143(6):759-764.

(50) Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Sep;59(3):361-365.

(51) Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Leger J. Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 2004 Feb;34(2):109-113.

(52) Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD. Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 2010 May;40(5):725-731.

(53) Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):e683-8.

(54) Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res* 2008;70(1):1-13.

(55) Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003 May;111(5 Pt 1):1055-1060.

(56) Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical

hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul;91(7):2592-2599.

(57) Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 2009 Feb;65(2):242-248.

(58) Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar;92(3):919-924.

(59) Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004;61(5):228-233.

(60) Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000 Mar;136(3):292-297.

(61) Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, Leuchter RH, Molinari L, Caflisch J, et al. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. *Pediatr Res* 2011 Dec;70(6):614-618.

(62) Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002 Dec;141(6):786-792.

(63) Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Jan;12(1):45-52.

(64) Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004 Jun;144(6):747-752.

(65) Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):775-780.

(66) Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):768-774.

(67) Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jul;69(1):142-147.

- (68) Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):768-774.
- (69) Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2013 Jun;162(6):1264-9, 1269.e1-2.
- (70) Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb;98(2):610-617.
- (71) Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010 Dec 13;170(22):1996-2003.
- (72) Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr* 2011 Apr;158(4):532-537.
- (73) Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011 Apr;96(4):374-379.
- (74) Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003 Oct;112(4):923-930.
- (75) Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics* 2005 Jan;115(1):e52-7.
- (76) Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3 Pt 1):515-522.
- (77) Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999 May;140(5):407-413.
- (78) Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Sep;96(9):E1427-34.
- (79) Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Accuracy of episodic autobiographical memory in children with early thyroid hormone deficiency using a staged event. *Dev Cogn Neurosci* 2014 Jul;9:1-11.
- (80) Bisacchi N, Bal MO, Nardi L, Bettocchi I, D'Addabbo G, Conti V, et al. Psychological and behavioural aspects in children and adolescents with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: comparison between parents' and children's perceptions. *Eur J Endocrinol* 2011 Feb;164(2):269-276.

- (81) Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. Behavioural disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism. *Funct Neurol* 2003 Jul-Sep;18(3):161-164.
- (82) Kooistra L, Stemerink N, van der Meere J, Vulmsa T, Kalverboer AF. Behavioural correlates of early-treated congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2001 Oct;90(10):1141-1146.
- (83) Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Fico F, Manca F, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Nov;65(5):693-697.
- (84) Ng SM, Wong SC, Didi M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Jul;61(1):155-159.
- (85) Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001 Oct;145(4):377-383.
- (86) Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998 Mar;101(3):E5.
- (87) Wong SC, Ng SM, Didi M. Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 Oct;61(4):441-446.
- (88) Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004 Dec;151(6):689-694.
- (89) Leger J, Larroque B, Norton J, Association Francaise pour le Depistage et la Prevention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001 Nov;90(11):1249-1256.
- (90) de Onis M, Blössner M. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. WHO/NUT/97.4. Geneva: World Health Organization. 1997; Available at: <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>.
- (91) de Onis M, Blössner M. WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. WHO/NUT/97.4. Geneva: World Health Organization. 1997; Available at: <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index5.html>.
- (92) Available at: http://www.who.int/growthref/who2007_weight_for_age/en/.
- (93) Yousefichaijan P, Dorreh F, Rafeie M, Sharafkhah M, Safi F, Amiri M, et al. Congenital anomalies of kidney and upper urinary tract in children with congenital hypothyroidism; a case-control study. *J Renal Inj Prev* 2015 Nov 30;4(4):120-126.

(94) Ellerbroek VL, Bonfig W, Dorr HG, Bettendorf M, Hauffa B, Fricke-Otto S, et al. Long-term Surveillance of Children with Congenital Hypothyroidism: Data from the German Registry for Congenital Hypothyroidism (AQUAPE "Hypo Dok"). *Klin Padiatr* 2015 Jul;227(4):199-205.

(95) Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3 Pt 1):515-522.

(96) van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsmat T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul;93(7):2654-2661.

Anhang – Fragebogen und Eltern- bzw. PatientInneninformation

Elternfragebogen

1. Angaben zum Kind	
Name des Kindes:	
geboren am:	
2. Leibliche Eltern des Kindes:	
Name der Mutter:	
geboren am:	
schwere Erkrankungen:	
Name des Vaters:	
geboren am:	
schwere Erkrankungen:	
3. Schwangerschaft und Geburt	
Wurden Medikamente in der Schwangerschaft eingenommen?	Ja/Nein
Wenn ja, welche?	
War Ihr Kind ein Frühgeborenes?	Ja/Nein
Wenn ja, Anzahl der Tage:	
Handelte es sich um einen verspäteten Geburtstermin?	Ja/Nein
Wenn ja, Anzahl der Tage:	
Das Geburtsgewicht betrug	g
Das Kind war	cm groß
Setzte die Atmung (1.Schrei) des Kindes sofort nach der Geburt ein?	Ja/Nein

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

Wenn verzögerte Atmung, nach	Minuten			
Die Hautfarbe gleich nach der Geburt des Kindes war: (bitte Zutreffendes unterstreichen)				
rosig	blau-rot	blass	gelb	keine Angaben möglich
Ist in den ersten Wochen der Geburt eine auffällige Gelbfärbung des Kindes beobachtet worden?				Ja/Nein

4. Stillzeit	
Wie lange haben Sie das Kind brustgestillt?	Wochen
Lag eine Trinkschwäche vor?	Ja/Nein

5. Erstes Lebensjahr des Kindes	
Lagen bei Ihrem Kind im 1. Lebensjahr Ernährungsstörungen (Trinkunlust, häufiges Erbrechen, Verstopfung, geblähter Bauch etc.)	Ja/Nein
Wenn ja, war deshalb ein Klinikaufenthalt erforderlich?	Ja/Nein

6. Frühkindliche Entwicklung		
Das Kind konnte allein sitzen	mit	Monaten
Das Kind konnte alleine stehen	mit	Monaten
Das Kind konnte alleine gehen	mit	Monaten
Das Kind sprach die ersten Worte (Mama, Papa)	mit	Monaten
Das Kind sprach die ersten Zweiwortsätze (z.B. Mama komm)	mit	Monaten
Traten bei Ihrem Kind in den ersten Lebensjahren Sprachstörungen (Stottern, Lispeln usw.) auf?		Ja/Nein
Wenn ja welche Sprachauffälligkeiten?		

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

7. Bitte stufen Sie das Temperament und Verhalten des Kindes in den ersten drei bis vier Lebensjahren ein.	
motorisch unruhig, immer in Bewegung	Ja/Nein
verletzt(e) sich viel	Ja/Nein
ungeschickt mit den Händen und Armen	Ja/Nein
sehr ruhig, bewegungsarm	Ja/Nein
Trotzanfälle	Ja/Nein
gehemmt, unsicher, ängstlich	Ja/Nein
unselbstständig, sucht(e) viel Nähe der Mutter	Ja/Nein
sucht(e) viel Körperkontakt	Ja/Nein
ausgeprägt ängstlich gegenüber Fremden	Ja/Nein
wenig spielfreudig, musste immer angeleitet werden	Ja/Nein
andere Auffälligkeiten:	

8. Kindergarten (nur auszufüllen, wenn Ihr Kind bereits in den Kindergarten geht bzw. gegangen ist)		
Eintritt in den Kindergarten	mit	Jahren
Ende des Kindergartenbesuchs	mit	Jahren
Geht/Ging das Kind gerne in den Kindergarten?	Ja/Nein	
Geht/Ging das Kind regelmäßig in den Kindergarten?	Ja/Nein	
Hat/Hatte das Kind große Eingewöhnungsschwierigkeiten?	Ja/Nein	
Wird/Wurde von den Kindergarten PädagogInnen oder von Ihnen auffällige Verhaltensweisen des Kindes im Kindergarten beobachtet?	Ja/Nein	
Wenn ja welche?		

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

9. Schule (nur auszufüllen, wenn das Kind bereits die Schule besucht)				
Die Einschulung des Kindes erfolgte		mit	Jahren	
Wurde das Kind zurückgestellt?				Ja/Nein
Hat/Hatte das Kind bei der Einschulung starke Eingewöhnungsschwierigkeiten?				Ja/Nein
Welche Schule besucht das Kind?				
Das Kind befindet sich derzeit in der			Klasse	
Hat das Kind eine Klasse wiederholt?				Ja/Nein
Wenn ja welche Klasse(n) wurde(n) wiederholt?				
Wie sind im Durchschnitt die schulischen Leistungen des Kindes? (Bitte Zutreffendes unterstreichen)				
Seht gut	Gut	Befriedigend	Genügend	Nicht Genügend
Hatte Ihr Kind besondere Lernschwierigkeiten?				Ja/Nein
Wenn ja, welche?				
Welche Lieblingsfächer hat Ihr Kind?				
Gibt es Auffälligkeiten im Verhalten mit Schulkameraden?				Ja/Nein
Wenn ja, welche?				
Wer hilft dem Kind bei den Hausaufgaben?				
Mutter	Vater	Geschwister	keine Hilfe	andere Personen
Ist die betreuende Person während der überwiegenden Zeit der Hausaufgaben im Zimmer?				Ja/Nein
Das Kind benötigt im allgemeinen für seine Hausaufgaben täglich			Stunden	
Bekommt das Kind speziellen Nachhilfeunterricht?				Ja/Nein
Wie verhält sich das Kind vor Schularbeiten/Tests? (Mehrere Angaben möglich)				

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

Es ist vor Schularbeiten/Tests unauffällig und selbstsicher	Ja/Nein
Es kann die Nacht vorher nicht richtig schlafen	Ja/Nein
Es hat dann morgens keinen Appetit	Ja/Nein
Es erbricht oder ihm ist morgens übel	Ja/Nein
Es verschweigt oft Schularbeiten	Ja/Nein
Es „spielt“ krank, um sich vor der Arbeit zu drücken	Ja/Nein

9.1 Welche der folgenden Probleme haben Sie bei Ihrem Kind im Schul- bzw. Leistungsbereich beobachtet?

Lese- Rechtschreibschwäche	Ja/Nein
Rechenschwäche	Ja/Nein
Konzentrationsstörungen	Ja/Nein
starke Leistungsschwankungen	Ja/Nein
Leistungsverweigerung/ mangelnde Leistungsmotivation	Ja/Nein
häufiges Fehlen wegen Krankheit	Ja/Nein
ausgeprägte Angst vor Versagen	Ja/Nein
übermäßiger Ehrgeiz	Ja/Nein

9.2 Begabungsniveau

Wie schätzen Sie Ihr Kind hinsichtlich seiner/ihrer Intelligenz ein?

über dem Durchschnitt	durchschnittlich	unter dem Durchschnitt
-----------------------	------------------	------------------------

10. Freizeit

Ihr Kind ist lieber mit sich allein	Ja/Nein
--	---------

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

mit gleichaltrigen Kindern zusammen	Ja/Nein
mit jüngeren Kindern zusammen	Ja/Nein
mit älteren Kindern zusammen	Ja/Nein
Gewinnt das Kind leicht Freunde?	Ja/Nein

11. Verhältnis zu Gleichaltrigen

Ist Ihr Kind im Zusammensein mit andern Kindern unauffällig?	Ja/Nein
Wenn nein, welche der folgenden Auffälligkeiten haben Sie beobachtet? (mehrere Antworten möglich)	
will oft den Ton angeben, Anführer sein	Ja/Nein
ist eher ein Mitläufer	Ja/Nein
ist oft in Streit involviert	Ja/Nein
wird häufig verspottet	Ja/Nein
will im Mittelpunkt stehen	Ja/Nein
setzt sich zu wenig durch	Ja/Nein
leicht reizbar, häufige Wut- und Trotzanfälle	Ja/Nein

12. Verhaltens- und Persönlichkeitseinstufung Ihres Kindes in den letzten 6 Monaten

Er/Sie ist in seiner Sprache hastiger und unverständlicher als andere Kinder	Ja/Nein
Er/Sie verschluckt Silben und Worte	Ja/Nein
Er/Sie kann bestimmte Buchstaben nicht aussprechen	Ja/Nein
Er/Sie hat Schwierigkeiten bei der Satzbildung	Ja/Nein
Er/Sie redet sehr wenig	Ja/Nein
Er/Sie redet sehr viel, ist oft kaum zu unterbrechen	Ja/Nein
Er/Sie ist in seinen/ihren Bewegungen unruhiger als andere	Ja/Nein

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

Er/Sie ist in seinen/ihren Bewegungen langsamer und schwerfälliger als andere	Ja/Nein
Er/Sie schlenkert beim Gehen und Laufen übermäßig mit den Armen und Beinen	Ja/Nein
Er/Sie fällt häufiger hin als andere	Ja/Nein
Er/Sie stolpert häufig beim Laufen und Gehen	Ja/Nein
Er/Sie greift oft daneben	Ja/Nein
Er/Sie kann nur schwer auf seinem/ihrer Platz sitzen bleiben	Ja/Nein
Er/Sie ist besonders schwunglos und langsam	Ja/Nein
Er/Sie ist leicht ablenkbar/ unkonzentriert	Ja/Nein
Er/Sie hört kaum zu wenn man mit ihm/ihr redet	Ja/Nein
Er/Sie vergisst sehr schnell Aufträge die man ihm/ihr erteilt	Ja/Nein
Er/Sie bleibt schwer bei einer Sache	Ja/Nein
Er/Sie ist leicht ermüdbar	Ja/Nein
Er/Sie arbeitet in der Schule nur flüchtig und ungenau	Ja/Nein
Er/Sie ist zu wenig selbstständig	Ja/Nein

13. Welche der folgenden Beschwerden lagen bei Ihrem Kind vor, oder bestehen noch heute?

Tragen Sie bitte, falls zutreffend, auch das jeweilige Alter ein, also z.B. „mit 4 bis 7 Jahren“. Bei wiederholtem Auftreten tragen Sie bitte z.B. ein: „mit 2-3 sowie 6-8“ Jahren.

Bauchschmerzen mit	mit	Jahren
Sehfehler	mit	Jahren
Hörfehler	mit	Jahren
Sprachstörungen	mit	Jahren
Bewegungsstörungen	mit	Jahren
Entwicklungsverzögerung	mit	Jahren

Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an den „Anamnestischen Elternfragebogen“ von G. Deegener erstellt.

Bewegungsunruhe	mit	Jahren
Erbrechen/Übelkeit	mit	Jahren
Herz-und Kreislaufbeschwerden	mit	Jahren
Schulangst	mit	Jahren
Kontaktstörungen	mit	Jahren

Elterninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Connatale Hypothyreose – Aspekte zu Ätiologie, Therapieregime und Outcome Retrospektive Analyse von PatientInnen Daten der Jahre 2000-2015 an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz“

Sehr geehrte Eltern!

Ich bin Studentin an der Medizinischen Universität Graz und habe die angeborene Schilddrüsenunterfunktion als Thema für meine Diplomarbeit gewählt.

Meine Arbeit wird zum einen eine retrospektive Analyse beinhalten. Hierbei werden Daten von Kindern, die während der Jahre 2000-2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie aufgrund angeborener Schilddrüsenunterfunktion in Behandlung waren, ausgewertet. Ziel dieser Art der klinischen Studie ist es, von der Gegenwart ausgehend die Wirksamkeit eines medizinischen Behandlungsverfahrens oder die Einflussgrößen die zu einer Erkrankung führen empirisch zu prüfen.

Des Weiteren wäre eine Fragebogenerhebung hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung Ihres Kindes vorgesehen. Ich würde Sie und Ihr Kind daher einladen, mit der Beantwortung dieses Fragebogens dieser klinischen Studie beizutragen. Unverzichtbare Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis für Ihr Kind zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text sorgfältig durch. Für etwaige Fragen stehen Frau Priv. Doz. Dr.med.univ. Fröhlich-Reiterer und Magdalena Reifeltshammer telefonisch gerne zur Verfügung.

Die Teilnahme an einer klinischen Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden, ohne dass Ihnen/Ihrem Kind hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben
- wenn Ihr Kind und Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

- wenn Sie sich über die Rechte Ihres Kindes, als Teilnehmer an dieser klinischen Studie, im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Elterninformation und Einverständniserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Die connatale Hypothyreose (=angeborene Schilddrüsenunterfunktion) stellt die häufigste angeborene Endokrinopathie dar. Unter dem Begriff Endokrinopathien werden Störungen der Hormonproduktion, -regulation und -wirkung zusammengefasst. Aufgrund des hohen Stellenwertes eines frühzeitigen Therapiebeginns und der Schwierigkeit eine Diagnose nach der Geburt nur anhand klinischer Auffälligkeiten zu stellen, wurde 1980 in den meisten industrialisierten Staaten, ein Neugeborenencreening eingeführt. Dabei werden dem Neugeborenen – meist durch einen kleinen Stich in die Ferse – einige Blutstropfen abgenommen und im Labor untersucht. Bei einem krankhaften Screeningergebnis kann dadurch bereits in den ersten 14 Lebenstagen mit einer optimalen Therapie begonnen werden. Wachstumsstörungen sowie psychomotorische Entwicklungsverzögerungen (Psychomotorik= durch psychische Vorgänge und individuelle Persönlichkeitsstruktur beeinflussbare Gesamtheit eines Bewegungsablaufs) kommen somit in Staaten wie Europa, Nordamerika, Australien und Asien kaum mehr vor. Studien zufolge kann bei den meisten Kindern eine normale geistige und körperliche Entwicklung erzielt werden, sofern innerhalb 2 Wochen nach der Geburt mit der Gabe von Schilddrüsenhormonen (L-Thyroxin) begonnen wird.

Ziel meiner Diplomarbeit ist es, den hohen Stellenwert des Neugeborenencreenings darzulegen und zu zeigen, wie positiv sich eine frühzeitige, adäquate Therapie auf die Entwicklung von Kindern mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion auswirkt.

In dieser Studie möchte ich daher den Therapiebeginn sowie die Dosis der Schilddrüsenhormone, die Ihr Kind, wie Sie wissen, in Form der Tablette Euthyrox bzw. Thyrex bekommt, auswerten. Weiters wäre die Evaluation der körperlichen, kognitiven und motorischen Entwicklung Ihres Kindes unter der Therapie vorgesehen.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt und es werden insgesamt ungefähr 40 Kinder und Jugendliche mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion teilnehmen.

Wie Sie wissen, wird Ihr Kind im Rahmen des jährlichen Kontrolltermins in der Ambulanz für Endokrinologie gewogen und abgemessen. Diese Parameter Körpergröße und Körpergewicht fließen in meine Auswertungen

ein. Zusätzlich wurde Ihr Kind auf andere Erkrankungen untersucht, da beispielsweise ein Hörfehler mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion vergesellschaftet sein kann. Es werden also **keine** Maßnahmen ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt.

Nur durch Ihre Mithilfe könnte ich auch Eindruck von der motorischen, psychischen und kognitiven Entwicklung Ihres Kindes bekommen, weshalb ich Sie höflich um Beantwortung dieses beiliegenden Fragebogens bitten würde. Dies nimmt max. 5 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch. **Wenn Sie bereit sind, an dieser Studie teilzunehmen, retournieren Sie bitte den die unterschriebene Einverständniserklärung und den beiliegenden Fragebogen in ausgefüllter Form bis 15. Februar 2016 an folgende Adresse:**

**LKH-Univ. Klinikum Graz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin
z.H. Frau Priv. Doz. Dr.med.univ. Elke Fröhlich-Reiterer
Auenbruggerplatz 34/2
8036 Graz**

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Es ist möglich, dass durch die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie kein direkter Nutzen für seine/ihre Gesundheit gezogen werden kann. Würde eine Entwicklungsverzögerung augenscheinlich werden, kann allerdings eine frühzeitige Therapieoptimierung in Erwägung gezogen werden.

Des Weiteren ergibt sich durch die Teilnahme an dieser Studie möglicherweise ein Vorteil für Kinder, die in Zukunft mit Schilddrüsenunterfunktion zur Welt kommen. Würden im Rahmen der Datenauswertung Mängel in den Behandlungsstrategien dieses Krankheitsbildes deutlich werden, so könnten Sie und Ihr Kind mit der Teilnahme an dieser Studie ev. zu einer weiteren Verbesserung des zukünftigen Therapieregimes, beispielsweise in Hinblick auf die Dosierung der Schilddrüsenmedikamente, beitragen.

4. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Ihr Kind

namentlich genannt wird. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und in anonymisierter Form. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie wird Ihr Kind nicht namentlich genannt.

5. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

6. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Frau Priv. Doz. Dr. Fröhlich-Reiterer sowie Cand. med. Magdalena Reifeltshammer gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Scheuen Sie es nicht, die im Folgenden angeführten Kontaktpersonen telefonisch zu kontaktieren.

Kontaktpersonen: (E-Mail-Adressen, Anschrift und Telefonnummern der Kontaktpersonen wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Diplomarbeit entfernt.)

Priv. Doz. Dr.med.univ. Elke Fröhlich-Reiterer

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Borkenstein

cand. med. Magdalena Reifeltshammer

7. Einwilligungserklärung

Name der Patientin/des Patienten in Druckbuchstaben:

.....

Geb. Datum:.....

Name des gesetzlichen Vormundes:

.....

Ich erkläre mich bereit, dass mein Kind an der klinischen Studie „Connatale Hypothyreose – Aspekte zu Ätiologie, Therapieregime und Outcome“ teilnehmen darf.

Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst, gelesen und bin somit über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie und die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden und habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden, ohne dass Ihnen/Ihrem Kind hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten meines Kindes aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in die personenbezogenen Krankheitsdaten meines Kindes nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Elterninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

.....

(Datum, Name und Unterschrift des/der Erziehungsberechtigten)

PatientInneninformation und Einwilligungserklärung
(Studienteilnehmer ab dem vollendeten 14. Lebensjahr)
zur Teilnahme an der klinischen Studie

**„Connatale Hypothyreose – Aspekte zu Ätiologie, Therapieregime
und Outcome
Retrospektive Analyse von PatientInnendaten der Jahre 2000-
2015 an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde
Graz“**

Liebe.....

Lieber.....

Ich bin Studentin an der Medizinischen Universität Graz und habe die angeborene Schilddrüsenunterfunktion als Thema für meine Diplomarbeit gewählt.

Meine Arbeit wird zum einen eine retrospektive Analyse beinhalten. Hierbei werden Daten von Kindern, die während der Jahre 2005-2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie aufgrund angeborener Schilddrüsenunterfunktion in Behandlung waren, ausgewertet. Ziel dieser Art der klinischen Studie ist es, von der Gegenwart ausgehend die Wirksamkeit eines medizinischen Behandlungsverfahrens oder die Einflussgrößen die zu einer Erkrankung führen empirisch zu prüfen.

Des Weiteren wäre eine Fragebogenerhebung hinsichtlich deiner psychomotorischen Entwicklung vorgesehen. Ich würde deine Eltern daher einladen, mit der Beantwortung dieses Fragebogens dieser klinischen Studie beizutragen. Unverzichtbare Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass auch du damit einverstanden bist. Bitte lies den folgenden Text sorgfältig durch. Unterschreibe die Einverständniserklärung am Ende, wenn du an dieser Studie teilnehmen möchtest und zustimmst, dass deine Mama oder dein Papa den beiliegenden Fragebogen ausfüllen darf. Für etwaige Fragen stehen Frau Priv. Doz. Dr.med.univ. Fröhlich-Reiterer und Magdalena Reifeltshammer telefonisch gerne zur Verfügung.

Die Teilnahme an einer klinischen Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden, ohne dass dir hierdurch Nachteile in deiner medizinischen Betreuung entstehen.

Bitte unterschreibe die Einwilligungserklärung nur

- wenn du Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden hast
- wenn du bereit bist, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn du dir über die Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie, im Klaren bist.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur PatientInneninformation und Einverständniserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Die connatale Hypothyreose (=angeborene Schilddrüsenunterfunktion) stellt die häufigste angeborene Endokrinopathie dar. Unter dem Begriff Endokrinopathien werden Störungen der Hormonproduktion, -regulation und -wirkung zusammengefasst. Aufgrund des hohen Stellenwertes eines frühzeitigen Therapiebeginns und der Schwierigkeit eine Diagnose nach der Geburt nur anhand klinischer Auffälligkeiten zu stellen, wurde 1980 in den meisten industrialisierten Staaten, ein Neugeborenenenscreening eingeführt. Dabei werden dem Neugeborenen – meist durch einen kleinen Stich in die Ferse – einige Blutstropfen abgenommen und im Labor untersucht. Bei einem krankhaften Screeningergebnis kann dadurch bereits in den ersten 14 Lebenstagen mit einer optimalen Therapie begonnen werden. Wachstumsstörungen sowie psychomotorische Entwicklungsverzögerungen (Psychomotorik= durch psychische Vorgänge und individuelle Persönlichkeitsstruktur beeinflussbare Gesamtheit eines Bewegungsablaufs) kommen somit in Staaten wie Europa, Nordamerika, Australien und Asien kaum mehr vor. Studien zufolge kann bei den meisten Kindern eine normale geistige und körperliche Entwicklung erzielt werden, sofern innerhalb 2 Wochen nach der Geburt mit der Gabe von Schilddrüsenhormonen (L-Thyroxin) begonnen wird.

Ziel meiner Diplomarbeit ist es, den hohen Stellenwert des Neugeborenenenscreenings darzulegen und zu zeigen, wie positiv sich eine frühzeitige, adäquate Therapie auf die Entwicklung von Kindern mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion auswirkt.

In dieser Studie möchte ich daher deinen Therapiebeginn sowie die Dosis der Schilddrüsenhormone, die du, wie du weißt, in Form der Tablette Euthyrox bzw. Thyrex bekommst, auswerten. Weiters wäre die Evaluation deiner körperlichen, kognitiven und motorischen Entwicklung unter der Therapie vorgesehen.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt und es werden insgesamt ungefähr 40 Kinder und Jugendliche mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion teilnehmen.

Wie du weißt, wirst du im Rahmen des jährlichen Kontrolltermins in der Ambulanz für Endokrinologie gewogen und abgemessen. Diese Parameter Körpergröße und Körpergewicht fließen in meine Auswertungen ein.

Zusätzlich wurdest du auf andere Erkrankungen untersucht, da beispielsweise ein Hörfehler mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion vergesellschaftet sein kann. Es werden also **keine** Maßnahmen ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt.

Nur durch die Mithilfe deiner Mutter oder deines Vaters könnte ich auch Eindruck von deiner motorischen, psychischen und kognitiven Entwicklung bekommen, weshalb ich deine Mama oder deinen Papa höflich um Beantwortung dieses beiliegenden Fragebogens bitten würde. **Wenn deine Mutter oder dein Vater bereit ist, an dieser Studie teilzunehmen, möge er/sie bitte den beiliegenden Fragebogen in ausgefüllter Form und die von dir unterschriebene Einverständniserklärung bis 15. Februar 2016 an folgende Adresse zurücksenden:**

**LKH-Univ. Klinikum Graz
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin
z.H. Frau Priv. Doz. Dr.med.univ. Fröhlich-Reiterer
Auenbruggerplatz 34/2
8036 Graz**

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Es ist möglich, dass durch die Teilnahme an dieser klinischen Studie kein direkter Nutzen für deine Gesundheit gezogen werden kann. Du könntest durch deine Mithilfe aber möglicherweise dazu beitragen, die Therapie anderer Kinder- und Jugendlicher mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion in Zukunft noch weiter zu verbessern.

4. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen du namentlich genannt wirst. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und in anonymisierter Form. Auch wenn die Daten dieser klinischen Studie veröffentlicht werden, wirst du nicht namentlich genannt.

5. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für dich und deine Eltern keine zusätzlichen Kosten.

6. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen dir Frau Priv. Doz. Dr. Fröhlich-Reiterer sowie Cand. med. Magdalena Reifeltshammer gern zur Verfügung. Auch Fragen, die deine Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden dir bzw. deinen Eltern gerne beantwortet. Du kannst/deine Eltern können die im Folgenden angeführten Kontaktpersonen telefonisch gerne kontaktieren.

Kontaktpersonen: (E-Mail-Adressen, Anschrift und Telefonnummern der Kontaktpersonen wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Diplomarbeit entfernt.)

Priv. Doz. Dr.med.univ. Elke Fröhlich-Reiterer

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Borkenstein

cand. med. Magdalena Reifeltshammer

7. Einwilligungserklärung

Name der Patientin/des Patienten in Druckbuchstaben:

.....

Geb. Datum:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Connatale Hypothyreose – Aspekte zu Ätiologie, Therapieregime und Outcome“ teilzunehmen.

Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst, gelesen und bin somit über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie und die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden und habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden, ohne dass mir hierdurch Nachteile in meiner medizinischen Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser PatientInneninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

.....

(Datum, Name und Unterschrift der Patientin/des Patienten)

PatientInneninformation

(Studienteilnehmer 9. bis einschließlich 13. Lebensjahr)

„Connatale Hypothyreose – Aspekte zu Ätiologie, Therapieregime und Outcome

Retrospektive Analyse von PatientInnendaten der Jahre 2000-2015 an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz“

Liebe.....

Lieber.....

Ich heiße Magdalena und studiere in Graz Medizin. Da ich mich besonders für die Schilddrüse interessiere möchte ich über die „angeborene Schilddrüsenfunktion“ eine Arbeit schreiben. Dazu bräuchte ich deine Mithilfe.



Wie du weist hast du eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion. Die Schilddrüse bildet bestimmte Stoffe, sogenannte Hormone und gibt sie ins Blut ab. Hormone sind die Boten des Körpers, sie versuchen ähnlich wie bei der Post Nachrichten an verschiedene Stellen des Körpers zu bringen.

Kann die Schilddrüse keine Hormone produzieren, wie es bei der angeborenen Schilddrüsenunterfunktion der Fall ist, sind zu wenig Schilddrüsenhormone im Körper. Schilddrüsenhormone sind aber besonders wichtig für dein Wachstum und deine Entwicklung, deshalb bekommst du auch jeden Tag diese weiße runde Tablette.

Bei jedem Kontrolltermin in der Kinderklinik wirst du gewogen und deine Körpergröße gemessen. Zusätzlich wirst du auf zusätzliche Erkrankungen untersucht um diese frühzeitig zu erkennen und frühzeitig zu behandeln. Ich möchte nun herausfinden, wie stark du in den letzten Jahren gewachsen und wie viel Kilos du bereits auf die Waage bringst und werde dazu deine und auch die Daten anderer Kinder und Jugendliche der Schilddrüsenambulanz auswerten.

Zusätzlich würde mich z.B auch interessieren, mit welchem Alter du alleine gehen konntest oder welche deine Lieblingsfächer in der Schule sind. Um dies zu erfahren, könnte mir deine Mama oder dein Papa behilflich sein, und einen Fragebogen ausfüllen.

Was soll ich tun?

Ich möchte dich nun fragen, ob du bereit wärst, mich bei meiner Studie zu unterstützen und deine Mama oder dein Papa einen Fragebogen über deine Entwicklung ausfüllen darf.

Vorteile

Es ist möglich, dass sich aus der Studienteilnahme kein direkter Vorteil für deine Gesundheit ergibt. Du könntest aber damit anderen Kindern, die in Zukunft mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion zur Welt kommen helfen. Wenn Du an der Studie nicht teilnehmen willst, wird das in keiner Weise die jetzige oder zukünftige medizinische Betreuung beeinflussen.

Geheimhaltung

Wir werden die medizinischen Daten über Dich entsprechend dem Datenschutzgesetz geheim halten. Werden Daten dieser Studie veröffentlicht, so wird dein Name nicht genannt.

Es gibt keine Bezahlung für diese Studie und in der Studie wird auch keine Behandlung durchgeführt.

Bei Fragen kannst du dich jederzeit wenden an: (E-Mail-Adressen, Anschrift und Telefonnummern der Kontaktpersonen wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen in der Diplomarbeit entfernt.)

Priv. Doz. Dr.med.univ. Elke Fröhlich-Reiterer

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Borkenstein

Cand. med. Magdalena Reifeltshammer