

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde IV  
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Hypothyreose bei Frühgeborenen - Retrospektive Analyse  
der Thyreotropin- und freien Thyroxin-Werte einer 7  
Jahreskohorte Frühgeborener < 32 SSW**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Schnauffer, Lukas**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Neu

Tag der Disputation: 09.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Schilddrüsenstoffwechsel.....</b>	<b>9</b>
1.1.1 Physiologie .....	9
1.1.1.1 Voraussetzungen.....	9
1.1.1.2 Intrauterine Verhältnisse.....	12
1.1.1.2.1 Mütterliches Kompartiment.....	12
1.1.1.2.2 Fetales Kompartiment .....	12
1.1.1.3 Extrauterine Verhältnisse .....	13
1.1.2 Störfaktoren .....	14
1.1.2.1 Maternale .....	14
1.1.2.2 Frühgeburtlichkeit .....	15
1.1.2.3 Sonstige .....	18
<b>1.2 Krankheitsbilder.....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Kongenitale Hypothyreose (CH).....	19
1.2.1.1 Einführung .....	19
1.2.1.2 Permanente Hypothyreose.....	21
1.2.1.3 Transiente Hypothyreose.....	21
1.2.1.4 Latente Hypothyreose / Hyperthyreotropinämie .....	22
1.2.2 Transiente Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen (THOP).....	23
1.2.2.1 Definition.....	23
1.2.2.2 Auswirkungen.....	25
<b>1.3 Diagnostik.....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Einführung .....	25
1.3.2 Neugeborenenenscreening.....	26

1.3.2.1	Optimierungsansätze .....	28
1.3.3	Befundinterpretation.....	29
1.3.4	Sonstige diagnostische Verfahren .....	32
<b>1.4</b>	<b>Therapie.....</b>	<b>33</b>
1.4.1	LT4 Substitution bei CH .....	33
1.4.1.1	Einführung .....	33
1.4.1.2	Dosisanpassung .....	34
1.4.1.3	Reevaluation .....	35
1.4.1.4	Outcome .....	37
1.4.2	Frühgeborene .....	38
1.4.2.1	Iodid-Substitution .....	38
1.4.2.2	LT4-Substitution.....	39
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>42</b>
<b>2</b>	<b>METHODEN .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1</b>	<b>Schilddrüsenleitlinie (Neonatologie/UKT, 2005) .....</b>	<b>43</b>
2.1.1	Festlegung von Grenzwerten für die Auswertung.....	44
<b>2.2</b>	<b>Messverfahren.....</b>	<b>44</b>
<b>2.3</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>45</b>
<b>2.4</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>45</b>
2.4.1	Studiendesign .....	45
2.4.2	Datenerhebung.....	46
2.4.3	Auswertung und statistische Analyse .....	47
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1</b>	<b>Generelle und perinatale Charakteristika .....</b>	<b>49</b>
<b>3.2</b>	<b>TSH / FT4 Referenzwerte .....</b>	<b>50</b>
3.2.1	Entnahmezeitpunkt BE 1 .....	52

3.2.2	Entnahmezeitpunkt BE ENT .....	53
3.2.3	Entnahmezeitpunkt BE AMB .....	55
<b>3.3</b>	<b>Therapie.....</b>	<b>57</b>
3.3.1	Verteilung der Therapieformen .....	57
3.3.2	Therapieverlauf.....	58
3.3.2.1	Besondere Verläufe .....	60
3.3.2.2	Zeitpunkt des Therapiebeginns.....	61
<b>3.4</b>	<b>Diagnosezeitpunkt .....</b>	<b>62</b>
<b>3.5</b>	<b>Zeitpunkt Normalisierung unter Therapie .....</b>	<b>65</b>
<b>3.6</b>	<b>Überdosierung/Unterdosierung.....</b>	<b>67</b>
<b>3.7</b>	<b>Einfluss von Dopamin .....</b>	<b>71</b>
3.7.1	Therapiegruppen getrennt.....	71
3.7.2	Kombinierte Therapiegruppen.....	74
3.7.3	Dopamin Therapie .....	77
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>80</b>
4.1.1	Relevanz .....	80
4.1.2	Studiendesign .....	81
4.1.3	Jahreskohorte .....	81
4.1.4	Datengenerierung.....	82
4.1.5	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	83
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>84</b>
4.2.1	Referenzwerte .....	84
4.2.2	Diagnosekriterien und -zeitpunkt .....	90
4.2.3	Normalisierung der Werte, Überdosierung/Unterdosierung .....	91
4.2.4	Einfluss von Dopamin .....	93
<b>4.3</b>	<b>Überarbeitung der Tübinger Schilddrüsenleitlinie .....</b>	<b>95</b>

---

4.3.1	Iodid-Substitution .....	95
4.3.2	Diagnostik.....	95
4.3.2.1	Messintervall Schilddrüsenparameter.....	95
4.3.2.2	Zusätzliche Messverfahren .....	96
4.3.2.3	Störfaktoren .....	96
4.3.3	LT4-Substitution.....	97
4.3.3.1	Therapie bei CH-Verdacht.....	97
4.3.3.2	Therapie bei TH-Verdacht.....	98
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>102</b>
<b>6.1</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>6.2</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>120</b>
<b>6.3</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....</b>	<b>123</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
BE 1	Blutentnahmezeitpunkt 1
BE 2	Blutentnahmezeitpunkt 2
BE 3	Blutentnahmezeitpunkt 3
BE 4	Blutentnahmezeitpunkt 4
BE 5	Blutentnahmezeitpunkt 5
BE 6	Blutentnahmezeitpunkt 6
BE 7	Blutentnahmezeitpunkt 7
BE AMB	Blutentnahmezeitpunkt bei ambulanter Wiedervorstellung
BE ENT	Blutentnahmezeitpunkt bei Entlassung
BE KTR	Zusammenfassung der Blutentnahmezeitpunkte BE 2 bis BE 7
BE	Blutentnahme
CH	Congenital Hypothyroidism
D-	keine Dopamin Therapie
D+	Dopamin Therapie
d	Tage
D2	Dopamin-2-Rezeptor
DIO2	Typ-II-Deiodinasen
DIO3	Typ-III-Deiodinasen
DZ	Diagnosezeitpunkt
ELBW	Extremely Low Birth Weight
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
FT3	Freies Triiodthyronin
FT4	Freies Tetraiodthyronin / Thyroxin
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HMF	Human milk fortifier
IGF1	Insulin-like growth factor 1
IGFBP3	Insulin-like growth factor-binding protein 3
IQ	Intelligenzquotient

L-	keine L-Thyroxin Therapie
L+	L-Thyroxin Therapie
LBW	Low Birth Weight
LH	latente Hyperthyreose
LT	Lebenstag
LT3	Liothyronin
LT4	Levothyroxin
Max	Maximum
Min	Minimum
NBS	New Born Screening
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
PH	Permanent Hypothyroidism
PMA	Postmenstruelles Alter
pmol/l	Pikomol pro Liter
RDS	(Infant) Respiratory Distress Syndrome
SD	Schilddrüse
SSC	Steady-State Concentrations
SSW	Schwangerschaftswochen
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin / Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TH	Transient Hypothyroidism
THOP	Transient Hypothyroxinemia of Prematurity
TRH	Thyreoliberin / Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreotropin / Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TT4	Totales Tetraiodthyronin / Thyroxin
USA	United States of America
VLBW	Very Low Birth Weight
w	Wochen
µg/kg/d	Mikrogramm pro Kilogramm pro Tag

# 1 Einleitung

## 1.1 Schilddrüsenstoffwechsel

### 1.1.1 Physiologie

Der thyreotrope Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse erhält mittels negativer Rückkopplung eine Idealkonzentration von freiem Thyroxin (FT4) aufrecht [1], eine Abweichung von dieser resultiert in einer Ausschüttung von Thyreoliberin / Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) und konsekutiv von Thyreotropin / Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH). [2] In Verbindung mit der Iodidkonzentration im Blut wird hierdurch der Natrium-Iodid-Symporter (NIS) vermittelte Transport von Iodid in die Schilddrüse gesteuert, welches anschließend kovalent an die Tyrosin Reste von Thyreoglobulin bindet und dabei Monoiodtyrosin und Diiodtyrosin bildet. [3] Letztere entsprechen den Vorstufen der Schilddrüsenhormone und werden nach einer vorherigen Abspaltung von Thyreoglobulin in den Follikelepithelzellen zu Tetraiodthyronin / Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3) synthetisiert. [3, 4] Anschließend erfolgt eine Sekretion hauptsächlich in Form von T4 und weniger T3, deren Verhältnis verschiebt sich im Falle eines Iodmangels aufgrund eines Überschusses des geringfügiger iodabhängigen Monoiodtyrosins hin zu Triiodthyronin. [4] Zwar handelt es sich bei diesem um die biologisch aktive Form, jedoch ist der Anionentransporter-vermittelte Influx durch die Blut-Hirn-Schranke hauptsächlich auf T4 beschränkt, eine Deiodierung zu T3 findet erst innerhalb von Astrozyten statt. [4] Es beeinflusst dann im menschlichen Gehirn Prozesse wie Genexpression, neuronale Migration und Differenzierung, Auswachsen von Axonen, dendritische Ontogenese, Synaptogenese und Myelinbildung. [3, 5-7] Schäden durch eine Unterversorgung sind irreparabel [8], obschon die meisten Säuglinge mit kongenitaler Hypothyreose bis zum Zeitpunkt der Geburt durch den mütterlichen Transfer geschützt zu sein scheinen. [2]

#### 1.1.1.1 Voraussetzungen

Iod ist als Spurenelement essenziell für die Synthese der Schilddrüsenhormone [9] und somit von kritischer Bedeutung für eine normale Entwicklung insbesondere in der Fetal- bzw. Neonatalperiode. Indirekt beeinflusst es Wachstum, Knochenbildung und Gehirnreifung. [4, 10] Weltweit ist Iodmangel und die damit verbundene Hypothyreose die

Hauptursache für vermeidbare kognitive Beeinträchtigung im Kindesalter. [11] Von besonderer Relevanz ist dies auch für Frühgeborene, welche nach vorzeitiger Separation von der mütterlichen Zufuhr keine ausreichenden Iodspeicher generieren konnten. [12] Die Iodzufuhr in der peri- und postnatalen Entwicklung sollte einerseits die minimalen Anforderungen nicht unterschreiten, andererseits den Bereich nicht erreichen, in welchem die Schilddrüsenfunktion blockiert wird. Die gesamte Zufuhr beim Feten und ein Großteil der Zufuhr beim Säugling sind abhängig vom plazentaren Transfer bzw. dem Stillvorgang und somit indirekt von der mütterlichen Ernährung. [12] Für eine ausreichende Versorgung des Kindes ist nahezu eine Verdopplung der Aufnahme im Vergleich zu Vorschwangerschaftsverhältnissen von 150  $\mu\text{g}/\text{d}$ , je nach Literaturangaben, auf mindestens 250 [13] bis 300 für Schwangere bzw. 225 bis 350  $\mu\text{g}/\text{d}$  für Stillende [14] notwendig. Nicht nur in Iodmangelgebieten führt dieser Umstand zu einer sehr variablen kindlichen Versorgung [15, 16], weshalb in Europa neben dem Verzehr iodreicher und angereicherter Lebensmittel ein zusätzliches Supplement von 100-150  $\mu\text{g}/\text{d}$  empfohlen wird. [17, 18] Letzte hierzu vorgelegte, europäische Daten von 2004 [18] sprechen für einen Anteil ausreichend supplementierter Frauen von maximal 20-50% bei Schwangeren und Stillenden europaweit. Aus einer rein deutschen Befragung von 2011 [19] ging hervor, dass der Anteil einer Supplementation in der Stillzeit auf unter 50% abfiel. Die größte Auswirkung auf die Einnahmehäufigkeit schreiben die Autoren einer direkten ärztlichen Beratung zu, woraus sie die Notwendigkeit einer gezielten Empfehlung für Schwangere und Stillende ableiten. [19]

Die empfohlene Iodzufuhr für Reifgeborene beläuft sich auf 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  [14], bei extrem Frühgeborenen gestaltet sich die Bemessung des Iodbedarfs hingegen schwieriger. Einerseits verfügen sie über allenfalls geringfügige Iodreserven, weshalb die enterale Aufnahme ausreichende Mengen für eine suffiziente Schilddrüsenhormonsynthese bereitstellen muss [8] und sind andererseits anfällig für Iodtoxizität [20]. Die europäische Richtlinie für die enterale Iodaufnahme von Frühgeborenen empfiehlt 11-55  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  [21] wohingegen andere Studien eine Zuführung von 30-40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  anraten [14, 22, 23]. Sjöström [10] wies bei einer Kohorte Frühgeborener mit einem Gestationsalter unter 27 Wochen in den ersten 70 Lebenstagen eine totale Iodzufuhr von gerade einmal 13 (9-17)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  nach, hiervon 99,2% enteral und 0,8% parenteral, die Minimalzufuhr von 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  wurde in diesem Fall also nicht annähernd erreicht. Dies lässt

sich unter anderem damit begründen, dass Frühgeborene lediglich über ein geringes Nahrungsvolumen verfügen [12] und eine vollständige enterale Ernährung erst einige Wochen nach Geburt erreicht wird [24]. Zeitgleich bestehen Empfehlungen einer parenteralen Ernährung für alle Frühgeborenen unter 1500 Gramm [25], ohne dass hierdurch ausreichende Mengen Iod bereitgestellt werden [24]. Wie bereits angesprochen wird der Iodgehalt in Muttermilch kritisch von der maternalen Iodzufuhr beeinflusst [14, 26-29], spanische [26] und schottische [30] Studien berichten von einem mittleren Muttermilchiodgehalt von ca. 100 µg/l, während US-amerikanische Erhebungen von 60 [24] - 63,3 µg/l [31] ausgehen. Ohne Anreicherung mit Additiven (Human Milk Fortifier / HMF), deren Iodanteil ebenfalls gering ausfällt, wird eine maximale Iodzufuhr von 17,6 µg/kg/d erreicht. [24] Lediglich eine Fortifizierung mit dem Präparat der höchsten Iodkonzentration von 2,2 µg/g in Verbindung mit der maximal in Muttermilch nachgewiesenen Iodanteil von 117,5 µg/l belief sich die hypothetische Iodzufuhr auf 29,4 µg/kg/d. [24] Zum Einfluss des Gestationsalters auf den Muttermilchiodgehalt gibt es sowohl Hinweise für einen geringeren Iodanteil bei Müttern Frühgeborener 100-150 µg/L im Vergleich zu Müttern Reifgeborener 150-180 µg/l, [3] als auch Studien ohne statistischen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Reifealtern und Laktationszeitpunkten. [12] Im Falle einer Verwendung von Frühgeborenen-Formulanahrung ist ein Iodgehalt von 109-190 µg/l zu erreichen, was einer hypothetischen Zufuhr von 16-29 µg/kg/d entspricht. [24] Um eine adäquate Zufuhr zu gewährleisten sollte der Iodgehalt künstlicher Säuglingsnahrung somit 200 µg/l bei Frühgeborenen und 100 µg/l bei Reifgeborenen betragen. [12] US-amerikanische und europäische Richtlinien empfehlen eine parenterale Iodzufuhr von 1 µg/kg/d [32], gehen hierbei jedoch von einer gleichzeitigen transdermalen Aufnahme iodhaltiger Antiseptika aus [23], deren Abschaffung in der Perinatalversorgung könnte sich also auch negativ auswirken. Sonstige Quellen der externen Iodzufuhr belaufen sich neben bereits genanntem, topischen Iod auf relevante Anteile in Kontrastmittelpräparaten [33] und vernachlässigbare Mengen in Form von Medikamentenbestandteilen [30].

Durch periphere Deiodierung frei werdendes Iod kann zunächst von der Schilddrüse wiederverwertet werden, bevor der überschüssige Anteil zu 90% über den Urin und 10% über Fäzes und Schweiß ausgeschieden wird. [3]

### **1.1.1.2 Intrauterine Verhältnisse**

#### ***1.1.1.2.1 Mütterliches Kompartiment***

Mit Beginn der Schwangerschaft steigen die Konzentrationen von humanem Choriongonadotropin zur Aufrechterhaltung derselben massiv an und obgleich es lediglich eine abgeschwächte Thyreotropin-ähnliche Wirksamkeit aufweist, bewirken die hohen Wirkspiegel eine Modulation der maternalen Schilddrüsenfunktion. [34, 35] Dies resultiert trotz negativer Rückkopplung in einer drastischen Produktionssteigerung von Schilddrüsenhormonen, aber auch des Transportproteins Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG) in der Leber. Hierin liegt auch die oben bereits angesprochene Verdopplung der Iodidzufuhr im Vergleich zu Vorschwangerschaftsverhältnissen begründet. [35] Die Plazenta fungiert als Barriere für maternales TSH und wirkt durch Deaktivierung eines Großteils des anfallenden T3 und T4 Aufkommens mittels Deiodinasen zu hohen und für sich entwickelnde Gewebe möglicherweise toxischen Spiegeln entgegen. [34] Auch im Falle hypothyroxinämischer maternaler Verhältnisse kann somit gewährleistet werden, dass es nicht zu einem relevanten Abfall von T4 bzw. dem nicht an Plasmaproteine gebundenen freien T4 (FT4) kommt. [35] Beide Zustände könnten sich negativ auf die neurologische Entwicklung auswirken. [36, 37] In der ersten Schwangerschaftshälfte liegen bis zur Etablierung des eigenen thyreotropen Regelkreises niedrige Schilddrüsenhormonspiegel vor [2, 38] und der materno-fetale Transfer ist ausschließliche Quelle für das fetale T4 Aufkommen. [35, 39, 40]

#### ***1.1.1.2.2 Fetales Kompartiment***

Bereits ab einem Gestationsalter von 10 Wochen post conceptionem lassen sich Schilddrüsenhormonrezeptoren [41] und für eine Deiodierung notwendige Enzyme im Bereich des zerebralen Cortex nachweisen [42]. Ungeachtet der sehr niedrigen T3 Plasmawerte, erreichen die zerebralen T3 Konzentrationen mit einem Gestationsalter von 13-20 Wochen einen Bereich, der dem von Erwachsenen entspricht. [35] Bei der lokalen Bioverfügbarkeit haben die Typ-II- (DIO2) und Typ-III-Deiodinasen (DIO3) eine entscheidende Rolle inne, erstere generiert T3 aus T4, wohingegen letztere das fetale Gehirn lokal vor exzessiven Konzentrationen schützt. [35] Dies spricht für einen zeitlich und räumlich fein abgestimmten zerebralen Prozess, bei dem bereits geringe Abweichungen langfristige negative Auswirkungen haben können.

Die Ausbildung der hypothalamisch-hypophysär-thyroidalen Achse beginnt mit einem Gestationsalter von 6 Wochen, eine Reifung findet bereits in der zweiten Schwangerschaftshälfte statt und ist mit dem Termin abgeschlossen; der thyreotrope Regelkreis im Sinne einer negativen Rückkopplung ist jedoch erst mit 1-2 Monaten postnatalem Alter vollständig ausgereift. [43] Das hypophysäre Pfortadersystem beginnt sich zwischen der 8-10 Gestationswoche zu differenzieren ein Prozess, der bis zu einem Gestationsalter von 18-22 Wochen abgeschlossen ist. [35] Die TRH Produktion erfolgt erstmals zwischen 6-8 Wochen post menstruationem [43], die erste TSH Sekretion im Gestationsalter von 12 Wochen. [39] Zunächst werden Spiegel von ungefähr 4 mU/l erreicht [43] dann findet ein allmählicher Anstieg auf ca. 6,4-8 mU/l bis zur Geburt statt [43, 44], insgesamt ist der Verlauf in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft jedoch relativ konstant. Ab einem Gestationsalter von 7 Wochen ist typisch konfiguriertes Schilddrüsengewebe erkennbar [43], die Iodaufkonzentrierung der Schilddrüse beginnt im Reifealter von 8-10 Wochen. Eine erste T3 und T4 Sekretion erfolgt mit einem Gestationsalter von 12 Wochen [34, 43], der Nachweis einer signifikanten Produktion gelingt jedoch erst mit 20 Wochen [45]. Hume [44] konnte im weiteren Verlauf, eine durch verbessertes Ansprechen der Schilddrüse auf TSH begründete, lineare Zunahme der T3 und T4 Ausschüttung sowie der TBG-Plasmaspiegel ab einem Gestationsalter von 15 Wochen bis zur Geburt nachweisen. Bezüglich der FT4 Konzentrationen kommt es zu einem linearen Anstieg bis zum späten zweiten Trimester mit sich anschließendem, leichtem Konzentrationsabfall. Insgesamt ergibt sich ein FT4 / T4 Anstieg von 1 pmol/l bzw. 25 nmol/l um die 12. Gestationswoche auf 20 pmol/l bzw. 128 nmol/l um die Geburt [46, 47], mit einem Erreichen maternaler Serumwerte im Reifealter von 28 Wochen [35]. Bei Reifgeborenen mit Schilddrüsenagenesie konnten bis zu 60% der T4-Konzentrationen von Gesunden im Nabelschnurblut nachgewiesen werden, dies scheint auszureichen, um bis zur Neugeborenenperiode vor den negativen Auswirkungen eines Schilddrüsenhormonmangels weitestgehend zu schützen. [9] Die Serumwerte von FT3 / T3 sind aufgrund o.g. Plazentaaktivität selbst bei Termingeburten sehr gering. [35]

### **1.1.1.3 Extrauterine Verhältnisse**

Postnatal ist eine konstante Schilddrüsenhormonproduktion unabdingbar, um kritische Prozesse wie die Thermogenese oder die Organentwicklung aufrechtzuerhalten. [34] Durch Geburtsstress und Abkühlung entsteht ein starker Stimulus für einen TRH Relea-

se im Hypothalamus [9], was eine Untersuchung der TRH-Achse ermöglicht [48]. Konsequenz kommt es zu einem abrupten TSH Anstieg von Nabelschnurwerten mit bis zu 8 mU/l [43, 44] auf 60-70 mU/l mit 30 Minuten postnatalem Alter. [49] Innerhalb der ersten Lebenswoche fällt die Konzentration dann auf unter 10 mU/l [43], eine weitere Abnahme erfolgt innerhalb der postnatalen Lebenswochen 5-14 [50]. In weiterer Konsequenz wird die Thyreotropin vermittelte Ausschüttung von T3 und T4 mit einem Peak nach 24-36 Stunden stimuliert [51-54], dabei werden Werte von 4000 pmol/l und 220 nmol/l beziehungsweise 45 pmol/l für FT4 erreicht. [43] Die mittleren FT4 Werte für Neugeborene mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen in den ersten fünf Lebensstadien betragen zwischen knapp 10 [55] bis 16,5 [40] pmol/l, verhalten sich jedoch wie beispielsweise die Nabelschnurkonzentrationen [56, 57] bei allen Studien proportional zum Gestationsalter. Innerhalb der ersten Lebenswoche fallen T4 / FT4 auf ein Niveau welches knapp über dem von Erwachsenen liegt [58], zu diesem Zeitpunkt liegt der Normbereich zwischen 90-206 nmol/l und 10-26 pmol/l. [59] Der TSH Normbereich ab der vierten Lebenswoche bis zum zweiten Lebensjahr beträgt 0,5-6 mU/l. [59] Detailwerte des postnatalen TSH- und FT4-Verlaufs sind Tabelle 1 (S. 18) zu entnehmen.

## **1.1.2 Störfaktoren**

### **1.1.2.1 Maternale**

Maternaler Iodmangel führt zur Aktivierung autoregulatorischer Mechanismen wie beispielsweise einer vorzugsweisen Synthese von T3 gegenüber T4, somit sinken die T4 / FT4 Konzentrationen ab, während die T3 / FT3 Serumspiegel zur Vermeidung einer gesteigerten Thyreotropin Ausschüttung auf demselben Niveau verbleiben. Dies sichert zwar die euthyreote Stoffwechsellage der Mutter, kann aber in einer insuffizienten T4 Versorgung des Fetus resultieren. [35] Eine manifeste maternale Hypothyreose im Zeitraum der Schwangerschaft führt zu einer größtenteils milden, aber dennoch signifikanten kognitiven Einschränkung des Kindes. [45, 60-62] Des Weiteren kann es im Rahmen mütterlicher Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse zu einem Transfer von Autoantikörpern über die Plazenta kommen, welche dann zu einer Blockade der fetalen oder neonatalen TSH Rezeptoren führen. Die Folge ist eine transiente kongenitale Hypothyreose mit einer postnatalen Dauer von bis zu 6 Monaten. [63-65]

Die Anwendung iodhaltiger Desinfektions- oder Kontrastmittel birgt ebenfalls die Gefahr eines Iodüberschusses, welcher in einer transienten, kongenitalen Hypothyreose münden kann [34], andererseits gibt es Studien, welche nach Anwendung von iodhaltigem Kontrastmittel bei werdenden Müttern von einer normalen fetalen Schilddrüsenfunktion berichten. [66, 67]

### **1.1.2.2 Frühgeburtlichkeit**

Nach Trennung der materno-fetalen Kreisläufe muss die neonatale Schilddrüse selbstständig ausreichende T4 Konzentrationen vorhalten, im Falle einer zusätzlich bestehenden Frühgeburtlichkeit stehen dem unzureichende Iodspeicher sowie eine unreife thyreotrope Achse gegenüber. Allerdings verfügen Frühgeborene nach der Geburt nicht nur über geringere Iodreserven und eine verringerte Kapazität zur Iod- und Schilddrüsenhormonspeicherung als Reifgeborene [68], sondern benötigen auch eine relativ höhere Iodzufuhr, um eine positive Iodbilanz zu wahren [12, 14]. Hierdurch begründet sich ein hohes Risiko für einen Iodmangel bei unzureichender alimentärer Zufuhr [24] und in der Konsequenz eine negative Iodbilanz. Hierbei handelt es sich um einen transienten Zustand, welcher im Besonderen bei extrem niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht auftritt und die Unreife-bedingte Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen zusätzlich verstärken kann [3], sich jedoch mit zunehmendem Alter umkehrt [12].

Darüber hinaus sind hospitalisierte Frühgeborene aufgrund ihrer relativen Schilddrüsenunreife vom Wolff-Chaikoff-Effekt bedroht, welcher bei Iodüberschuss eine gedrosselte Iodaufnahme sowie einen schilddrüsensuppressiven Effekt bewirkt. [3, 69, 70] Dieser reift nicht vor einem Gestationsalter von 36 Wochen aus [69, 71, 72], infolge einer Vielzahl Einfluss nehmender Faktoren, fällt es schwer eine minimal auslösende Iodkonzentration zu definieren. Beispielsweise ist die Wahrscheinlichkeit für eine Schilddrüsenfunktionseinschränkung bei initialem Iodmangel größer. Durch rasch einsetzende Autoregulationsmechanismen im Sinne eines Escape-Phänomens kann bei Personen jenseits des Neugeborenenalters ein akuter, aber vor allem auch ein chronischer Iodüberschuss nicht zum Tragen kommen. [12] Neonaten vermögen hierauf jedoch nicht zurückzugreifen, mit den Folgen einer subklinischen oder symptomatischen Hypothyreose. [72-75] Antiseptische Hautdesinfektionsmittel mit einem Iodgehalt von 10 mg/ml sowie Röntgenkontrastmittel mit einem Anteil von 250-370 mg/ml konnten als Hauptquellen für einen neonatalen Iodüberschuss identifiziert werden, letztere be-

wirken in Abhängigkeit vom eingesetzten Präparat zusätzliche eine Hemmung von Deiodinasen. [12] Die Unreife des Integuments bei Frühgeborenen birgt ein großes Risiko hinsichtlich einer gesteigerten transdermalen Aufnahme von Desinfektionsmitteln auf Iodbasis [24], weshalb für Verwendung alternativer Hautdesinfektionsmittel plädiert wurde [12].

Je früher die Geburt erfolgt, desto ausgeprägter und langandauernder ist eine mögliche Erniedrigung der T4-Konzentration bei Frühgeborenen [35], ein Zustand der üblicherweise als transiente Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen (Transient Hypothyroxinemia of Prematurity / THOP) bezeichnet wird [39]. Hinzu kommen externe Stressoren wie niedrige Umgebungstemperaturen, Infektionserkrankungen und künstliche Beatmung. Das kindliche Gehirn entwickelt sich jedoch nach einem festgelegten Plan, wobei anzunehmen ist, dass hierfür egal ob in oder ex utero dieselben Schilddrüsenhormonkonzentrationen vorausgesetzt werden. [9] Frühgeborene sind im Vergleich mit intrauterinen Verhältnissen eindeutig hypothyroxinämisch [22, 76], in Tierstudien bewirkt selbst eine kurze Phase mütterlichen Hormonmangels einen irreversiblen Einschnitt in der fetalen neurologischen Entwicklung, weshalb auch Entwicklungsdefizite bei Frühgeborenen allein von einer vorzeitigen Trennung des materno-fetalen T4 Transfers herrühren könnten. [77] Bei Frühgeborenen fällt der postnatale TSH Anstieg aufgrund der Unreife der thyreotropen Achse in Abhängigkeit vom Gestationsalter geringer aus. Murphy [48] konnte im Falle besonders unreifer Frühgeborener mit einem Gestationsalter von 24-27 Wochen zeigen, dass 30 Minuten bis eine Stunde nach Geburt im Mittel 8 mU/l erreicht werden, was den initialen Nabelschnurblutwerten gesunder Reifgeborener entspricht. Im Vergleich zu weniger unreifen Neonaten mit einem Gestationsalter von 31-34 Wochen bedeutet das eine 3-fach geringere Serumkonzentration. In der Folgezeit sinken deren TSH-Werte sogar noch weiter und unterschreiten auch ihr eigenes Nabelschnurniveau. [48]

Im weiteren Verlauf kommt es zu einem T4 Abfall innerhalb der ersten Lebenswoche mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Säuglingen unter 1500 Gramm Geburtsgewicht (Very Low Birth Weight / VLBW) und niedrigem Gestationsalter, da hier der Verlust der maternalen Versorgung größeres Gewicht hat. [43] Insgesamt entsprechen die FT4 Konzentrationen rund der Hälfte derer von Reifgeborenen, innerhalb der Frühgeborenengruppe zeigt sich wiederum ein Gestationsalter-abhängiger Effekt mit einer

FT4 Range von 16,7-60,5 pmol/l bei einem Reifealter von 31-36 Wochen und 6,4 – 42,5 pmol/l bei 25-30 Wochen. [78] Van Wassenaer [54] zeigte bei Säuglingen mit einem Gestationsalter von 30 Wochen einen FT4-Siebtagesnadir von 13 pmol/l für die 28-30 Wochen Untergruppe sowie 10 pmol/l für die 25-28 Wochen Gruppe, weitere Studien berichten von einem T4 / FT4 Nadir 10-14 Tage nach Geburt [56, 79]. Begleitend zu diesem T4 / FT4 Abfall ereignet sich oftmals ein TSH Anstieg als Ausdruck der transienten Hypothyreose [43], welcher am 14. Lebenstag bei einem Gestationsalter über 28 Wochen 5 mU/l, unter 28 Wochen hingegen 9 mU/l beträgt [54]. Bei weniger unreifen Frühgeborenen mit einem Reifealter zwischen 30 und 35 Wochen steigt T4, erreicht mit 7 Tagen den Zenit und fällt dann wieder ab, die Hormonspiegel decken sich in dieser Gruppe bereits nach 1 Woche mit denen von Reifgeborenen. [80] In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die T3 und T4 Konzentrationen sich in der 3.-6. Lebenswoche mit denen Reifgeborener überlappen, also die Schilddrüsenfunktion vergleichbare Kapazität erreicht [81-83]. Bezüglich der, für vorliegende Arbeit besonders relevanten, nach Gestationsalter gestaffelten, postnatalen TSH- und FT4-Verläufe siehe Tabelle 1.

Des Weiteren führen eine reduzierte Nährstoffaufnahme im Rahmen der Frühgeburtlichkeit durch geringere hepatische Funktion zu einer verminderten Thyreoglobulin Synthese [84], was wiederum niedrige T4 und T3 Serumspiegel begünstigt [78]. Aber auch die Inhibition der Bindung von T4 an TBG [85] kann insbesondere bei Frühgeborenen unter 27 Wochen zu Formen einer Hypothyroxinämie mit verringertem T4 bei normalem oder gegebenenfalls sogar leicht erhöhtem FT4 führen. [84] Williams [9] verweist diesbezüglich auf eine durch schwere, nicht-thyroidale Erkrankungen ausgelöste Spaltung beziehungsweise die teilweise iatrogen aggravierte [86] Verdrängung durch freie Fettsäuren [87] als wahrscheinliche Ursachen. Dies sollte in jedem Fall bei Beurteilung besagter Parameter berücksichtigt werden.

Tabelle 1: Postnataler TSH / FT4 Verlauf nach GA

		Zeitpunkt nach Geburt			
		NS Blut	24h Peak	1-2 Wochen	> 4 Wochen
TSH (mU/l)	GA (SS W)	24 - 27	4,2 [48]	2,3 [48]	9 [54]
		28 - 30	4,8 [48]	4,5 [48]	5 [54]
	RG	31 - 34	5,8 [48]	7,3 [48]	
			8 [43, 44, 88]	20 [59]	6-10 [43, 59]
FT4 (pmol/l)	GA (SS W)	24 - 27	15,9 [48]	19,1 [48]	6,4-42,5 [78]
		28 - 30	17,9 [48]	26,9 [48]	6,4-42,5 [78]
	RG	31 - 34	18,6 [48]	29,1 [48]	16,7-60,5 [78]
			25,7 [59]	45 [43]	10-26 [59]

- Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswoche, RG = Reifgeborene, NS = Nabelschnur

### 1.1.2.3 Sonstige

Ein Großteil der im Rahmen von Frühgeburtlichkeit auftretenden Krankheiten sowie die sich anschließende medizinische Behandlung alterieren die quantitativ vom Reifgeborenen abweichende Funktion der thyreotropen Achse zusätzlich. [9, 43] Beispielsweise reduziert das Auftreten einer Sepsis oder eines Sepsis-ähnlichen Krankheitsbildes die Konzentrationen von T4, T3 und TBG [89, 90], ebenso verhält es sich bei einem persistierenden Ductus arteriosus [89]. Im Rahmen eines Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (infant respiratory distress syndrome / RDS) ereignet sich kein initialer TSH, T4 und T3 Anstieg, die Serumspiegel von T3 und T4 verbleiben auf niedrigem Niveau bis zum Eintritt der Rekonvaleszenz und steigen dann nur langsam an. [91, 92] Frühgeborene unter Behandlung mit Glukokortikosteroiden fallen mit niedriger TSH und FT4 Sekretion auf [93], selbiges gilt in Bezug auf TSH für eine kreislaufunterstützende Dopamin Therapie [93-96], darüber hinaus kommt es hier zu einer Reduktion von T4, T3 und TBG [89]. Eine postnatale Therapie mit Morphin unterdrückt im Tiermodell ebenfalls die TSH Sekretion und reduziert bei Frühgeborenen die Serumkonzentrationen von T4 / FT4, T3, und TBG [89]. Einzig für Aminophyllin konnte eine Steigerung der T4 und T3 Konzentrationen gezeigt werden. [89, 97] Bezüglich einer maternalen Glukokortikosteroidtherapie, maternalen Hb-Werten (unabhängig von der Schwangerschaftsdauer) sowie der Art der Entbindung konnte kein Einfluss auf die FT4 Konzentration gezeigt werden. [40]

## 1.2 Krankheitsbilder

### 1.2.1 Kongenitale Hypothyreose (CH)

#### 1.2.1.1 Einführung

Die kongenitale Hypothyreose (Congenital Hypothyroidism / CH) ist die extremste Form eines Schilddrüsenhormonmangels und wird eingeteilt in eine schwerwiegende permanente (Permanent Hypothyroidism / PH) und mildere transiente Form (Transient Hypothyroidism / TH). Im Falle der PH zeigen sich erniedrigte T4 Serumkonzentrationen in Verbindung mit erhöhten Thyreotropin Werten, während die TH begleitend normwertige TSH Konzentrationen aufweist. [8, 34] Die PH kann in eine primäre Hypothyreose, einem auf funktionellem oder strukturellem Defekt der Schilddrüse fußenden Hormonmangel, sowie eine selten auftretende sekundäre bzw. zentrale Hypothyreose, einem T3 / T4 Mangel auf Grundlage eines Steuerhormonausfalls als Ausdruck einer Störung der thyreotropen Achse, unterteilt werden; letztere wird nicht durch ein reguläres TSH Neugeborenen Screening erfasst. [34] Die primäre CH besteht in circa 80 Prozent der Fälle aufgrund einer Schilddrüsendysgenese und in 20 Prozent infolge einer Schilddrüsendyshormonogenese. [98] Trotz der Relevanz regelrechter Hormonspiegel für die Entwicklung multipler Organsysteme, scheinen die allermeisten Säuglinge mit PH zum Zeitpunkt der Geburt nicht eingeschränkt, also durch den mütterlichen Transfer zumindest vorübergehend geschützt. [2] Vulsmä [88] konnte durch Bestimmung von T4 Nabelschnurkonzentrationen betroffener Säuglinge zeigen, dass ohne die Möglichkeit einer Eigensynthese Serumspiegel zwischen 30-50% von Gesunden erreicht werden. Danach Bedarf die PH einer umgehenden und lebenslangen Schilddrüsenhormonersatztherapie. [34] Neben der Beeinträchtigung einer optimalen neurologischen Entwicklung geht die CH zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für andere Organfehlbildungen beispielsweise von Herz, Gastrointestinaltrakt sowie Nieren und ableitenden Harnwegen einher. [34, 99]

Die Inzidenz der kongenitalen Hypothyreose beträgt ca. zwischen 1:1500 und 1:4000 in Abhängigkeit vom Cut-Off der verwendeten Screeningmethode und der untersuchten Ethnie, somit ist sie die häufigste angeborene Endokrinopathie. [34, 100, 101] Für besondere klinische Subgruppen liegt die Auftretenswahrscheinlichkeit hingegen höher, so weisen Zwillinge eine Inzidenz von 1:900 und Mehrlinge (>2 Kinder) von

1:600 [102], an Trisomie 21 erkrankte Neonaten von 1:50 auf [34], das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Säuglingen beträgt 2:1 [2]. Während Früh- und Reifgeborene im Falle einer kongenitalen primären Hypothyreose gleich häufig betroffen sind [43], wird insgesamt eine steigende CH Rate verzeichnet, was somit auf eine gesteigerte Prävalenz oder einen zunehmenden TH Anteil durch hohe Frühgeburtenraten zurückgeführt werden muss [103, 104]. Hierfür spricht auch, dass bei rund 80% der Frühgeborenen, welche im Rahmen einer koreanischen Studie [105] bei CH Verdacht über 3 Jahre mit Thyroxin behandelt wurden, retrospektiv eine transiente Hypothyreose diagnostiziert wurde. In der Neonatalzeit sind die klinischen Zeichen einer Hypothyreose häufig deutlich abgeschwächt bzw. Fehlen vollständig [34] und nehmen selbst bei Schilddrüsenagenesie erst allmählich im Verlauf mehrerer Wochen zu [106]. Diese schwierige Einschätzung hat zu einer Etablierung von Neugeborenen Screenings im Laufe der 1970er Jahre geführt. Nichtspezifische Symptome umfassen Hypothermie, Lethargie, Hypotonie, vermindertes Schreien, eingeschränktes Trinkverhalten, prolongierten Ikterus, Obstipationsneigung, Wachstumsstörung, Lungenunreife, RDS, Apnoen, Bradykardien, Ödeme, Hauttrockenheit, Neigung zur Ausbildung von Hernien. [34, 98, 107] Nur wenige Kinder weisen einen palpablen oder gar sichtbaren Kropf auf [34], ausgedehnte bzw. im Verlauf persistierende Fontanelle sowie eine erweiterte Sutura sagittalis weisen auf eine verzögerte Knochenreifung als zusätzliches Symptom hin, die Diagnosestellung kann mittels Röntgen des Knies erfolgen. [98]

Gemäß der europäischen Leitlinie [98] kann eine Schweregradeinteilung im Hinblick auf klinische Befunde in Verbindung mit laborchemischen sowie bildmorphologischen Ergebnissen vorgenommen werden, mit ausgeprägter Krankheitsschwere bei klinisch-symptomatischer CH, sehr niedrigen FT4 (schwer < 5,5, moderat <10, leicht 10-15 pmol/l) bzw. hohen TSH Werten, gegebenenfalls einhergehend mit Serum Thyreoglobulinwerten unter der Detektionsschwelle als Ausdruck einer Athyreose, einer verzögerten Ephysenreifung im Röntgen des Knies sowie einer sonographisch nachgewiesenen Athyreose. Stets zu berücksichtigen ist in jedem Fall die zugrundeliegende Ätiologie einer CH. Eine antenatale Diagnosestellung bei zufälliger Detektion eines Kropfs im Rahmen fetaler Ultraschalldiagnostik möglich, in der Leitlinie empfohlener Zeitpunkt zur Bestimmung des thyroidalen Schilddrüsenvolumens ist ein Gestationsalter von 20-22 Wochen, des Weiteren bei bekannten Gendefekten der Schilddrüsenfunk-

tion oder -entwicklung mit potentieller Keimbahnübertragung, aufgefallen beispielsweise durch familiäre Häufung von CH. Vonseiten der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie wird diesbezüglich eine Kordozentese als Referenzmethode zur Einschätzung der fetalen Schilddrüsenfunktion angeführt, die Durchführung jedoch nur empfohlen falls eine pränatale Intervention im Raum steht. [98]

### **1.2.1.2 Permanente Hypothyreose**

Die Inzidenz der permanenten Hypothyreose wird wiederum in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Cut-Off und der entsprechenden Ethnie zwischen ca. 1:1300 und 1:1800 beziffert. [108-111] Ford [112] konnte auf Grundlage eines Primary T4 - Backup TSH Neugeborenen Screenings zeigen, dass zum ersten Messzeitpunkt 83% der detektierten Säuglinge eine PH und 17% eine TH aufzuweisen scheinen, wohingegen zum Zeitpunkt der zweiten Testung in der 2.-4. Lebenswoche lediglich 23% der auffälligen Ergebnisse auf eine PH aber 77% auf eine TH zurückzuführen sind. Der empfohlene Cut-Off für eine definitive PH Diagnose im Rahmen des Screenings wird derzeit bei einem TSH Wert größer 20 mU/l angesetzt. [2, 9, 98]

### **1.2.1.3 Transiente Hypothyreose**

Der transienten Hypothyreose liegt eine komplexe, multifaktorielle und bislang nicht vollständig geklärte Ätiologie zugrunde, bekannte Mechanismen umfassen Iodmangel [22, 30], Iodüberschuss [113, 114], nicht thyroideale Erkrankungen [90, 92], vorzeitigen Entzug des maternalen Schilddrüsenhormontransfers [37, 88], maternale [103] oder neonatale Anwendung von Medikamenten [90, 92], plazentaren Transfer mütterlicher Schilddrüsenautoantikörper [115, 116], Unreife der thyreotrope Achse [48] sowie entwicklungsbedingte Syntheseeinschränkungen der Schilddrüse [48]. Iodmangel, innerhalb von Europa beispielsweise aufgrund mütterlicher Iodmangelernährung [83, 117] und verringerter kindlicher Speicher insbesondere bei Frühgeborenen [22, 26] sind vermutlich für den Hauptteil der TH Fälle verantwortlich [34], dennoch lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob die TH ein unabhängiger Zustand ist oder lediglich durch oben genannte Faktoren induziert wird. Nach fetaler Exposition durch antithyreoidale Medikamente wie Propylthiouracil und Thiamazol, welche bei maternaler Hyperthyreose zum Einsatz kommen und die Plazentaschranke passieren können, sollten serielle T4 und TSH Messungen innerhalb der ersten beiden Lebenswochen durchgeführt werden.

[103] Üblicherweise geht die TH innerhalb von wenigen Monaten zu regulären Schilddrüsenhormonspiegeln über [2, 64, 118].

Ein Auftreten der TH ist niedrigerfrequenter als das einer PH, die Inzidenz beträgt 1:6000 [119]. Rund 38-40 % der Fälle einer diagnostizierten CH werden später als TH eingestuft [120-123] und benötigen somit keine lebenslange Therapie. Die Definition der transienten Hypothyreose ist nicht einheitlich und oftmals wird auch eine transiente Hyperthyreotropinämie mit eingeschlossen. Letztendlich ist diese abhängig davon, ob die Diagnose durch das Neugeborenen Screening oder den bestätigenden Serumtest gestellt wird, ob TSH und T4 / FT4 vom Normbereich abweichen müssen, dem Zeitraum, in welchem eine Normalisierung der Werte erwartet wird und der Durchführung oder Unterlassung einer Substitution mittels Schilddrüsenhormonersatztherapie. [103] Gemäß der American Academy of Pediatrics (AAP) [2] ist die TH als Vorliegen eines abnormalen Screeningwertes (verringertes T4 oder erhöhtes TSH) aufgrund einer für TH zu erwartenden Ursache, bei normalen T4 und TSH Serumwerten im Rahmen einer zweiten Messung im Alter von 1-2 Monaten zu verstehen. Relevant ist die Abgrenzung einer transienten Hypothyreose von einer permanenten Hypothyreose beispielsweise unter Zuhilfenahme einer Schilddrüsenbildung, ebenso die Unterscheidung von falsch positiven Screeningergebnissen. [103]

In den vergangenen Jahren haben sich Hinweise gemehrt, dass der Zustand einer transienten Hypothyreose zu entwicklungsneurologischen Einschränkungen führen kann [54, 124-127], trotz gemischter Ergebnisse im Rahmen von Hormonersatztherapiestudien [128-131] empfiehlt derzeit eine Mehrheit der Guidelines trotz hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TH eine Substitutionstherapie. Bei dieser Herangehensweise werden auch die geringen Kosten von Behandlung und Follow-Up Untersuchungen gegen die hohen Behandlungskosten potentiell nicht behandelter Krankheitsfälle aufgerechnet. [34]

#### **1.2.1.4 Latente Hypothyreose / Hyperthyreotropinämie**

Die Hyperthyreotropinämie, im Folgenden auch latente Hypothyreose (LH), wird durch ein normwertiges T4 / FT4 in Verbindung mit einer TSH Erhöhung zwischen 6-20 mU/l definiert [2, 9, 98, 103]. In den allermeisten Fällen handelt es sich um einen transienten Zustand, zumeist hervorgerufen durch mit TH vergleichbare Ursachen wie beispielsweise eine verzögerte Reifung der thyreotropen Achse, dem Vorhandensein maternaler An-

tikörper gegen Schilddrüsenrezeptoren oder aber verstärkte Antworten auf den TRH Release. [132, 133] Bis sich dieser demaskiert und eine permanente Hypothyreose ausgeschlossen werden kann, dauert es in der Regel länger als bei der transienten Hypothyreose. [103] Diskussionsgegenstand ist, wie bei letztgenannter, der Beginn einer Hormonersatztherapie [134, 135]. Eine weitere Abstufung sind marginal erhöhte TSH Werte zwischen 6-10 mU/l, hier sollte eine Kontrolle der Serumspiegel von TSH und FT4 nach einer Woche, sowie nach 4-6 Wochen erfolgen und bei ausbleibender Normalisierung von TSH ein Therapiestart erwogen werden. [34] Bei solchen Fällen, in denen letztlich ein Therapiebeginn begünstigt wird, ist ein Auslassversuch nach 3 Jahren anzuraten, um zwischen Formen einer transienten oder permanenten Hypothyreose zu differenzieren. [2, 136]

## **1.2.2 Transiente Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen (THOP)**

### **1.2.2.1 Definition**

Die transiente Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen (Transient Hypothyroxinemia of Prematurity / THOP) ist ein Zustand verringerter Schilddrüsenhormonspiegel in Verbindung mit einer regelrechten TSH Konzentration, welcher vornehmlich bei extremer Frühgeburtlichkeit auftritt [39, 40, 137, 138] und in dieser Gruppe die häufigste Schilddrüsenfunktionsstörung darstellt [9]. Die Hormonspiegel unterschreiten hierbei auch jene von Feten mit korrespondierendem Gestationsalter. [46, 139, 140] Es bleibt offen, ob derart niedrige T4 Spiegel für solche unreifen Frühgeborenen als physiologisch gelten sollten oder die THOP eine zentral vermittelte Unterform der transienten Hypothyreose darstellt. [138] Wie bei anderen transienten Schilddrüsenfunktionseinschränkungen ist die Ätiologie multifaktoriell und nicht abschließend geklärt. [12, 48] In der aktuellen Literatur häufig genannte Mechanismen umfassen maternale Antikörper [12, 118], den Verlust des maternalen T4 Transfers [12, 88, 118], eine relative Unreife der thyrotropen Achse [12, 48, 141], unreifebedingte Einschränkungen der Schilddrüsenhormonsynthese [44, 47, 55] und des peripheren Deiodinase-Enzymsystems [12, 53, 142] sowie neonatale Medikation beispielsweise mit Dopamin, Heparin und Kortison [59, 89, 90, 92]. Ares [12] geht davon aus, dass rund 30% der THOP Fälle bei enteral ernährten Säuglingen mit einem Gestationsalter von 27-30 Wochen auf Iodmangel zurückzuführen sind, auch weitere Autoren [24, 30] erachten diesen als relevant. Risikofaktoren

umfassen geringes Gestationsalter [79, 143-145] sowie nicht thyroideale Erkrankungen [53, 54, 84, 92] oder deren Indikatoren wie Plazentainsuffizienz [146], perinatale Asphyxie [147], künstliche Beatmung [144] sowie konsekutive Kreislaufunterstützung mittels Dopamin [143, 144]. Zu den am besten verstandenen Faktoren für THOP zählen nicht thyroideale Erkrankungen, die Iodunterversorgung und der Einsatz von Medikamenten, diese sollten bevorzugt beeinflusst werden um deren Auftreten zu reduzieren. [9] Klinische Symptome sind die nicht spezifischen Zeichen einer kongenitalen Hypothyreose wie beispielsweise Lethargie, Hypotonie, Hypothermie, prolongierter Ikterus, Lungenunreife, Apnoen, Bradykardien, erschwerte Ernährungssituation, Obstipation und verzögertes somatisches Wachstum. [43]

Zwischen Inzidenz und Gestationsalter besteht eine inverse Korrelation [148], bei VLBW zeigte sich eine Inzidenz von ungefähr 20% [127, 149]. Delahunty [127] konnte unter Verwendung eines Cut Offs, entsprechend der 10. Perzentile von T4 Nabelschnurwerten nach Korrektur für das Gestationsalter, nachweisen, dass 20% aller Säuglinge mit einem Gestationsalter von unter 34 Wochen, jedoch nur 10% mit einem Reifealter von 31-34 Wochen hypothyroxinämisch waren. Reuss [125] zeigte unter Verwendung eines Cut-Offs von -2,6 Standardabweichungen, eine Inzidenz von 15% bei Säuglingen mit einem Gestationsalter unter 33 Wochen. Es existiert keine einheitliche und allgemeingültige Definition, generell orientieren sich diese jedoch an der vorübergehenden postnatalen Reduktion von T4 / FT4 und T3 bei regulären TSH Konzentrationen [56, 79], ggf. unter zusätzlicher Angabe der Dauer, welche zumeist mit 6-8 Wochen angeführt wird [82]. Kein Konsens besteht darüber wie tief der Abfall der Schilddrüsenhormone ausfallen muss beziehungsweise welches Hormon für eine Messung herangezogen wird, ebenso wenig bezüglich eines exakten Messtermins. Deshalb gab es bislang entweder Messungen von T4 [124, 125, 150] oder T3 [151] zu unterschiedlichen Zeitpunkten [124, 125, 150-152], wobei einerseits Standardabweichungen von mittleren T4 Konzentrationen zumeist mit Anpassung des Gestationsalters [124, 125, 150] oder aber lediglich als T4 Cut-Off [82, 152] gewählt wurden. Wie von Williams [9] angeführt, führt dies zu Fehleinschätzungen, weshalb die Empfehlung ausgesprochen wird, THOP als normales oder erniedrigtes TSH in Verbindung mit T4 Konzentrationen unter der 10. Perzentile der Nabelschnurwerte in utero verbliebener Gestationsalter zu definieren. Messungen an Lebenstag 7, 14 und 28 ergaben, dass 20% der

Säuglinge mit einem Gestationsalter unter 34 Wochen als hypothyroxinämisch bezeichnet werden können [127], was sich mit oben genannten Inzidenzangaben deckt.

### **1.2.2.2 Auswirkungen**

Der Grad der Auswirkung von THOP auf das entwicklungsneurologische Outcome differiert stark zwischen den bislang durchgeführten Studien, was wiederum auf die unterschiedlich ausfallenden Definitionen mit differierenden postnatalen Messzeitpunkten, Hormon- aber auch Entwicklungstests zurückzuführen ist. [124, 125, 150] Ursprüngliche Annahmen aber auch neuere Untersuchungen gingen davon aus, dass THOP keinen Effekt auf die kognitive Entwicklung hat [106, 141, 153], aktuelle Beobachtungsstudien sprechen hingegen für eine negative Beeinflussung des mentalen Outcomes [124, 125, 148, 150] mit Reduktion von IQ oder sonstigen Scores [39, 124, 125] bzw. einer generellen Entwicklungsverzögerung mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Cerebralparese [124, 125]. Abschließend bleibt ungeklärt, ob THOP zu einer neurologischen Einschränkung beiträgt und niedrige T4 / FT4 Konzentrationen behandelt werden sollen oder diese lediglich Ausdruck von Krankheitsschwere oder Frühgeburtlichkeit sind. [138]

## **1.3 Diagnostik**

### **1.3.1 Einführung**

Bei der Beurteilung von Messergebnissen sollte berücksichtigt werden, wie die entsprechende Blutprobe gewonnen wurde, da sich Konzentrationen in Serum, Plasma und Vollblut unterscheiden können. Ein Vergleich zwischen verschiedenen Forschungsgruppen ist ebenfalls nur eingeschränkt möglich, da die Bandbreite von verwendeten Assays einen solchen zusätzlich erschwert. [9] Im Falle von wiederholten Messungen bei Frühgeborenen ist zu beachten, dass diese ein Blutvolumen von durchschnittlich ca. 80 ml/kg aufweisen [154]. Während für eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone aus venösem Blut üblicherweise 1,3 ml benötigt werden, beläuft sich das für eine Trockenblutkarte aufgewendete Blutvolumen auf 0,2 ml. [9] Referenzwerte für venöse Messungen bei Frühgeborenen sind verfügbar aber limitiert, im Gegensatz hierzu stehen diese beim Gurthrie-Test nicht zur Verfügung, ebenso gibt es keine Daten zur Umrechnung von Vollblut in Serumwerte. [9] Innerhalb der ersten 24-48 Lebensstunden sind Best-

immungen nicht aussagekräftig und werden vor allem bei besonders früher Durchführung im Rahmen einer Kontrolluntersuchung eine normale Schilddrüsenfunktion aufzeigen, da TSH, T4 und T3 im Rahmen der Anpassung an extrauterine Umstände starken Schwankungen unterliegen. [48, 155]

### **1.3.2 Neugeborenencreening**

Ziel eines neonatalen Screenings sollte sein, alle Formen einer kongenitalen Hypothyreose, jedoch insbesondere schwer betroffene Patienten mit hoher Morbidität zuverlässig zu entdecken. [98] Bereits für weitere Stoffwechselerkrankungen bestehende Screeningprogramme wurden erstmals 1974 um ein TSH Screening erweitert und sind mittlerweile in großen Teilen der Welt etabliert, so werden allein in Nordamerika jährlich ungefähr 5 Millionen Säuglinge getestet und circa 1400 CH Fälle diagnostiziert. [2] Dennoch erhalten nur rund 30% der jährlich weltweit geborenen Kinder ein Neugeborenencreening. [99] Dort, wo eine flächendeckende Anwendung gewährleistet werden kann, wurde auch das Ziel einer Normalisierung der kognitiven Outcomes in Folge von schwerer primärer CH erreicht. [2, 98, 156] Heutzutage liegt der mittlere globale IQ gut 10-30 Punkte über Werten vor Einführung des Neugeborenencreenings. [157] Hierbei unterschreiten die Kosten für eine Diagnosestellung mittels Screening sowie die sich anschließende Schilddrüsenhormonersatztherapie die vermiedenen Lebenszeit-Pflege- und Behandlungskosten bei weitem. [158] Der Fokus des Neugeborenencreenings liegt darauf, schwerwiegende Formen einer CH möglichst zeitnah festzustellen, um die krankheitsbedingten Einschränkungen möglichst gering zu halten. Als das sensitivste Testverfahren für die Diagnose einer CH nennt die europäische Leitlinie [98] die Messung der TSH Konzentration aus Vollblut, welches zuvor auf Filterpapier aufgebracht wird. Aufgrund der bereits angesprochenen postnatalen Adaptationsmechanismen sollten frühe Testungen innerhalb der ersten 24-48 Lebensstunden unterlassen werden, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden und rät anstatt dessen zu einer Messung im Altersbereich von 48-72 Lebensstunden. [98] In den USA hingegen besteht die Maßgabe eines Screenings im postnatalen Alter von 48-96 Stunden. Es gilt jedoch zu beachten, dass im kombinierten Screening eine Detektion weiterer Stoffwechseldefekte ab dem vierten Lebenstag als zu spät erachtet wird. [2] Bei Neonaten mit auffälligem Ergebnis im Neugeborenencreening sollte zusätzlich eine Bestimmung der Serum TSH und FT4 Werte erfolgen. [98] Im weiteren Verlauf werden die Schilddrüsenhormone nur noch in

Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik bestimmt, wobei eine Einordnung der Werte nur in Anbetracht der altersspezifischen Änderungen der Hormonkonzentrationen erfolgen kann. [9]

Mögliche Ansätze für ein CH Screening umfassen entweder eine frühe TSH Messung mit T4 Backup, eine frühe T4 Messung mit TSH Backup oder eine frühe, kombinierte TSH und T4 Messung, gemäß der europäischen Leitlinie [98] ist ein TSH Screening jedoch der sensitivste Ansatz und sollte in jedem Neugeborenen Screening enthalten sein [2, 159, 160]. Es folgt eine Gegenüberstellung der verschiedenen Screeningmethoden unter Einbezug der Bewertungen im Rahmen aktueller Leitlinien:

Das primäre TSH / T4 Backup Screening kommt in den meisten Programmen in Europa, Nordamerika, sowie in Japan zu Anwendung [2] und entdeckt das Vorliegen einer primären CH zuverlässiger als ein primäres T4 Screening [98]. Eine Diagnosestellung kann nur durch Kontrollmessung der T4 Konzentration erfolgen. [2] Potentielle Schwächen sind der flächendeckende Einsatz bei Kindern, die vor Erreichen des dritten Lebenstags aus dem Krankenhaus entlassen werden sowie das Übersehen eines verzögerten TSH Anstiegs aufgrund des einzeitigen Messansatzes [2, 50]. Letzterer tritt besonders häufig bei Säuglingen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 Gramm (Low Birth Weight / LBW) und VLBW Säuglingen auf, darüber hinaus bei TBG Mangel, Hypothyroxinämie oder einer zentralen Hypothyreose. [2]

Der Ansatz eines primären T4 / Backup TSH Screenings birgt einerseits das Risiko milde Formen einer CH [98] oder Säuglinge mit initial normwertigem T4 und verzögertem TSH Anstieg zu übersehen, andererseits vermag dieser Fälle einer zentralen Hypothyreose mit verringertem bis normalem T4 und normwertigem TSH oder weitere Funktionsstörungen wie TBG Mangel oder Hyperthyroxinämie zu detektieren [2]. Generell besteht bei persistierend niedrigen T4 Werten stets die Notwendigkeit einer bestätigenden Messung von Serum FT4 und TSH. [98]

Eine primäre, kombinierte T4 / TSH Messung stellt laut AAP [2] den optimalen Ansatz dar, eine zusätzliche Effektivitätssteigerung wird erwartet, sobald eine verlässliche Messung von FT4 aus Trockenblutkarten möglich sein wird. [2, 50] Weitere Studien [56, 79, 161, 162] empfehlen diese Herangehensweise insbesondere auch für Frühgeborene, denn für diese Subgruppe besteht weiterhin die Notwendigkeit eines verbesserten Screenings, um bislang übersehene Fälle von CH zu reduzieren.

### 1.3.2.1 Optimierungsansätze

Ein potentieller Ansatzpunkt zur Verbesserung der Sensitivität des Neugeborenencreenings besteht im Absenken der Screeningschwelle [163, 164], da der bisherige Cut-Off von 20 mU/l zu einer Nichtdetektion von bis zu 40% der Fälle der kongenitaler Hypothyreose beitragen könnte. [165] Korada [166, 167] schlägt diesbezüglich eine Reduktion des TSH Cut-Offs auf 6 mU/l vor, um keine Krankheitsfälle mehr zu übersehen und darüber hinaus eine mögliche zweite Screeninguntersuchung hinfällig werden zu lassen. Bijarnia [163] geht hingegen davon aus, dass es durch diese Maßnahme zu einer Steigerung der falsch positiven Ergebnisse um das 28-fache käme und dennoch Patienten mit CH übersehen würden. Eine geringfügigere Absenkung auf 10-12 mU/l könnte hierbei einen Kompromiss zur Verbesserung der Detektionsrate darstellen [50, 168], alternativ wäre eine Verwendung altersspezifischer Cut-Offs anzudenken [78, 169]. In jedem Fall sollte beachtet werden, dass geringere Screeningschwellen auch eine potentiell unnötige beziehungsweise Übertherapie von Zuständen wie der Hyperthyreotropinämie oder transienten Formen einer Hypothyreose bedeuten.

Aufgrund des teilweise verzögerten TSH Anstiegs in bestimmten Populationsuntergruppen schließen normale TSH Werte in der ersten Lebenswoche das Vorliegen einer CH nicht aus. [50] McGrath [170] konnte zeigen, dass knapp 50% der zwischen 2004 und 2016 im Rahmen der Studie diagnostizierten CH Patienten mit einem Gestationsalter unter 33 Wochen einen verzögerten TSH Anstieg aufweisen und im Rahmen eines ersten Screenings nicht aufgefallen wären. Auch 48% der Fälle mit verzögertem TSH Anstieg wären bei einer Wiederholung im Alter von zwei Lebenswochen nicht detektiert worden. Insgesamt kann lediglich bei einem Drittel aller VLBW Säuglinge die kongenitale Hypothyreose mittels Neugeborenencreening diagnostiziert werden. [171] Bei besagten Subgruppen wie beispielsweise Frühgeborenen, LBW und VLBW Säuglingen, Neonaten mit Aufenthalt auf Intensivstation, Patienten mit vorzeitiger Probenentnahme oder Mehrlingen, empfehlen mehrere Studien [2, 160, 172] eine zweizeitige Messung. Als zugrundeliegende Mechanismen führt die europäische Leitlinie [98] Beeinflussung durch Medikamente [173], das Vorliegen nicht thyroïdaler Erkrankungen [174], Vermischung von fetalem Blut bei Mehrfachgeburten [175, 176], sowie einer Unreife der thyroïdalen Achse [173] an. Alternative Strategien sind eine generelle oder aber gezielte Wiederholung in diesen Hochrisikogruppen [2], hierbei wird entwe-

der das Screening [56, 98, 177] oder aber eine Serumtestung von TSH und FT4 im Alter von 2-4(-6) Wochen [2, 50, 178] empfohlen. Niwa [178] schlägt hierzu einen TSH Cut-Off von 10 mU/l für einer Wiederholungsmessung im Alter von 2 Wochen vor, die AAP [2] spricht von einer TSH Range zwischen 1,7-9,1 mU/l für besagten Zeitraum. Dennoch existiert bislang keine generelle Empfehlung zur Wiederholung des Neugeborenen Screenings, dem zugrunde liegt die bislang nicht abschließend geklärte Ätiologie von transienten Krankheitsbildern sowie eine deutliche Kostenzunahme bei lediglich geringer Anzahl zusätzlich festgestellter Erkrankungen. [2] Somit besteht auch weiterhin die Notwendigkeit eines systematischen und sensitiven Screenings zur frühen Diagnosestellung einer CH in jeglicher Altersgruppe. [148]

### **1.3.3 Befundinterpretation**

Bei der Interpretation möglicher Befundkonstellationen des Neugeborenen Screenings in Anlehnung an die aktuelle US-amerikanische [2] und unter Einbezug der europäischen Leitlinie [98] ergeben sich nachfolgende Empfehlungen:

Im Falle der Zusammensetzung aus verringertem T4 / erhöhtem TSH ist die Wahrscheinlichkeit für eine dekompensierte Hypothyreose bei einem TSH Wert größer 40 mU/l sehr hoch [179], weshalb ein unmittelbarer Therapiebeginn angezeigt ist, ohne auf die bestätigende Serummessung zu warten. [2, 98] Während die AAP [2] in Fällen mit TSH Werten unter 40 mU/l zu einer erneuten Kontrolle aus Vollblut rät, spricht sich die europäische Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie (European Society for Paediatric Endocrinology / ESPE) [98] für die Durchführung einer Serumbestimmung von TSH und FT4 aus, die Behandlungsentscheidung kann hierfür bis zu zwei Tage hinausgezögert werden. Falls die TSH Konzentrationen dann unabhängig von FT4 Serumwerten konstant in einem Bereich von 20-40 mU/l liegt, ist eine Behandlungsindikation gegeben [50, 98], rund 10% der bestätigten Fälle von CH zeigen Werte in diesem Bereich. [2] In seltenen Fällen kommt es in der Folgezeit zu einer Normalisierung der TSH und FT4 Werte, dies tritt deutlich häufiger in iodunversorgten Gebieten auf, weitere Ursachen umfassen maternale Schilddrüsenautoantikörper, Mutationen im TSH Rezeptorgen oder aber externen Iodüberschuss. [2] Die Dauer kann ebenso variabel sein und beträgt im Falle antithyreoidaler Medikamente 1-3 Wochen, beim Vorliegen maternalen Antikörper jedoch bis zu 6 Monate aufgrund der langen IgG Halbwertszeit. [180]

Generell ist bei transienten Zuständen eine Reevaluation spätestens im Alter von drei Jahren angeraten. [2]

Erwartungsgemäß viele Säuglinge mit der Konstellation aus verringertem T4 / verzögertem TSH Anstieg sind Frühgeborene, LBW / VLBW Säuglinge oder schwer erkrankte Neonaten. Erst im Laufe der ersten Lebenswochen kommt es zu einem TSH Anstieg in einen für die kongenitale Hypothyreose typischen Bereich. Die zugrunde liegende Ätiologie bleibt nicht selten verborgen, auch existierten keine diesbezüglichen Langzeit-Studiendaten. Mögliche Ursachen umfassen physiologische Reifungsverzögerungen der thyreotropen Achse, Formen der transienten Hypothyreose oder milde Formen einer permanenten Hypothyreose. [2] Hierbei sprechen TSH Konzentrationen in einem Bereich von 10-15 mU/l nach initial unauffälligem Screening für das Vorliegen eines verzögerten TSH Anstiegs. [50] Keines der derzeitigen Screeningprogramme mit einzeitiger Messung vermag diese Zusammensetzung aufzudecken, welche bei LBW und VLBW Säuglingen mit einer Häufigkeit von 5-10 % auftritt. [2] Und obschon die meisten dieser Kinder abschließend keine PH aufweisen, ist bei Fortbestehen der TSH Elevation eine Therapieindikation gegeben. Wie bei allen unklaren Fällen sollte im Alter von 3 Jahren eine Reevaluation mittels Schilddrüsenfunktionstestung erfolgen. [2]

Die Konstellation aus normalem T4 / erhöhtem TSH spricht laut AAP [2] für ein Missverhältnis zwischen Detektionsfähigkeit der thyreotropen Achse und eigentlich regelrechter Produktionskapazität der Schilddrüse. Dieser Zustand wird als latente Hyperthyreose oder auch Hyperthyreotropinämie bezeichnet, bei heterogener Ätiologie kann sowohl eine transiente als auch eine permanente Schilddrüsenfunktionsstörung zugrunde liegen. [135] Die AAP [2] nimmt eine Einteilung in die zwei Unterbereiche 10-20 mU/l beziehungsweise 6-10 mU/l vor. Während bei ersterem eine Serumbestimmung von FT4 und TSH nach 2 und 4 Wochen sowie ein unmittelbarer Therapiebeginn bei weiterhin auffälligen Werten angeraten wird [2, 177, 178], ergibt sich aufgrund fehlender Evidenz keine zwingende Behandlungsindikation bei niedrigeren Werten. In der europäischen Leitlinie [98] findet diese Differenzierung nicht statt, bei TSH Werten zwischen 6-20 mU/l mit begleitenden FT4 Konzentrationen innerhalb der altersspezifischen Grenzen wird eine diagnostische Bildgebung zur letztlichen Diagnosestellung empfohlen. Bleibt die TSH Erhöhung in diesem Bereich über einen Zeitraum von 3-4 Wochen weiterhin bestehen, soll entweder eine erneute Testung nach 2 Wochen statt-

finden oder nach Aufklärung der Familie über die Off-Label-Anwendung ein Therapiestart mit LT4 erfolgen. [98] In jedem Fall sollte bei dieser Konstellation nach einer Entscheidung zur Substitutionstherapie im Alter von 3 Jahren ein Auslassversuch unternommen werden. [2]

Die Zusammensetzung aus niedrigem T4 und normalem TSH tritt heute bei ca. 3-5% aller Säuglinge auf, üblicherweise liegt der T4 Wert hierbei unter 10 µg/dl. [2] Auch dieser Zustand findet sich häufig bei Frühgeburtlichkeit [48] wiederum erklärt durch die Unreife der thyreotropen Achse, was in verringerten Schilddrüsenhormonkonzentrationen resultiert. Weitere Gründe sind insbesondere eine medikamenteninduzierte TSH Hemmung mit konsekutiver T4 Erniedrigung beispielsweise im Rahmen einer Dopamindauerinfusion oder Hochdosis-Kortisontherapie sowie eine durch schwere nicht-thyroidale Erkrankungen mediierte Inhibition der T4 Bindung. [2] Allerdings kann in seltenen Fällen tatsächlich eine partielle TBG Defizienz ohne sonstigen Krankheitswert das Vorliegen einer Hypothyreose imitieren. [2] Sollte lediglich eine geringe Bindekapazität zugrunde liegen besteht keine Behandlungsindikation, bei Fällen nicht thyroidalen Erkrankung ist ein investigatives Vorgehen angezeigt. [43] Den therapeutisch relevantesten Auslöser dieser Zusammensetzung stellt eine zentrale Hypothyreose dar, weshalb bei klinischer Korrelation oder auffälligen Serum T4 / FT4 Werten in einer bestätigenden Serumkontrolle der unmittelbare Therapiestart eingeleitet werden muss. [43, 98] Die allermeisten Säuglinge dieser Gruppe weisen jedoch in nachfolgenden Schilddrüsenfunktionstest normwertige Ergebnisse auf, eine evidenzbasierte Leitlinie für weitere Kontrollen in einem solchen Fall bestehen nicht. [2]

Die zuvor angesprochene Schweregradeinteilung [98] mittels laborchemischer Parameter stützt sich insbesondere auf die Messung von T4 / FT4 Serumwerten. Die Einteilung erfolgt auf Grundlage von T4 Referenzwerten 10 Tage alter Neugeborener, hierbei zeigte sich 2,5 / 50 / 97,5 Prozentränge von 1,2 / 1,75 / 2,5 ng/dl [181], welche letztlich die Beurteilung anhand von FT4 Werten (schwer < 5,5, moderat <10, leicht 10-15 pmol/l) möglich macht [98]. Der Cut-Off von 5,5 pmol/l FT4 wird von der europäischen Leitlinie [98] auch als Effektschwelle für eine relevante IQ Differenz von 10 Punkten im Vergleich zu Neonaten mit normwertigen T4 / FT4 Konzentrationen aufgeführt.

### 1.3.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Eine Schilddrüsenbildgebung mittels Sonographie kann hilfreich bei der Unterscheidung transienter und permanenter Formen einer Hypothyreose sein. Während die Darstellung einer Schilddrüse von regelrechter Größe und Lokalisation auf einen transienten Mangel hindeutet, weisen Neugeborene mit CH häufig entweder gar keine nachweisbare Schilddrüsenanlage, sprich eine Agenesie, eine hypoplastische Schilddrüse oder atopisches Schilddrüsengewebe entlang des Pfades des fetalen Deszensus auf. [98, 103] Dennoch stellt die sonographische Bildgebung per se keine suffiziente Diagnostik dar, da sowohl Fälle eutopischer CH oder aber ektopischen Schilddrüsengewebes im Falle einer TH vorkommen [103] und zudem eine Dysmorphogenese nicht entdeckt werden kann. [123]

Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Schilddrüsenszintigraphie, wobei die Iod-123- gegenüber der Technetium-99m-Darstellung eine höhere Sensitivität aufweist, da neben einer quantitativen Bewertung der Iodaufnahme auch ein Perchlorat-Dispensions-Test zum Nachweis von Iodisationsdefekten umsetzbar ist. [182, 183] Mögliche Nachteile einer alleinigen szintigraphischen Darstellung sind die Nichtdetektion einer Schilddrüse beim Transfer mütterlicher Autoantikörper oder Iodüberschuss. [103, 184] Somit ist die kombinierte Bildgebung aus Schilddrüsenultraschall und Radionuklid-Untersuchung als komplementärer Ansatz Mittel der Wahl und lässt auch Aussagen über die zugrunde liegende Ätiologie zu. Bei TH aufgrund eines Iodmangels zeigt sich eine vermehrte Radionuklid Aufnahme bei eutop lokalisiertem Schilddrüsengewebe, im Gegensatz zu verminderter Aufnahme bei Iodüberschuss. Im Falle maternaler Schilddrüsenautoantikörper gelingt trotz regelrechter Schilddrüsenlage kein Nachweis einer Radionuklidaufnahme. [34] Jones [185] konnte bei einer schottischen Studienpopulation mit permanenter Hypothyreose nachweisen, dass in rund 33 % der Fälle eine Ektopie, in 29 % eine Agenesie, in 11% eine Hypoplasie und in 27 % eine Dysmorphogenese bei eutoper Schilddrüsenanlage zugrunde liegt. Aufgrund schwieriger Durchführbarkeit der Schilddrüsenszintigraphie, welche intravenöse Zugänge sowie eine Sedierung voraussetzt und spätestens 5 Tage nach Beginn einer LT4-Substitutionstherapie durchgeführt werden muss, kann eine Reevaluation bis zum dritten Lebensjahr hinausgezögert werden. [123]

Weitere diagnostische bzw. prädiktive Faktoren umfassen die Messung des Kopfumfangs bei Entlassung [186] oder eine Bestimmung der Subarachnoidalraumweite als Surrogat [138], welche mit dem entwicklungsneurologischen Outcome korrelieren. Vorgeschlagen wurde ebenfalls eine frühzeitige Magnetresonanztomographie des Schädels, was sich aufgrund organisatorischer und ökonomischer Begleitumstände jedoch als schwierig erweisen sollte. [138, 187] Des Weiteren spricht ein Fehlen der distalen Femur- oder proximalen Tibiaepiphyse im Sinne einer Skelettreifungsstörung für einen intrauterinen Schilddrüsenhormonmangel [34], das Fehlen der Knieepiphysen bei Diagnosestellung einer CH stellt einen verlässlichen Parameter für Hypothyreose dar und zeigt ebenfalls ein schlechteres kognitives Outcome an. [188, 189] Iod im Urin kann zur Bestimmung des intrauterinen oder neonatalen Iodüberschusses herangezogen werden. Die Messung von Schilddrüsenautoantikörpern kann nützlich zur CH-Diagnosestellung sein, falls die Mutter an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung leidet oder bei einem Geschwisterkind bereits zuvor eine CH festgestellt wurde. [34]

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 LT4 Substitution bei CH**

#### **1.4.1.1 Einführung**

Gemäß aktuellen Leitlinien [2, 98] ist im Falle einer CH die alleinige Verabreichung von LT4 Therapie der Wahl. Obgleich T3 die biologisch aktivere Form darstellt, existieren keine Studien, welche eine kombinierte Behandlung mit LT3 und LT4 gegenüber einer Einzeltherapie mit LT4 favorisieren, [2, 98] dem liegt der hocheffiziente, endogene Deiodierungsprozess zugrunde. [2, 190, 191] Dabei sollte ein möglichst zeitnaher Therapiestart angestrebt werden um betroffene Kinder in eine euthyreote Stoffwechsellage zu bringen. [98, 190, 192-195] In keinem Fall sollte dieser nach der zweiten Lebenswoche bzw. Bestätigung eines später stattfindenden Screeningtests erfolgen. [98] In Abhängigkeit von der Fallschwere wird eine Dosis zwischen 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  LT4 empfohlen. [2, 98, 123] Letztere wird durch ein niedriges initiales T4 / LT4 definiert, was sich in einer dementsprechend umgekehrt proportionalen Dosis widerspiegeln sollte. [98] Sollte eine zu bevorzugende, orale Applikation nicht möglich sein, ist eine intravenöse Gabe mit 80% der oralen Dosis angeraten. [98] Orale Formulierungen umfassen

pharmazeutisch hergestellte Tabletten oder Flüssigkeiten, welche auch eine verlässliche Dosierung bei Säuglingen garantieren. [98, 196] Eine Verwendung von Markenpräparaten ist gegenüber Generika zu bevorzugen, da diese nicht über dieselbe Bioäquivalenz verfügen, bei oraler Applikation liegt die mittlere Bioverfügbarkeit zwischen 50-80 % und kann durch Soja, Eisen, Calcium oder Ballaststoffe beeinträchtigt werden. [2, 98] Aufgrund einer Hypersensitivität gegenüber Vitamin D in den ersten Behandlungswochen bei Säuglingen mit CH ist Vorsicht bei einer prophylaktischen Verabreichung geboten, nicht nur aus diesem Grund sollten betroffenen Eltern schriftliche Informationen zur Verabreichung ausgehändigt werden. [98]

#### **1.4.1.2 Dosisanpassung**

Die derzeitige europäische Leitlinie [98] empfiehlt die Durchführung der ersten Nachfolgeuntersuchung ein bis zwei Wochen nach Beginn der LT4 Therapie. Zur Verbesserung des kognitiven Outcomes [197-201] ist die Rückkehr zu einer euthyreoten Stoffwechsellage in diesem Zeitraum anzustreben. Leitliniengemäß [2, 98] sollte die Dosis danach in ein bis drei Monatsintervallen angepasst werden, um die TSH Konzentration im altersentsprechenden Referenzbereich beziehungsweise T4 / FT4 mit 10-16 µg/dl und 18-30 pmol/l in dessen oberer Hälfte zu halten. Eine Steigerung der Kontrollfrequenz sollte bei fraglicher Compliance erfolgen, in Übereinstimmung mit der US-amerikanischen Leitlinie [2] ist vier Wochen nach einer Anpassung von Dosis oder Formulierung eine erneute Messung angezeigt. Der Abnahmezeitpunkt der Serumprobe sollte jeweils frühestens vier Stunden nach Applikation von LT4 erfolgen. [98]

Das regelmäßige Monitoring der TSH und FT4 Werte ist notwendig, um eine adäquate Behandlung mit minimiertem Risiko für adverse Therapieeffekte zu gewährleisten. [202-204] Insbesondere supraphysiologische Schilddrüsenhormonkonzentrationen können hierin resultieren und stellen gemäß neuerer Studien [205] möglicherweise ein größeres Risiko als eine Untertherapie dar. Es wird angeführt, dass eine Bevorzugung höherer, initial Dosen letztlich auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übertherapieepisoden steigen lässt. Im Rahmen weiterer Studien [205, 206] konnte gezeigt werden, dass selbst kurze Übertherapieepisoden zu einer Verschlechterung der neurokognitiven Entwicklung führen können. Beispielsweise wiesen mit einer Dosis bis knapp 15 µg/kg/d behandelte CH Patienten, deren Therapie entsprechend einem TSH Zielbereich von 1-3,7 mU/l angepasst wurde mit 14 Jahren niedrigere IQ Werte auf als

ihre Kontrollen. [207] Des Weiteren zeigten Patienten mit einer therapiebedingten TSH Suppression unter 0,5 mU/l innerhalb des ersten halben Lebenshalbjahres im Schulalter ein schlechteres kognitives Outcome als solche ohne Suppression. [206] Bongers-Schokking [205] spricht sich gegen die Verwendung eines unteren TSH Limits von 0,5 mU/l zur Detektion von Übertherapieepisoden aus und empfiehlt stattdessen die Bestimmung von Steady-State Konzentrationen (steady-state concentrations / SSC), welche eine individuelle Einschätzung des Supplementationsstatus gewährleisten, wobei eine Abweichung über bzw. unter zwei Standardabweichungen der mittleren SSC als Cut-Off festgelegt werden. [208] Im Falle der angesprochenen Kohorte [205] betrug der entsprechende Referenzbereich 17-29 pmol/l für FT4 beziehungsweise 3,3-5,7 mU/l für TSH. Folgen einer schwerwiegenden LT4 Überdosierung umfassen eine beschleunigte Knochenreifung, was beispielsweise zur Ausbildung von Kraniosynostosen führt, sowie Einschränkungen des entwicklungsneurologischen Outcomes [203, 209]. Bei Frühgeborenen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Überdosierung und Defiziten im Bereich Aufmerksamkeit [206, 210]. In Tierstudien konnte zwar eine initiale Verbesserung der ZNS Reifung nachgewiesen werden, was auf die raschere Rückkehr zu einer euthyreoten Stoffwechsellage zurückgeführt werden könnte, jedoch resultierten letztlich eine reduzierte Neuronenzahl und Myelinisierungsdefekte. [211, 212]

Von den Auswirkungen einer Untertherapie auf die kognitive Entwicklung wurde ebenfalls mehrfach berichtet [213-215], konkreter führt diese beispielsweise zu einer verzögerten Reifung des zentralen Nervensystems und Myelinisierungsdefekten, dennoch scheint die Neuroplastizität im Vergleich zu einer Übertherapie zumindest teilweise erhalten zu bleiben [205]. Marta [212] erklärt dies mit verringerter Apoptoseaktivität im Tiermodell, was durch Bongers-Schokking [205] als Erklärungsversuch für ein besseres neurokognitives Outcome einer Unter- im Vergleich zur Übertherapie herangezogen wird.

#### **1.4.1.3 Reevaluation**

Mehrere Gründe sprechen für die aktuell empfohlene [98] Reevaluation der Schilddrüsenfunktion mit einem Alter von über drei Jahren. Dieser Zeitraum ist von elementarer Bedeutung für die kognitive Entwicklung da die Myelinisation erst mit rund 36-40 Monaten abgeschlossen ist [216], zudem kann dann mit größerer Compliance seitens der Patienten im Rahmen der weiterführenden Bildgebung gerechnet werden [123]. Zur

Diagnosefindung empfiehlt sich ein Ausschleichen über einen Zeitraum von 4-6 Wochen mit anschließender Durchführung einer biochemischen Testung [98] sowie einer Schilddrüsenbildgebung, um festzustellen ob diese regelrecht lokalisiert und konfiguriert ist [136]. Sofern keine definitive Diagnose in der Neonatalperiode getroffen werden konnte, ist dieses Vorgehen vonnöten, da bei rund einem Drittel der Patienten mit CH Therapieregime im Rahmen einer Reevaluation lediglich eine transiente Schilddrüsenunterfunktion festgestellt werden konnte [136]. Eine Neubewertung ist ebenfalls unumgänglich, falls aufgrund von Frühgeburtlichkeit oder schwerer Erkrankungen innerhalb der Neonatalzeit keine Evaluation durchgeführt wurde oder sich im Rahmen dieser eine eutopie Schilddrüse gezeigt hatte, zudem, falls kein Enzymdefekt festgestellt oder nicht bereits auf diesen getestet wurde [98]. Einen Sonderfall stellt der Nachweis einer milden Dyshormogenese dar, welche beispielsweise durch einen Iodmangel suggeriert werden kann. [121]

Gegebenenfalls kann auch eine frühere Reevaluation der Substitution angezeigt sein, falls der klinische Kontext für eine transiente Hypothyreose spricht. [34, 98, 217] Dies ist unter anderem der Fall, sofern der laborchemische Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern beim Neugeborenen gelingt und sonographisch eine orthotope und regelrecht konfigurierte Schilddrüse nachgewiesen wird. [98] Insbesondere trifft dies jedoch zu, falls in der Neonatalzeit keine Erhöhung der LT4 Dosis vonnöten war beziehungsweise nur geringe Dosen benötigt wurden. [34, 98, 121, 136, 218] Konkreter geht Hong [219] davon aus, dass eine Differenzierung zwischen transienten und permanenten Formen anhand verschiedener LT4 Dosen bereits zu früheren Zeitpunkten möglich ist. Für ein Lebensalter von 12 Monaten führt er eine Dosis von 3,3 µg/kg/d für TH und 4,8 µg/kg/d für CH an. Ünüvar [220] teilt diese Ansicht und nennt die LT4 Dosis den einzigen Parameter zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Formen der kongenitalen Hypothyreose, im Alter von 12 Monaten beträgt diese innerhalb der Studienpopulation 2,8 µg/kg/d für TH und 4,1 µg/kg/d für CH. Kürzlich wies auch Cho [123] nach, dass beim Vorliegen einer eutopen Schilddrüse in Verbindung mit einer LT4 Dosis kleiner 3,25 µg/kg/d bereits mit 12 oder 24 Monaten eine Reevaluation im Sinne einer Dosisreduktion um 30% für 2-3 Wochen mit sich anschließender Schilddrüsenfunktionstestung erfolgen kann. Der Cut-Off für eine anzunehmende permanente Hypothyreose, liegt hingegen bei einer Dosis von über 5 µg/kg/d, weshalb hier nach dem üblichen

Schema vorgegangen werden sollte. [123] Eine erneute Schilddrüsenfunktionstestung ist nicht angezeigt, wenn bereits im Vorfeld eine molekulargenetische und / oder bildmorphologische Sicherung der CH gelang. [98]

#### **1.4.1.4 Outcome**

Die europäische Leitlinie [98] empfiehlt eine zeitnahe Etablierung entwicklungsneurologischer Nachsorgeuntersuchungen mit Wiederholungen in besonders kritischen Entwicklungsphasen. Behandelnde Ärzte sollen hierbei vor allem auf Patienten mit ausgeprägter Krankheitsschwere (zur Einteilung siehe Krankheitsbilder) oder schwer einzu stellender Therapie achten. Neben der psychomotorischen und der sprachlichen Entwicklung gilt es, das somatische Wachstum und den Schulfortschritt zu überwachen. [98] Insbesondere eine frühe LT4 Ersatztherapie innerhalb der ersten 2 Lebenswochen ist maßgeblich für ein normales neurokognitives Outcome bei Patienten mit permanenter CH. [207, 221] So weisen Betroffene selbst bei einem leicht verzögerten Therapiestart zwischen Lebenstag 12 und 30 einen um durchschnittlich 15,7 Punkte höheren Intelligenzquotienten gegenüber einem späteren Beginn auf. [34] Mehr als 80% der Kinder bei denen eine Ersatztherapie vor dem 3. Lebensmonat begonnen wurde zeigen ein gutes Aufholwachstum [222] und erreichen einen IQ von mehr als 85 Punkten, wenngleich 77% Zeichen einer geringfügigen Schädigung des Gehirns aufweisen [2]. Auch im Falle ausgeprägter Krankheitsschwere beziehungsweise bereits intrauterin bestehender Hypothyreose gelingt es bei zeitnaher Substitution niedrige bis normale IQ Bereiche zu erzielen. [223] Bezüglich einer kritischen LT4-Startdosis nennt Bongers-Schokking [195] einen Cut-Off von 9,5 µg/kg/d, hierunter lassen sich die besten Outcomes erreichen, sofern die Verabreichung innerhalb der ersten zwei Lebenswochen eingeleitet wird.

Das somatische Wachstum bewegt sich beim adäquat und konsequent therapierten Patienten innerhalb der altersentsprechenden Grenzen. [222, 224, 225] Es zeigen sich lediglich geringfügige Unterschiede bezüglich Intelligenz, Schulerfolg und neuropsychologischen Testergebnissen bei erwachsenen Patienten mit CH und zeitnahe Substitutionsbeginn im Vergleich mit gleichaltrigen Kontrollen. [215, 226-229] Leichte Schwächen bestehen hauptsächlich in den Bereichen der räumlich-visuellen Verarbeitung und der selektiven Gedächtnisleistung. [2] Somit sind die meisten früh behandelten Patienten gesellschaftlich gut integriert und verfügen über einen entsprechenden Bil-

dungsstand, [230] bei manchen Betroffenen kommt es in Abhängigkeit von der Krankheitsstärke dennoch zu neurokognitiven und Verhaltensauffälligkeiten. [207, 231, 232] Sonstige Einschränkungen umfassen ein höheres Risiko für Übergewicht und damit einhergehenden metabolischen Komplikationen [230] und gegebenenfalls eine eingeschränkte Fertilität bei schwer betroffenen weiblichen Patientinnen, obschon generell mit regelrechter Fortpflanzungsfähigkeit zu rechnen ist [225, 233].

## **1.4.2 Frühgeborene**

### **1.4.2.1 Iodid-Substitution**

Der Zusammenhang zwischen der Iodbilanz und einer Einschränkung des entwicklungsneurologischen Outcomes bei Frühgeborenen ist nicht hinreichend geklärt, ebenso wenig ist bekannt ob eine Supplementation zu einem besseren Outcome beiträgt. Williams [8] untersuchte diesen Sachverhalt nun im Rahmen einer aktuellen Studie durch Iodsupplementation versus Verabreichung von Placebo bei Neonaten mit einem Gestationsalter von unter 31 Wochen. Basierend auf Bilanzdaten [22] gesunder Frühgeborener im Alter von einem Monat wurde eine Dosis von 30-40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  gewählt und zwischen der 42. Lebensstunde und einem korrigierten Alter von 34 Wochen verabreicht. Hierunter zeigten sich geringfügig höhere Konzentrationen von TSH, jedoch nicht von T4 in der Suppletionsgruppe, ebenso hatte selbige keinen generellen Einfluss auf das entwicklungsneurologische Outcome in einem Alter von 2 Jahren, gemessen mittels Bayley III. Einziger Unterschied war ein, insbesondere im Sprachteil, schlechteres Ergebnis der hypothyroxinämischen Gruppe im Placebo-Arm. Bei nicht nachweisbarem Unterschied zwischen hypothyroxinämischer und euthyreoter Gruppe im Supplementations-Arm schlussfolgern die Autoren, dass THOP nicht nur Ausdruck nicht thyroider Erkrankungen sein könnte und eine alleinige Iodsupplementation zur Abmilderung nachteiliger Konsequenzen dieses Krankheitsbildes beizutragen vermag. Unter der Prämisse einer eventuell überflüssigen LT4 Therapie hypothyroxinämischer Frühgeborener [138] bei gleichzeitigem Fehlen negativer Auswirkungen besagter Iodsubstitution, stellt dieser Ansatz möglicherweise eine pragmatische Herangehensweise für diese Krankheitsentität dar. [8] Die Autoren räumen ein, dass eine Dosis von 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  als zu gering für eine moderat iodunversorgte Population wie das vereinigte Königreich ange-

sehen werden kann, jedoch zeigte Roghan [234] dass selbst höhere Dosen von 40-50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  keinen vorteilhaften Effekt auf T4 oder TSH Spiegel haben.

#### **1.4.2.2 LT4-Substitution**

Allein in den USA werden jährlich rund 25 Tausend Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 28 Wochen geboren [59], gleichzeitig hat die LT4 Substitution bei Frühgeborenen unter 26 Wochen in Teilen der USA zwischen 1997 und 2006 um das 2,6-fache zugenommen [235]. Wie bei der Behandlung einer CH ist die Zielsetzung eine Sicherstellung von normalem Wachstum und altersgerechter Entwicklung [2], jedoch bestehen keine etablierten Richtlinien. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass sich die Voraussage von Korrektoreffekten einer Schilddrüsenhormonersatztherapie im individuellen Fall schwierig erweist, da einerseits Dauer und Ausprägung einer Hypothyreose nicht abzusehen sind, andererseits kein Referenzbereich und somit auch keine universelle Dosis existiert. [138] In der Folge ist diese weiterhin Diskussionsgegenstand. [39] Es gibt Annahmen, dass Nabelschnurkonzentrationen den in utero benötigten Konzentrationen entsprechen [22, 174], hieraus ließe sich somit ein Referenzbereich ableiten [9], welcher sowohl zu Definition einer THOP als auch zur Einstellung einer Therapie herangezogen werden könnte.

Substitutionsstudien, insbesondere mit dem Ziel einer Bewertung des entwicklungsneurologischen Outcomes, wurden bereits mit unterschiedlichen Dosisansätzen durchgeführt. La Gamma [236] verabreichte 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  L-Thyroxin über eine Dauer von 42 Tagen und konnte damit lediglich eine Steigerung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen ohne komplette TSH Suppression erreichen. Uchiyama [149] gelang es bei VLBW nicht, signifikante Effekte auf Körperlänge, Gewicht, Kopfumfang oder das entwicklungsneurologische Outcome im Alter von 3 Jahren bei einer Therapie mit 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  aufzuzeigen.

Die bislang größten Untersuchungen verwendeten eine Dosis von 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ , so beispielsweise die TIPIT Studie [138] bei einer Population Frühgeborener mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen, welche zwischen dem 5. LT und einem korrigiertem Alter von 32 Wochen entweder LT4 in oben genannter Dosis oder aber ein Placebo verabreicht bekamen. Wie bei La Gamma [236] zeigte sich initial eine signifikante Steigerung der FT4 Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten 3 Wochen nach Geburt, zudem kam es zu einer Suppression der TSH Sekretion ab Therapietag 14. Die Autoren

schließen auf eine zumindest geringe Integrität der thyreotropen Achse zu diesem Zeitpunkt, in der Folge traten nach einem Absetzen der Therapie signifikant geringere FT4 Werte als im Placebo Arm auf. Abgesehen hiervon konnten mit korrigiert 36 Wochen keine Verbesserungen des Kurzzeitoutcomes von Gehirnwachstum, bestimmt durch die Surrogat-Parameter Kopfumfang und eine sonographische Messung des Subarachnoidalraums, sowie der Mortalität aufgezeigt werden. Im Folgeschluss rechtfertigt das Gestationsalter allein die Durchführung einer generellen LT4 Substitutionstherapie bei Frühgeborenen nicht. [236]

Van Wassenauer [237] randomisierte 200 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von unter 30 Wochen in einen Placebo oder LT4 Arm mit einer Behandlung von ebenfalls 8 µg/kg/d über einen Zeitraum von 6 Wochen nach Geburt. Über alle Altersgruppen hinweg ließ sich keine Verbesserung des Langzeit-Entwicklungsoutcomes feststellen. [129, 130, 237] Während die Subgruppe mit einem Gestationsalter kleiner 27 Wochen im Vergleich zu einer Placebo Behandlung mit 2 bzw. 5,5 Jahren ein besseres neurokognitives Outcome zeigte, wies die Subgruppe mit einem Gestationsalter größer 29 Wochen unter LT4 Substitution eine gegenteilige Entwicklung auf. [129] Auch nach 10 Jahren gab es Hinweise auf diese Subgruppenunterschiede, so berichteten Eltern von Kindern mit einem Gestationsalter unter 27 Wochen und LT4 Therapie von einem besseren Schul-Outcome im Vergleich zu Kontrollpatienten [130] und mit einem Reifealter über 29 Wochen wiesen mit einem Placebo behandelte Patienten das bessere kognitive Outcome auf. Die Autoren schließen hieraus, dass die Gestationsalter-abhängigen Effekte der LT4 Ersatztherapie über die Zeit stabil bleiben, allerdings ist nicht klar, ob die Ergebnisse durch einen Non-Responder Anteil zu späteren Erhebungszeitpunkten verfälscht wurden. Es besteht also die Einschränkung, dass sich ein vorteilhafter Effekt der LT4 Therapie bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen hierdurch nicht beweisen lässt [130], was die Autoren zur Durchführung einer weiteren Studie in eben diesem Altersbereich bewogen hat [238]. Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 20-28 Wochen untersucht und in 8 verschiedene Studienarme eingeteilt. Hiervon waren allein 6 unterschiedliche LT4 Substitutionsgruppen mit einer kontinuierlichen oder aber einer Bolus-Verabreichung in den intendierten Dosen von 4 und 8 µg/kg/d sowie akzidentell verabreichten 16 µg/kg/d zwischen Lebenstag 1 und 42. Begleitend hierzu wurde jeweils 1

$\mu\text{g/kg/d}$  T3 als kontinuierliche Gabe über 14 Tage als unmittelbar verfügbares, aktives Hormon appliziert. Weitere Studienarme waren die Gabe von  $30 \mu\text{g/kg/d}$  Iodid oder einem Placebo über denselben Zeitraum. Es ergaben sich wiederum keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bezogen auf das entwicklungsneurologische Outcome mit 3 Jahren. Aufgrund der geringen Populationsgröße von 134 überlebenden Neonaten besteht eine lediglich geringe Aussagekraft für kleinere Unterschiede. [238]

Als Beispiele für die Verwendung einer höheren LT4-Dosis sind die Studien von Smith [239] und Vanhole [131] zu nennen, welche unter Verabreichung von 10 bzw. jeweils  $20 \mu\text{g/kg/d}$  LT4 keine Auswirkungen auf das klinische oder Entwicklungoutcome zeigen konnten.

Zusammenfassend spricht die aktuelle Studienlage somit nicht für eine prophylaktische Routinesupplementierung bei Frühgeborenen mit THOP zur Reduzierung neonataler Morbidität, Mortalität und Verbesserung des entwicklungsneurologischen Outcomes, was auch durch ein Cochrane Review von 2007 bestätigt wurde [240]. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen einer LT4 Therapie und einer Placebo-Gabe könnte die physiologisch stärkere Deiodinase Aktivität von Leber, Nieren und Gehirn bei Frühgeborenen sein, welche folglich eine höhere T3 Gewebsaktivität erzeugen aber eben auch eine Schilddrüsenhormoninaktivierung bewirken. [53] In jedem Fall ist die Datenlage im Hinblick auf die Fragestellung, ob eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen die kognitiven Einschränkungen bei Frühgeborenen mit THOP verbessern kann, weiterhin unzureichend. [240, 241]

## 1.5 Zielsetzung

Folgende, vor Studienbeginn definierte Ziele sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

- Beschreibende Darstellung der Iodid- und LT4-Therapieverteilung sowie des Therapieverlaufs innerhalb der 7-Jahreskohorte.
- Beschreibende Darstellung von Über-/Untertherapieepisoden innerhalb der, mit LT4 behandelten, Subgruppe sowie von Normalisierungszeitpunkten zuvor auffälliger Schilddrüsenparameter beider Substitutionsgruppen (LT4/Iodid).
- Beschreibende Darstellung von Assoziationen zwischen Dopamin-Therapie und LT4-Supplementation innerhalb der entsprechenden Subgruppe.
- Generierung gestationsalterabhängiger TSH- und FT4-Referenzwerte auf Grundlage der Erhebung zu definierten Messzeitpunkten (BE 1, BE ENT, BE AMB; siehe diesbezüglich Kapitel 3.2).
- Überprüfung der Notwendigkeit von TSH- und FT4-Routinekontrollintervallen für den Zeitraum zwischen erster Blutentnahme (7-14. Lebenstag) und einem postmenstruellen Alter von 35-38 Schwangerschaftswochen.
- Vergleich der Ergebnisse oben genannter Zielsetzungen mit der aktuellen Studienlage und Formulierung einer neuen Schilddrüsenleitlinie für die neonatologische Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen unter Ausarbeitung folgender Punkte:
  - Vorbeugende Iodid-Supplementierung im Rahmen der Schwangerschaft sowie bei Reif- und Frühgeborenen
  - Diagnostische Kontrollintervalle vor- bzw. unter LT4 Therapie sowie Bezugnahme auf etwaige Zusatzdiagnostik
  - Diagnosekriterien (TSH bzw. FT4 Cut-Offs) einer LT4-Therapie bei CH- bzw. TH-Verdacht sowie Festlegung von LT4-Dosis und Therapiedauer

## 2 Methoden

### 2.1 Schilddrüsenleitlinie (Neonatologie/UKT, 2005)

Aus Vorarbeiten in Kooperation der neonatologischen Abteilung (Dr. Monika Moll) sowie der pädiatrischen Endokrinologie (Prof. Dr. Michael Ranke) des Universitätsklinikums Tübingen leitet sich die, zu Beginn dieser Arbeit gültige Schilddrüsenleitlinie ab. Die in Revision vom 22.06.2007 (hier nur Änderung der Einheiten erfolgt, letzte zuvor genannte Änderung vom 24.07.2005) vorliegende Leitlinie [242], stellt unter Berücksichtigung der damals vorhandenen (in selbiger jedoch nicht gesondert zitierten) Literatur Empfehlungsrichtlinien zusammen. Für alle Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen oder einem Geburtsgewicht von 1500 Gramm wird eine TSH- und FT4-Routinekontrolle zwischen Lebenstag 7 und 14 sowie im Alter von 35-38 Schwangerschaftswochen („kurz vor Entlassung“) empfohlen. Zusätzlich soll bei Verabreichung von Kontrastmittel oder Katecholaminen bei Früh- oder Reifgeborenen 7 Tage nach Applikation eine weitere Messung erfolgen. Im Falle der maternalen Einnahme von Thyreostatika wird eine FT4 / TSH Bestimmung zwischen Lebenstag 3-4 sowie eine Kontrolle nach weiteren 3-4 Wochen angeraten, des Weiteren wird bei nachweisbaren maternalen Immunglobulinspiegeln eine kindliche Überwachung hinsichtlich einer Thyreotoxikose empfohlen. Bezüglich einer maternalen Iodsubstitution wird die Einnahme von täglich 200 µg nahegelegt. Bei reifen Kindern mit moderat erhöhtem TSH von 5,9-10 mU/l und normwertigem FT4 (> 13 pmol/l) ist laut Leitlinie eine Kontrolle nach 6 Wochen, bei TSH > 10 mU/l und normwertigem FT4 zunächst eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung und bei anhaltender TSH-Erhöhung eine L-Thyroxin Therapie empfohlen. Dagegen wird bei unreifen Kindern (vor dem errechneten Termin) mit einem TSH-Wert > 8,7 mU/l und normalem FT4 eine Substitution mit lediglich 25 µg Iodid pro Tag angeraten. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hypothyreose, spricht bei Frühgeborenen (vor dem errechneten Termin) mit FT4-Werten unter 6,5 pmol/l oder < 10 pmol/l und zusätzlich erhöhtem TSH über 9 mU/l, sowie bei FT4-Werten unter 13 pmol/l mit begleitendem TSH > 5,9 mU/l am bzw. nach dem errechneten Termin soll jeweils eine LT4 Therapie mit 6 µg/kg/d über bzw. 4 µg/kg/d unter 30 Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Erneute Kontrollen der Schilddrüsenparameter sollen im letztge-

nannten Fall vor Substitutionsbeginn sowie 1 Woche, 4 Wochen und 3 Monate nach begonnener Substitution erfolgen. [242]

### **2.1.1 Festlegung von Grenzwerten für die Auswertung**

Unter Bezug auf den, in der Schilddrüsenleitlinie von 2005 angegebenen Normbereich für FT4 von  $> 13$  pmol/l sowie dem, als TSH Cut-off für eine Iodid-Therapie angegebenen TSH-Wert von  $> 10$  mU/l, wurden für eine Hypothyreose willkürlich die Diagnosekriterien  $TSH > 10$  oder  $FT4 < 13$  pmol/l festgelegt. Hinsichtlich einer Überfunktion unter laufender LT4-Therapie wurde  $FT4 \geq 20$  pmol/l als willkürliches Kriterium bestimmt.

## **2.2 Messverfahren**

Sowohl für TSH- als auch für FT4-Messungen, kam das ADVIA Centaur-System der Firma Bayer Health Care LCC (Whippany, USA) zur Anwendung. Bezüglich Erläuterungen zum Schilddrüsenstoffwechsel siehe Kapitel 1.1.

Für eine TSH-Einzelbestimmung ist hierbei ein Testvolumen von 200  $\mu$ l erforderlich, für eine optimale Probenhandhabung sei an dieser Stelle gemäß ADVIA Centaur Handbuch an die mittlerweile aktualisierten Richtlinien des National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) [243] verwiesen. Die Bestimmung mittels ADVIA Centaur arbeitet hierbei nach einer Sandwichmethode mit konstanten Mengen monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper und polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper. Nach automatisierter Dispensation von Probe und Reagenzien wird schließlich eine Chemilumineszenz-Reaktion ausgelöst und die, im proportionalen Verhältnis mit der TSH-Menge stehenden, relativen Lichteinheiten bestimmt. Die Resultate der Serum-TSH-Messung werden in mU/l ausgegeben, wobei für TSH-Werte oberhalb von 150 mU/l ein vorgeschalteter, wahlweise manueller bzw. automatischer Verdünnungsschritt vonnöten ist. Der Messbereich umfasst entsprechend bis zu 150 mU/l mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,01 mU/l. [244]

Bei der FT4-Bestimmung des ADVIA Centaur handelt es sich ebenfalls um ein Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz. Analog zum o.g. Testverfahren erfolgt eine automatisierte Dispensation der notwendigen Reagenzien und Probenbestandteile, nach Ablauf der Chemilumineszenz-Reaktion werden die relativen Lichteinheiten erfasst, wobei in diesem Fall eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen selbi-

gen und der FT4 Menge in der Patientenprobe besteht. Die Ausgabe erfolgt wahlweise in der SI-Einheit pmol/l, der Messbereich umfasst 1,3 bis maximal 155 pmol/l. Laut Handbuch wurde der Test nicht anhand von Neugeborenen-Proben validiert. [245]

## **2.3 Patientenkollektiv**

In diese retrospektive Analyse wurden alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen eingeschlossen, welche während des Auswertzeitraums zwischen 01.01.2007 und 20.09.2014 im Perinatalzentrum Tübingen zur Welt kamen oder direkt nach einer externen Geburt dorthin verlegt wurden. Letzte aufgenommene Daten entstammen einer ambulanten Kontrolluntersuchung vom 09.03.2015. Zur Beschreibung der perinatalen Charakteristika, der Therapieverteilung und Erstellung der Perzentilen erfolgte eine Gruppierung nach Gestationsalter. Für die Auswertung weiterer Fragestellungen sind die entsprechenden Subgruppen inklusive entsprechender Ein- und Ausschlusskriterien gesondert definiert.

## **2.4 Methoden**

### **2.4.1 Studiendesign**

Vorliegende Studie ist eine monozentrische, retrospektive Vergleichsstudie zur Qualitätssicherung und Re-Evaluierung der Tübinger Schilddrüsenleitlinie im Rahmen des, vonseiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen beratenen Projekts mit der Nummer: 425/2002/B01. Eine elterliche Zustimmung zur Datenverarbeitung war aufgrund des Studiendesigns und qualitätssichernden Charakters nicht erforderlich. Es erfolgte ein Vergleich der gestationsalterabhängigen Gruppen ohne Therapie bezüglich TSH / FT4 Werten in Abhängigkeit vom Lebensalter zur Generierung altersabhängiger Referenzwerte, sowie eine Stratifizierung der Kohorten nach neonataler Schilddrüsenherapie (Iodid, LT4, Iodid und LT4).

Des Weiteren fanden eine Auswertung des Indikationszeitpunktes für den Einsatz entsprechender Schilddrüsentherapeutika unter Anwendung von Grenzwerten der unten genannten Schilddrüsenleitlinie von 2005 sowie eine Beschreibung des sich anschließenden Therapieverlaufes statt. Weitere Untersuchungen betreffen eine Bewertung von Über- und Untertherapieepisoden im Rahmen der mit LT4 behandelten Subgruppe, sowie den Normalisierungszeitpunkt zuvor auffälliger Schilddrüsenparameter

bei LT4- und Iodidsubstitution. Abschließend widmet sich diese Analyse der möglichen Einflussnahme einer Dopamin-Therapie insbesondere auf die LT4-Ersatztherapie.

### 2.4.2 Datenerhebung

Die Basisdaten und perinatalen Charakteristika der entsprechenden Patienten wurden dem Krankenhausinformationssystem Neodat entnommen. Die Erhebung der übrigen Datensätze erfolgte aus dem elektronischen Verordnungsprogramm Medipaed, dem Verarbeitungsprogramm der Frühgeborenenambulanz Nachsorge sowie dem Labordatenprogramm Lauris. Letztgenannte Computeranwendung war zum Zeitpunkt der Datenerhebung Eigentum der Roche Diagnostics IT Solutions GmbH (Risch, Schweiz), alle weiteren datenbankbasierten Informationssysteme sind der Firma Paed-Soft (Tübingen, Deutschland) zugehörig.

Aus Neodat erhoben:

- Geschlecht [m/w]
- Geburtsdatum [dd.mm.jjjj]
- Gestationsalter [SSW]
- Geburtsgewicht [Gramm]
- Mehrlingsgeburt [Anzahl]
- Geburtsort [Tübingen/extern]
- Sterbedatum [dd.mm.jjjj]
- Auftreten Sepsis [ja/nein]
- Auftreten NEC [ja/nein]
- Beatmungstage [Anzahl]
- Katecholamingabe [ja/nein]
- NBS-Entnahme [dd.mm.jjjj]
- NBS-Eingang [dd.mm.jjjj]
- NBS-Auffälligkeit [ja/nein]
- NBS-TSH-Wert [mU/l]

Aus Medipaed erhoben:

- Gewicht [Gramm]
- Iodid-Substitution [ja/nein]

- Iodid-Therapiestart [dd.mm.jjjj]
- Iodid-Therapieende [dd.mm.jjjj]
- Iodid-Dosis [ $\mu\text{g/d}$ ]
- LT4-Substitution [ja/nein]
- LT4-Therapiestart [dd.mm.jjjj]
- LT4-Therapieende [dd.mm.jjjj]
- LT4-Dosis [ $\mu\text{g/d}$ ]
- Dopamin-Therapie [ja/nein]
- Dopamin-Start [dd.mm.jjjj]
- Dopamin-Ende [dd.mm.jjjj]
- Dopamin-Dosis [ $\mu\text{g/d}$ ]

Aus Nachsorge erhoben:

- Gewicht [Gramm]
- Iodid-Substitution [ja/nein]
- Iodid-Dosis [ $\mu\text{g/d}$ ]
- LT4-Substitution [ja/nein]
- LT4-Dosis [ $\mu\text{g/d}$ ]

Aus Lauris erhoben:

- Entnahmedatum [dd.mm.jjjj]
- TSH-Wert [mU/l]
- FT4-Wert [pmol/l]

### 2.4.3 Auswertung und statistische Analyse

Die deskriptive Weiterverarbeitung der Daten erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Excel der Firma Microsoft, die statistische Auswertung im selbigen unter Anwendung des Excel Add-Ins Real-Statistics-Sourcepack 2010 von Charles Zaiontz. Eine tabellarische Auflistung der Werte wurde bei überwiegend nicht normal-verteilten Daten in der Regel als Median (Minimum-Maximum) unter Kennzeichnung der normal verteilten Werte vorgenommen. Grafische Darstellungen umfassen Balkendiagramme sowie Box-Whisker-Plots, wobei die Länge der Whisker wiederum dem Minimum und

Maximum entspricht. Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Gruppenvergleiche erfolgten aufgrund überwiegend nicht normalverteilter Daten mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test, lediglich beim Vergleich zweier parametrischer Datensätze mittels t-Test. Im Falle von mehr als zwei Gruppen kam aus oben genannten Gründen der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung bei gleichzeitiger Aufführung der direkten Gruppenvergleiche. Kategoriale Vergleiche wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau beträgt  $\alpha = 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Generelle und perinatale Charakteristika

Tabelle 2: Generelle und perinatale Charakteristika

Charakteristika	Gesamt	Gruppen gestaffelt nach Gestationsalter (SSW)				
		23-24 <sup>6/7</sup>	25-26 <sup>6/7</sup>	27-28 <sup>6/7</sup>	29-30 <sup>6/7</sup>	31-31 <sup>6/7</sup>
<b>Anzahl</b>	822	80 (9,7)	134 (16,3)	170 (20,7)	241 (29,3)	197 (24,0)
<b>Geschlecht</b>						
Weiblich	408 (49,6)	39 (9,6)	63 (15,4)	88 (21,6)	116 (28,4)	102 (25,0)
Männlich	414 (51,4)	41 (9,9)	71 (17,2)	82 (19,8)	125 (30,2)	95 (22,9)
<b>GA (SSW)</b>	29 <sup>3/7</sup> (23-31 <sup>6/7</sup> )	24 <sup>2/7</sup> (23-24 <sup>6/7</sup> )	26 (25-26 <sup>6/7</sup> )	28 (27-28 <sup>6/7</sup> )	30 <sup>1/7</sup> (29-30 <sup>6/7</sup> )	31 <sup>3/7</sup> (31-31 <sup>6/7</sup> )
<b>GG (Gramm)</b>	1140 (280-2290)	535* (310-920)	740* (280-1300)	990* (345-1740)	1290* (535-2990)	1495 (435-2260)
≥2500	1 (0,1)	0	0	0	1 (100)	0
<2500	146 (17,8)	0	0	1 (0,7)	47 (32,2)	98 (67,1)
<1500	320 (38,9)	0	6 (1,9)	78 (24,3)	143 (44,7)	93 (29,1)
<1000	355 (43,2)	80 (22,5)	128 (36,1)	91 (25,6)	50 (14,1)	6 (1,7)
<b>Mehrling</b>	325 (39,5)	25 (7,7)	47 (14,4)	66 (20,3)	100 (30,8)	87 (26,8)
>2 Kinder	83 (10,1)	11 (13,3)	0	20 (24,1)	34 (40,9)	18 (21,7)
<b>Geburtsort</b>						
Tübingen	793 (96,5)	76 (9,6)	126 (15,9)	162 (20,4)	236 (29,8)	193 (24,3)
Extern	29 (0,5)	4 (13,8)	8 (27,6)	8 (27,6)	5 (17,2)	4 (13,8)
<b>Verstorben</b>	50 (6,1)	21 (42,0)	11 (22)	9 (18)	4 (8)	5 (10)
<b>Erkrankungen</b>						
Sepsis	184 (22,4)	44 (23,9)	54 (29,4)	40 (21,7)	37 (20,1)	9 (4,9)
NEC	15 (1,8)	5 (33,3)	3 (20)	4 (26,7)	2 (13,3)	1 (6,7)
<b>Beatmungstage</b>	1 (0-90)	10,5 (0-90)	5 (0-88)	1 (0-77)	0 (0-37)	0 (0-21)
<b>Katecholamine</b>	146 (17,8)	39 (26,7)	43 (29,5)	21 (14,4)	19 (13,0)	24 (16,4)

- Legende: GA = Gestationsalter, GG = Geburtsgewicht, SSW = Schwangerschaftswochen, NEC = nekrotisierende Enterokolitis
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), Spalte Gesamt jeweils anteilig von 822, weitere Spalten anteilig von Spalte Gesamt
- Bei überwiegend nicht normal verteilten Daten zur besseren Vergleichbarkeit Angabe als Median (Min-Max), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch\*

Insgesamt wurden im Auswertzeitraum 822 Frühgeborene (408 weiblich / 414 männlich) mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen geboren und intensivmedizinisch versorgt. Die Staffelung gemäß Gestationsalter erfolgte aufsteigend von 23 Wochen in vier 2-Wochen- sowie einem 1-Wochen-Block (23-24 <sup>6/7</sup>, 25-26 <sup>6/7</sup>, 27-28 <sup>6/7</sup>, 29-30 <sup>6/7</sup>, 31-31 <sup>6/7</sup>). Erwartungsgemäß zeigte sich eine deutliche Zunahme der Gruppengröße mit zunehmendem Gestationsalter von 80 in der 23-24 <sup>6/7</sup>-Gruppe bis 197 Kindern bei 31-31 <sup>6/7</sup> Wochen. Ebenso verhielt es sich mit dem Geburtsgewicht, welches eine Spanne von 535 (310-920)\* Gramm in der 23-24 <sup>6/7</sup>-Gruppe bis zu 1495 (435-2260) Gramm in der 31-31 <sup>6/7</sup>-Gruppe umfasst. Für die gesamte Studienpopulation betrug das Gestationsalter

29<sup>3/7</sup> (23-31<sup>6/7</sup>) und das Geburtsgewicht 1140 (280-2290). Während über alle Gruppen verteilt mit circa 43% der Großteil ein Geburtsgewicht von unter 1000 Gramm aufwies und sich die Gruppen 23-24<sup>6/7</sup> bzw. 24-25<sup>6/7</sup> nahezu vollständig aus ELBW Säuglingen zusammensetzten, kamen lediglich 2% der ELBW Säuglinge aus der 31-31<sup>6/7</sup>-Gruppe. Mit über 65% stellte diese Gruppe auch den größten Teil der LBW Säuglinge, welche abgesehen von einem Kind mit einem Geburtsgewicht über 2500 Gramm auch die Gruppe der schwersten Kinder darstellte. Insgesamt gab es 325 (39,5%) Mehrlingsgeburten, davon waren wiederum 83 bzw. 10% aller Säuglinge Drillinge oder Vierlinge. Die 23-24<sup>6/7</sup>-Gruppe wies mit 42% der insgesamt 50 verstorbenen Patienten den größten Anteil auf, weitere Parameter für Krankheitsschwere wie das Auftreten von Erkrankungen wie Sepsis und NEC oder aber die Anzahl an Beatmungstagen oder die Verabreichung von Katecholaminen waren in den Gruppen mit den geringsten Gestationsaltern ebenfalls am häufigsten vertreten. Für Einzelheiten zu oben genannten Charakteristika siehe Tabelle 2.

### **3.2 TSH / FT4 Referenzwerte**

Zur Generierung Gestationsalter-abhängiger Referenzwerte wurden lediglich Patienten ohne Iodid/LT4-Substitution sowie Blutentnahmezeitpunkte mit eindeutigem Definitivonrahmen herangezogen. Bei diesen definierten Blutentnahmezeitpunkten handelt es sich um die erste Blutentnahme nach Geburt (BE 1), welche nicht die Kriterien für eine Entlass-Blutentnahme erfüllt, die Blutentnahme bei Entlassung (BE ENT) mit einem zeitlichen Abstand zur selbigen von maximal 14 Tagen, sofern nicht ein Versterben des Patienten als Entlassgrund angegeben war und die erste ambulante BE (BE AMB) mit einem korrigierten Alter von 4 Monaten. Nicht in Frage hingegen, kamen aufgrund ihres variablen Durchführungszeitpunktes alle übrigen Blutentnahmen zwischen BE 1 und BE ENT, welche im Folgenden aufsteigend nach Messdatum nummeriert werden sowie alle weiteren Blutentnahmezeitpunkte nach der ersten ambulanten Blutentnahme. Die zugrunde liegenden Gruppencharakteristika sowie eine tabellarische Ausführung der entsprechenden Perzentilen sind Tabelle 3 zu entnehmen, bezüglich einer graphischen Darstellung von P97,5, P50 und P2,5 von TSH und FT4 für die Blutentnahmezeitpunkte 1, Entlassung und Ambulant siehe Abbildung 1,2 bzw. 3,4 bzw. 5,6.

Tabelle 3: TSH / FT4 Perzentilen nach GA bei Geburt, Zeitpunkt BE 1, BE ENT, BE AMB

Blutentnahme		Gruppen gestaffelt nach Gestationsalter (Wochen)					
		Gesamt	23-24 <sup>6/7</sup>	25-26 <sup>6/7</sup>	27-28 <sup>6/7</sup>	29-30 <sup>6/7</sup>	31-31 <sup>6/7</sup>
<b>BE 1</b>	LT (d)	14 (4-35)	13 (3-31)	13 (5-35)	13 (4-25)	14 (7-29)	14 (7-28)
	PMA (w)	31 <sup>3/7</sup> (24 <sup>6/7</sup> -35 <sup>6/7</sup> )	26 <sup>1/7</sup> (24 <sup>6/7</sup> -28 <sup>3/7</sup> )	27 <sup>6/7</sup> (26 <sup>0/7</sup> -30 <sup>2/7</sup> )	29 <sup>6/7</sup> (28 <sup>2/7</sup> -32 <sup>1/7</sup> )	32 <sup>1/7</sup> (30 <sup>2/7</sup> -34 <sup>6/7</sup> )	33 <sup>3/7</sup> (32 <sup>2/7</sup> -35 <sup>6/7</sup> )
	Anzahl	664 (80,8)	48 (7,2)	102 (15,4)	139 (20,9)	215 (32,4)	160 (24,1)
	TSH (mU/l)						
	P2,5	0,79	0,52	0,97	0,83	0,80	0,69
	P25	2,20	2,02	2,68	3,61	2,25	1,55
	P50	3,81	3,33	4,42	5,34	3,73	2,57
	P75	6,46	6,94	7,21	7,72	5,99	4,78
	P97,5	13,27	13,01	13,88	13,15	12,89	11,6
	Anzahl	681 (82,8)	47 (7,0)	107 (15,7)	146 (21,4)	218 (32,0)	163 (23,9)
FT4 (pmol/l)							
P2,5	9	6,15	7	10	11	11	
P25	14	10	12	13	14,25	15	
P50	16	12	14	15	16	16	
P75	18	13	16,5	17	18	18	
P97,5	21	16,85	19,75	20,38	21	21,95	
<b>BE ENT</b>	LT (d)	47 (10-150)	103 (31-150)	90* (38-141)	59 (34 – 114)	38 (21 – 37)	32 (10-99)
	PMA (w)	36 <sup>4/7</sup> (32 <sup>1/7</sup> -49 <sup>2/7</sup> )	39 <sup>0/7*</sup> (36 <sup>3/7</sup> -45 <sup>1/7</sup> )	38 <sup>3/7*</sup> (32 <sup>1/7</sup> -46 <sup>3/7</sup> )	36 <sup>6/7</sup> (33 <sup>4/7</sup> -44 <sup>3/7</sup> )	36 <sup>1/7</sup> (32 <sup>4/7</sup> -49 <sup>2/7</sup> )	36 <sup>0/7</sup> (32 <sup>5/7</sup> -45 <sup>1/7</sup> )
	Anzahl	376 (45,7)	16 (4,3)	57 (15,2)	74 (19,7)	124 (32,9)	105 (27,9)
	TSH (mU/l)						
	P2,5	1,12	1,62	1,58	1,33	1,18	0,88
	P25	2,42	2,62	3,03	2,51	2,54	2,18
	P50	3,41	3,94	3,81	3,40	3,66	2,85
	P75	4,61	4,64	4,71	4,60	4,68	3,76
	P97,5	7,39	9,35	6,45	7,59	7,57	6,43
	Anzahl	379 (46,1)	17 (4,5)	56 (14,8)	73 (19,3)	125 (32,9)	108 (28,5)
FT4 (pmol/l)							
P2,5	12,45	13,4	12	13,8	13	12,68	
P25	15	14	15	16	15	15	
P50	17	17	16	17	16	17	
P75	18	18	18	18	18	19	
P97,5	22	22,6	20,63	22	21,9	22,3	
<b>BE AMB</b>	LT (d)	187 (140-329)	204 (189-329)	197,5 (178-252)	187 (160-238)	186,5 (148-236)	176 (140-265)
	PMA (w)	55 <sup>4/7</sup> (51 <sup>1/7</sup> -71 <sup>0/7</sup> )	53 <sup>5/7</sup> (51 <sup>1/7</sup> -71 <sup>4/7</sup> )	53 <sup>6/7</sup> (51 <sup>4/7</sup> -61 <sup>0/7</sup> )	53 <sup>0/7</sup> (51 <sup>3/7</sup> -61 <sup>6/7</sup> )	56 <sup>3/7</sup> (51 <sup>3/7</sup> -64 <sup>1/7</sup> )	53 <sup>0/7</sup> (51 <sup>3/7</sup> -69 <sup>4/7</sup> )
	Anzahl	391 (47,6)	28 (7,2)	53 (13,5)	77 (19,7)	127 (32,5)	106 (27,1)
	TSH (mU/l)						
	P2,5	0,80	1,00	0,96	0,83	0,78	0,88
	P25	1,93	1,92	2,11	1,78	2,04	1,78
	P50	2,69	3,18	2,59	2,75	2,88	2,38
	P75	3,62	3,68	3,33	3,45	3,83	3,64
	P97,5	6,49	5,87	5,55	6,24	7,17	6,34
	Anzahl	395 (48,1)	28 (7,1)	55 (13,9)	78 (19,7)	128 (32,5)	106 (26,8)
FT4 (pmol/l)							
P2,5	12	14	12	12,93	12	12	
P25	15	15	15	15	15	15	
P50	16	16	16	16	16	16	
P75	18	18	18	17	18	18	
P97,5	21	20,33	20	19	21	21	

- Legende: GA = Gestationsalter, BE 1 = erste Blutentnahme nach Geburt, BE ENT = Blutentnahme bis maximal 14 d vor Geburt, BE AMB = ambulante Blutentnahme im Alter von korrigiert 4 Monaten, LT = Lebenstag, PMA = postmenstruelles Alter, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin

- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), Spalte Gesamt jeweils anteilig von 822, weitere Spalten anteilig von Spalte Gesamt

- Bei überwiegend nicht normal verteilten Daten zur besseren Vergleichbarkeit Angabe als Median (Min-Max), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch\*
- Ausgenommen sind Kinder mit Iodid/LT4-Substitution

### 3.2.1 Entnahmezeitpunkt BE 1

Zum Zeitpunkt der initialen Blutentnahme (BE 1) betrug das mediane Alter aller gemessenen Neonaten 14 (4-35) Lebenstage, das postmenstruelle Alter 31<sup>3/7</sup> (24<sup>6/7</sup> - 35<sup>6/7</sup>). Erwartungsgemäß erfolgten die meisten der 664 beziehungsweise 681 Bestimmungen von TSH und FT4 in den jeweils größten bzw. reifsten Altersgruppen, während mit abnehmendem Gestationsalter, geschuldet durch Krankheitsschwere oder frühes Versterben, proportional weniger Messungen stattfanden. Für die entsprechenden TSH-Perzentilen zeigte sich eine, mit zunehmendem Gestationsalter tendenziell abnehmende P97,5 von 13,01 auf 11,6 mit einem Median von 13,27 mU/l, für P50 ein Peak von 5,34 mU/l bei der Gruppe zwischen 27-28<sup>6/7</sup> Wochen mit zu unreiferen bzw. reiferen Altern hin abfallenden TSH Werten und einem Median von 3,81 mU/l. P2,5 war über alle Altersgruppen hinweg relativ konstant, der Wert für das Gesamtkollektiv betrug 0,79 mU/l. Im Falle der FT4-Perzentilen zum initialen Blutentnahmezeitpunkt zeigte sich ein mit zunehmendem Gestationsalter linearer Anstieg von P97,5, P50 und P2,5 von 16,85 auf 21,95 bzw. 12 auf 16 bzw. 6,15 auf 11 pmol/l sowie einem Gesamt FT4-Wert von 21 bzw. 16 bzw. 9 pmol/l.

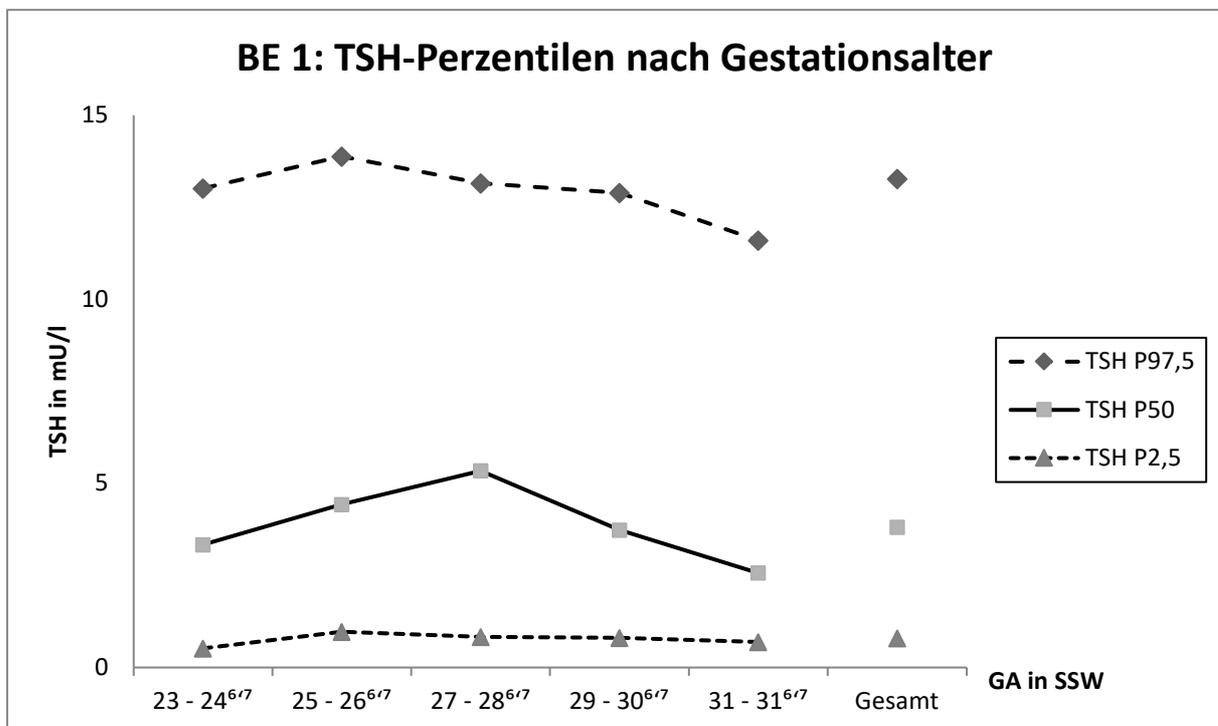


Abbildung 1: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE 1 in Abhängigkeit vom Gestationsalter

- Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

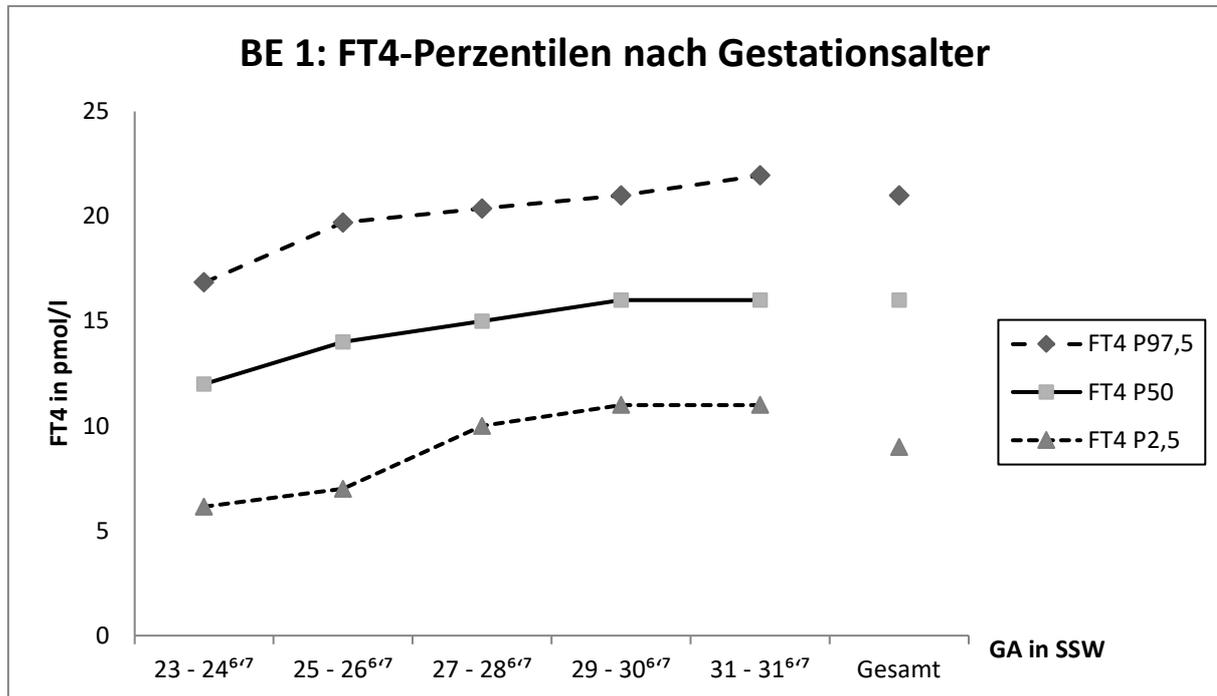


Abbildung 2: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE 1 in Abhängigkeit vom Gestationsalter

- Legende: FT4 = freies Thyroxin, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

### 3.2.2 Entnahmezeitpunkt BE ENT

Bei der Blutentnahme vor Entlassung (BE ENT) ergab sich ein medianes chronologisches Alter von 47 (10-150) Tagen bei einem postmenstruellem Alter von 36<sup>4/7</sup> (31<sup>1/7</sup>-49<sup>2/7</sup>) für das gesamte Altersspektrum von 23-31<sup>6/7</sup> Wochen. Mit zunehmendem Gestationsalter zeigte sich eine proportionale Abnahme des medianen PMA und des postnatalen Alters zum Zeitpunkt der Blutentnahme, das geringste postnatale Alter betrug 10 Tage in der Gruppe 31-31<sup>6/7</sup>. Durchschnittlich erfolgten mit 376 für TSH und 379 für FT4 in allen Altersgruppen nur rund halb so viele Bestimmungen wie bei der initialen Blutentnahme. Für die entsprechenden TSH-Perzentilen zeigten sich mit zunehmendem Gestationsalter leicht rückläufige TSH-Werte von 9,35 auf 6,43 mU/l für P97,5, von 3,94 auf 2,85 mU/l für P50 und 1,62 auf 0,88 mU/l für P2,5 mit einem Gesamtwert von 7,39 bzw. 3,41 bzw. 1,12 mU/l. In Bezug auf die FT4-Perzentilen ergaben sich über alle Gruppen hinweg relativ konstante Werte ohne eindeutige Tendenz hinsichtlich des Gestationsalters mit einer Range von 20,63 bis 22,60 pmol/l für P97,5, 16 bis 17 pmol/l für P50 sowie 12 bis 13,8 pmol/l für P2,5 und Werten von 22 bzw. 17 bzw. 12,45 pmol/l für alle gemessenen Kinder.

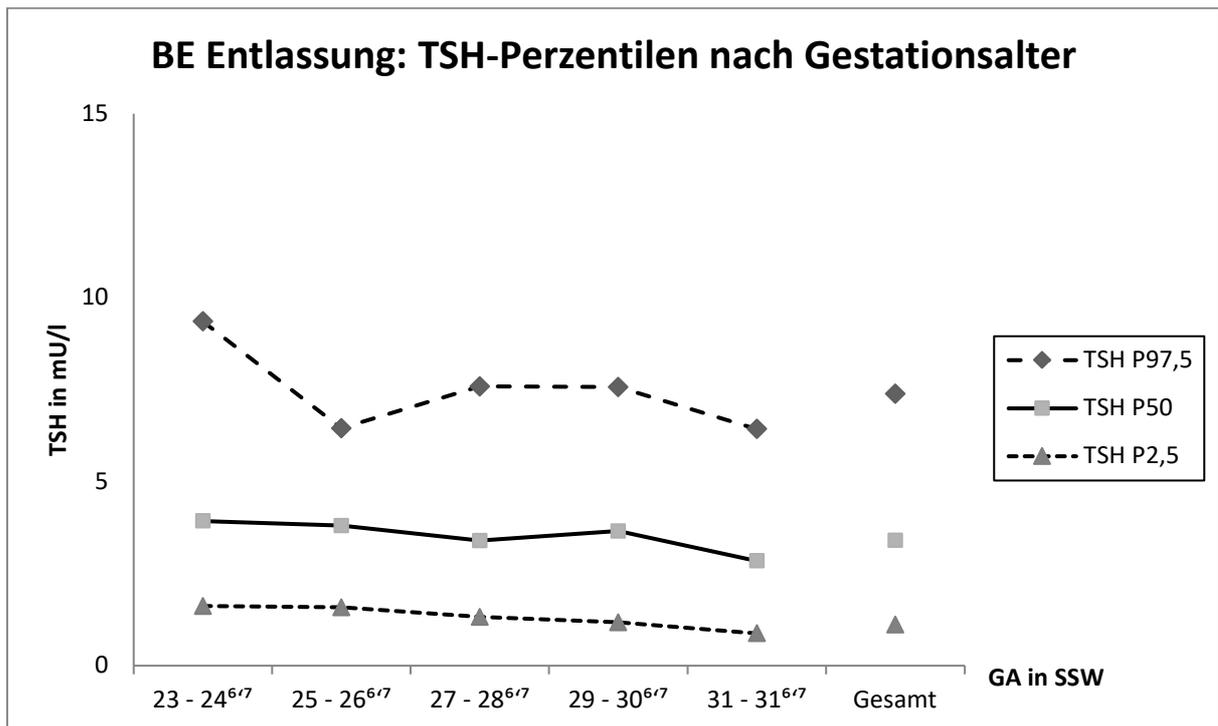


Abbildung 3: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE Entlassung in Abhängigkeit vom Gestationsalter  
 - Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

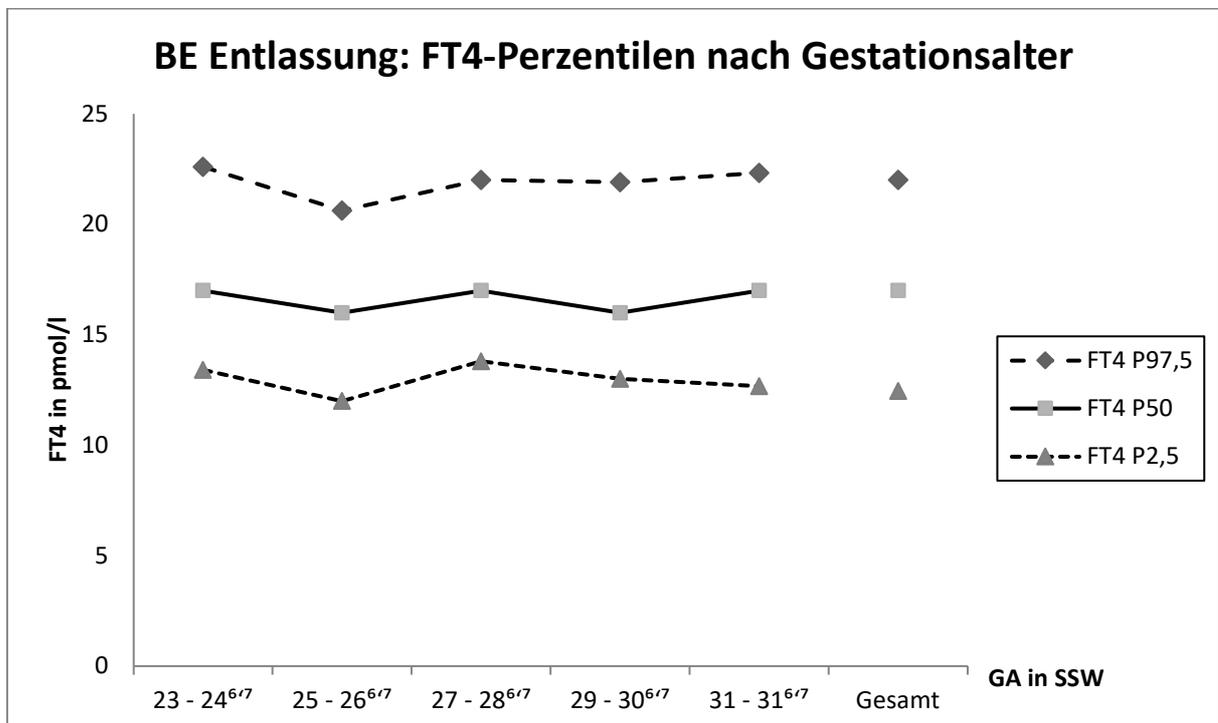


Abbildung 4: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE Entlassung in Abhängigkeit vom Gestationsalter  
 - Legende: FT4 = freies Thyroxin, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

### 3.2.3 Entnahmezeitpunkt BE AMB

Im Rahmen der ambulanten Blutentnahme (BE AMB) wies die Gesamtkohorte der untersuchten Kinder ein postnatales Lebensalter von 187 (140-329) Tagen sowie ein postmenstruelles Alter von 55<sup>4/7</sup> (51<sup>1/7</sup>- 71<sup>0/7</sup>) auf. Es zeigte sich ein gestationsalterabhängiger Rückgang des chronologischen Alters, wohingegen das PMA aller Kinder, gemäß der Definition einer Entnahme zum Zeitpunkt von korrigiert 3-4 Monaten, konstant war. Mit 391 und 395 Messungen für TSH bzw. FT4 lag die Anzahl der untersuchten Kinder über der bei Entlassung. Insgesamt erfolgte eine Bestimmung der Werte bezogen auf die Gesamtzahl von 822 Kindern in jeweils knapp der Hälfte der Fälle. Die zugehörigen TSH-Perzentilen ergaben über alle Altersgruppen hinweg einen nahezu konstanten bis, mit zunehmendem Gestationsalter, allenfalls geringfügig ansteigenden Verlauf für P97,5 von 5,87 für die Gruppe 23-24<sup>6/7</sup> auf 6,34 mU/l für die Gruppe 31- 31<sup>6/7</sup> bzw. geringfügig absteigenden Verlauf für P50 von 3,18 für die Gruppe 23-24<sup>6/7</sup> auf 2,38 mU/l für die Gruppe 31- 31<sup>6/7</sup>. Für die Gesamtheit der gemessenen Kinder betragen P97,5, P50 und P2,5 für TSH 6,49 bzw. 2,69 bzw. 0,8 mU/l. In Bezug auf die FT4-Perzentilen ergaben sich über alle Gruppen hinweg konstant-undulierende Werte ohne eindeutige Tendenz hinsichtlich des Gestationsalters mit einer Range von 19 bis 21 pmol/l für P97,5, 16 pmol/l für P50 sowie 12 bis 14 pmol/l für P2,5. Für die Gesamtheit der untersuchten Kinder ergaben sich Perzentilenwerte von 21 pmol/l für P97,5, von 16 pmol/l für P50 und von 12 pmol/l für P2,5.

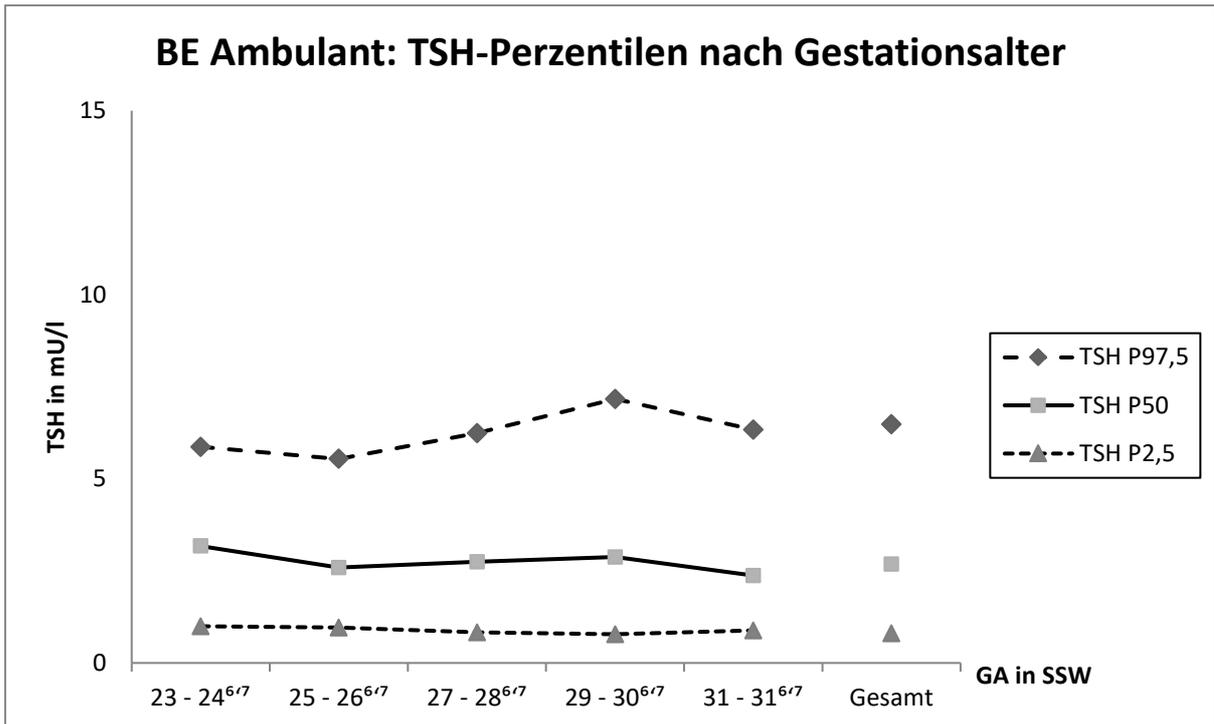


Abbildung 5: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE AMB in Abhängigkeit vom Gestationsalter  
 - Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

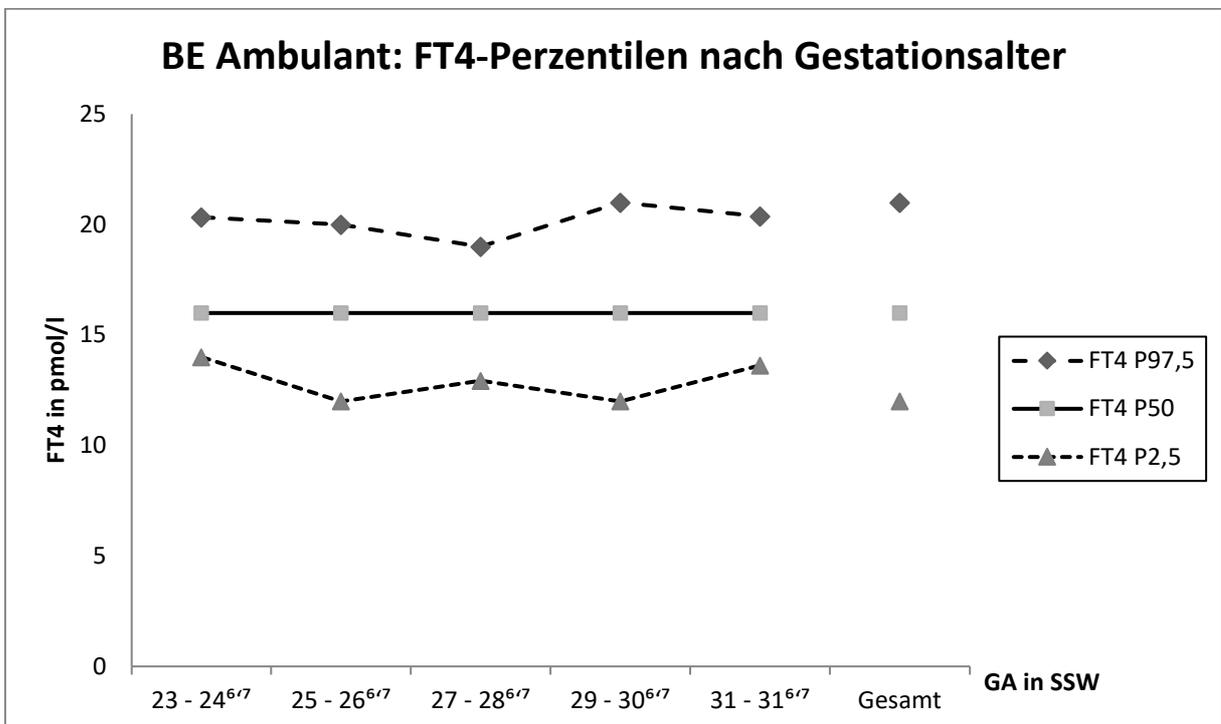


Abbildung 6: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE AMB in Abhängigkeit vom Gestationsalter  
 - Legende: FT4 = freies Thyroxin, BE = Blutentnahme, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Verteilung der Therapieformen

Tabelle 4: Verteilung der Therapieformen bezogen auf Gestationsalter bei Geburt

Therapie	Gesamt	Gruppen gestaffelt nach Gestationsalter (SSW)				
		23-24 <sup>6/7</sup>	25-26 <sup>6/7</sup>	27-28 <sup>6/7</sup>	29-30 <sup>6/7</sup>	31-31 <sup>6/7</sup>
<b>Anzahl</b>	822	80 (9,7)	134 (16,3)	170 (20,7)	241 (29,3)	197 (24,0)
<b>Iodid + LT4</b>	13 (1,6)	1 (1,2)	4 (3,0)	3 (1,8)	5 (2,1)	0
<b>LT4</b>	27 (3,3)	6 (7,5)	14 (10,5)	3 (1,8)	2 (0,8)	2 (1,0)
<b>Iodid</b>	101 (12,3)	9 (11,3)	18 (13,4)	30 (17,6)	30 (12,5)	14 (7,1)
<b>Keine</b>	681 (82,8)	64 (80,0)	98 (73,1)	134 (78,8)	204 (84,6)	181 (91,9)

- Legende: SSW = Schwangerschaftswochen, LT4 = Levothyroxin

- Angabe in Anzahl (Prozent), Zeile Anzahl und Spalte Gesamt jeweils anteilig von 822, sonstige Spalten abhängig von Anzahl Kinder für entsprechendes Gestationsalter

Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum erhielten 681 (82,8%) von 822 Kindern keine Therapie, die übrigen 151 (17,2%) schlüsseln sich folgendermaßen auf: 13 (1,6%) erhielten sowohl eine Therapie mit Iodid als auch mit L-Thyroxin, wobei in allen bis auf einem Fall die zeitliche Abfolge Iodid und dann L-Thyroxin war, bei 27 (3,3%) Neonaten erfolgte eine Therapie mit L-Thyroxin, 101 (12,3%) Kinder wurden ausschließlich mit Iodid behandelt. Mit steigendem Gestationsalter war eine Abnahme der Therapiefrequenz für alle Therapieformen zu verzeichnen, eine diesbezügliche Abweichung zeigte sich lediglich in der Gruppe 23-24 <sup>6/7</sup>, was unter anderem auf den hohen Anteil verstorbener Patienten zurückzuführen sein könnte. Demnach gab es in der Altersgruppe 25-26 <sup>6/7</sup> Schwangerschaftswochen die anteilmäßig meisten Kinder mit Iodid/LT4 (3,0%) beziehungsweise ausschließlicher LT4 Therapie (10,5%). Der entsprechend größte Anteil von Kindern mit reiner Iodid-Substitution ist hingegen in der Gruppe 27-28 <sup>6/7</sup> zu verzeichnen. Die tabellarische Verteilung der Therapieformen im Detail sind Tabelle 4 zu entnehmen, bezüglich einer graphischen Darstellung in Abhängigkeit vom Gestationsalter sei auf Abbildung 7 verwiesen.

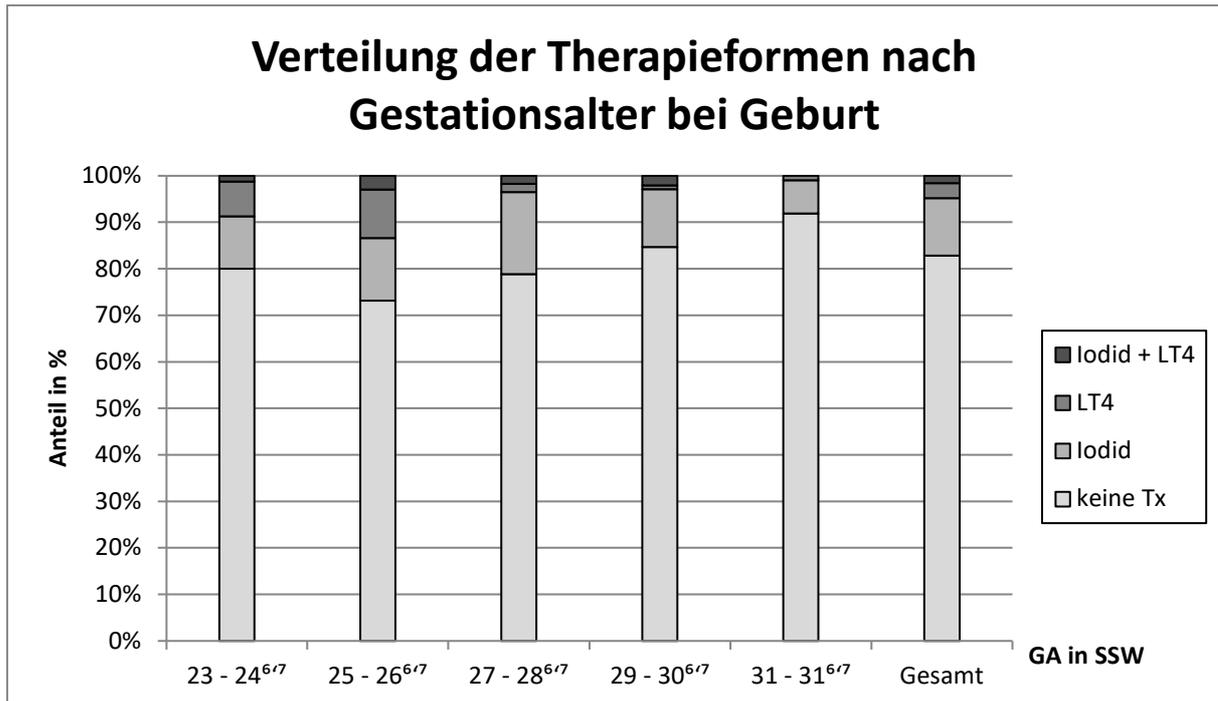


Abbildung 7: Verteilung der Therapieformen in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt  
 - Legende: LT4 = Levothyroxin, Tx = Therapie, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, P = Perzentile

### 3.3.2 Therapieverlauf

Zur Veranschaulichung des stationären Diagnostik- und Therapieverlaufs aller Patienten wurde eine tabellarische Auflistung der Blutentnahmezeitpunkte und sich anschließender therapeutischer Schritte in Tabelle 5 erstellt. Für jeden Messzeitpunkt werden neben der Gesamtanzahl der erfolgten bzw. nicht erfolgten Messungen auch die Anzahl ausgelassener Messungen der Einzelparameter TSH / FT4, deren medianer Wert in mU/l bzw. pmol/l und der mediane Lebensstag zum Zeitpunkt der Messung aufgeführt. Im jeweiligen Therapieabschnitt wird, für LT4 und Iodid getrennt, die Anzahl der Kinder mit neu aufgenommener Therapie (<) und Therapieende (>) genannt, anteilig vom danach verbleibenden Therapiekollektiv, zeigen die übrigen Abschnitte eine Beibehaltung (=), Steigerung (↑) oder Reduktion (↓) der Dosis bis zum folgenden Messzeitpunkt an.

Tabelle 5: Therapieverlauf stationär

<b>BE 1</b>	Anzahl 714 (86,9)		Lebenstag 14 (4-35)			TSH (mU/l) / - 24 3,83 (0,05-132,66)			FT4 (pmol/l) / - 9 16 (4-30)		Keine BE 108 (13,1)
<b>Ther.</b>	< LT4 20	LT4 = 12	LT4 ↑ 8	LT4 ↓ 0	LT4 > 0	< Iodid 75	Iodid = 73	Iodid ↑ 1	Iodid ↓ 1	Iodid > 0	Keine Therapie 727
<b>BE 2</b>	Anzahl 260 (31,6)		Lebenstag 30 (11-128)			TSH (mU/l) / - 6 4,49 (0,02-179,47)			FT4 (pmol/l) / - 7 15 (6-28)		Keine BE 562 (68,4)
<b>Ther.</b>	< LT4 10	LT4 = 23	LT4 ↑ 7	LT4 ↓ 0	LT4 > 0	< Iodid 13	Iodid = 76	Iodid ↑ 2	Iodid ↓ 0	Iodid > 10	Keine Therapie 714
<b>BE 3</b>	Anzahl 94 (11,4)		Lebenstag 46 (21-126)			TSH (mU/l) / - 2 5,71 (0,31-204,99)			FT4 (pmol/l) / - 3 16 (5-36)		Keine BE 728 (88,6)
<b>Ther.</b>	< LT4 1	LT4 = 18	LT4 ↑ 13	LT4 ↓ 0	LT4 > 0	< Iodid 2	Iodid = 77	Iodid ↑ 2	Iodid ↓ 0	Iodid > 1	Keine Therapie 712
<b>BE 4</b>	Anzahl 46 (5,6)		Lebenstag 62,5 (28-105)*			TSH (mU/l) / - 1 6,18 (0,28-392,2)			FT4 (pmol/l) / - 1 16 (7-25)*		Keine BE 776 (94,4)
<b>Ther.</b>	< LT4 2	LT4 = 19	LT4 ↑ 12	LT4 ↓ 1	LT4 > 1	< Iodid 0	Iodid = 75	Iodid ↑ 1	Iodid ↓ 0	Iodid > 3	Keine Therapie 714
<b>BE 5</b>	Anzahl 29 (3,6)		Lebenstag 81 (48-133)*			TSH (mU/l) 4,32 (0,1-144,18)			FT4 (pmol/l) 17 (11-25)*		Keine BE 793 (96,5)
<b>Ther.</b>	< LT4 0	LT4 = 20	LT4 ↑ 8	LT4 ↓ 2	LT4 > 2	< Iodid 0	Iodid = 75	Iodid ↑ 0	Iodid ↓ 0	Iodid > 1	Keine Therapie 717
<b>BE 6</b>	Anzahl 16 (1,9)		Lebenstag 85 (62-145)*			TSH (mU/l) 4,94 (1,93-35,71)			FT4 (pmol/l) / - 1 16,5 (12-25)*		Keine BE 806 (98,1)
<b>Ther.</b>	< LT4 0	LT4 = 21	LT4 ↑ 7	LT4 ↓ 2	LT4 > 0	< Iodid 1	Iodid = 76	Iodid ↑ 0	Iodid ↓ 0	Iodid > 0	Keine Therapie 716
<b>BE 7</b>	Anzahl 8 (1,0)		Lebenstag 141,5 (102-178)*			TSH (mU/l) 4,09 (0,97-5,87)*			FT4 (pmol/l) 20,5 (15-28)*		Keine BE 814 (99,0)
<b>Ther.</b>	< LT4 0	LT4 = 26	LT4 ↑ 3	LT4 ↓ 1	LT4 > 0	< Iodid 0	Iodid = 76	Iodid ↑ 0	Iodid ↓ 0	Iodid > 0	Keine Therapie 716
<b>BE ENT</b>	Anzahl 500 (60,8)		Lebenstag 53,5 (10-198)			TSH (mU/l) 3,66 (0,24-12,71)			FT4 (pmol/l) 17 (1-38)		Keine BE 322 (39,2)
<b>Ther.</b>	< LT4 4	LT4 = 24	LT4 ↑ 9	LT4 ↓ 1	LT4 > 0	< Iodid 11	Iodid = 82	Iodid ↑ 5	Iodid ↓ 0	Iodid > 0	Keine Therapie 701
<b>BE AMB</b>	Anzahl 490 (59,6)		Lebenstag 188 (127-329)			TSH (mU/l) / - 4 2,81 (0,01-18,37)			FT4 (pmol/l) 16 (10-46)		Keine BE 332 (40,4)

- Legende: BE = Blutentnahme, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, LT4 = Levothyroxin
- Legende Therapie: > beendet, < neu begonnen, Gesamt: > + < hiervon: = Dosis beibehalten, ↑ Dosissteigerung, ↓ Dosisreduktion
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent) sowie bei überwiegend nicht normal verteilten Daten Angabe als Mittelwert (Spannweite), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch \*, bei fehlendem Einzelwert trotz stattgefundener Messung Kennzeichnung durch / -(x)
- Nicht aufgeführt: 3 Kinder mit Iodidtherapie vor BE 1 sowie 4 Kinder mit Therapie trotz fehlender BE

Erwartungsgemäß erfolgten mit 714 (86,9%), die meisten Messungen zum Zeitpunkt der initialen Blutentnahme (BE 1) am Lebenstag 14 (4-35), hiervon 24 FT4 bzw. 9 TSH Einzelmessungen ohne Bestimmung des jeweiligen anderen Parameters. Mit steigendem Messzeitpunkt bis hin zu BE 7 zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Messfrequenz auf 8 (1%) und ein maximales Lebensalter von 141,5 (102-178) Tagen. Die Blutentnahmen zum Zeitpunkt der Entlassung und ambulanten Wiedervorstellung bewegten sich mit 500 (60,8%) bzw. 490 (59,6%) in einer vergleichbaren Größenordnung. Aufgrund der hier nicht durchgeführten Staffelung nach Gestationsalter, bestand das Lebensalter betreffend jeweils eine weite Altersrange bei einem medianen Lebenstag von 53,5 (10-198) bzw. 188 (127-329) Tagen. Ausgehend von einem medianen TSH-Wert von 3,83 (0,05-132,66) mU/l stieg dieser bis zu einem Peak von 6,18 (0,28-392,2) zum Messzeitpunkt BE 4 und fiel über 3,66 (0,24-12,71) bei Entlassung schließlich auf 2,81 (0,01-18,37) mU/l zur ambulanten Blutentnahme ab. Bezüglich der FT4-Werte waren keine derart ausgeprägten Schwankungen zu beobachten, so lagen diese, abgesehen von einem höchsten Median von 20,5 (15-28) pmol/l zum Zeitpunkt BE 7, stets zwischen 15 (2-28) pmol/l (BE 2) und 17 pmol/l (BE 5, BE ENT).

### **3.3.2.1 Besondere Verläufe**

Den höchsten TSH Wert von 392,2 mU/l wies eine Patientin aus 25<sup>6/7</sup> Schwangerschaftswochen am 72. Lebenstag (BE 4) auf, nachdem sie am 52. Lebenstag im zweiten Neugeborenenenscreening (Ergebniseingang) erstmals ein pathologisch gesteigertes TSH von 10,6 mU/l gezeigt hatte. Die am 63. Lebenstag mit 10,1 µg/kg/d begonnene LT4-Dosierung war kurz vor o.g. TSH Peak auf maximal 35,5 µg/kg/d gesteigert worden, hierunter kam es ab Lebenstag 85 (BE 6) mit 14 pmol/l FT4 erstmals zu einer Überschreitung des in Kapitel 2.1.1. postulierten Grenzwertes von 13 pmol/l, gefolgt von einer Zunahme auf 30 bzw. 34 pmol/l zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. ambulanten Wiedervorstellung. Die minimale TSH-Suppression von 0,03 mU/l trat ebenfalls bei BE AMB auf. Die zweithöchsten TSH-Werte von maximal 179,47 mU/l wies die Zwillingsschwester o.g. Patientin auf, allerdings war diese bereits im Rahmen des ersten Screenings mit einem TSH von 22,5 mU/l beziehungsweise von 132,66 mU/l in Kombination mit einem FT4 von 6 pmol/l in der daraufhin veranlassten Kontroll-Blutentnahme aufgefallen. Im Rahmen von BE ENT wiesen 14 Patienten ein TSH von über 10 mU/l (10,01-12,71 mU/l) auf, jedoch kam es in keinem Fall zu einer zeitglei-

chen FT4 Unterschreitung (13-18 pmol/l) und lediglich in einem Fall unter L-Thyroxin Therapie zu einer Überschreitung der Obergrenze von 20 pmol/l (gemäß Kapitel 3.6). Von 6 Patienten mit den höchsten TSH Werten von 10,07-18,37 mU/l im Rahmen der ambulanten Blutentnahme rangierten die korrespondierenden FT4 Werte zwischen 13 und 19 pmol/l, unter diesen erhielt keiner eine Therapie mit L-Thyroxin.

Abgesehen vom geringsten FT4 Wert im Rahmen der ersten Blutentnahme von 4 pmol/l, welche ebenfalls in oben genanntem Zwillingsspaar aufgetreten war, wiesen zu meist Kinder der unteren Schwangerschaftswochen (23<sup>0/7</sup>-24<sup>6/7</sup>) die tiefsten FT4 Werte auf. Das geringste FT4 von 1 pmol/l im Rahmen der Entlass-Blutentnahme eines Patienten aus 30<sup>3/7</sup> Schwangerschaftswochen bei einem gleichzeitig gemessenen TSH von 5,17 mU/l, zog die Initiierung einer L-Thyroxin Therapie nach sich, Folgedaten einer ambulanten Vorstellung lagen nicht vor. Das höchste Entlass-FT4 von 38 pmol/l ohne vorherige LT4 Gabe war zum Zeitpunkt BE AMB unter 20 pmol/l abgefallen. Unter weiteren 10 Patienten mit den höchsten FT4-Werten von 22-46 pmol/l im Rahmen der ambulanten Wiedervorstellung, erhielten lediglich 3 eine LT4-Therapie, hiervon zeigten 2 die tiefsten, supprimierten TSH Werte von 0,01 bzw. 0,03 mU/l. Die beiden Patienten mit den höchsten FT4 Werten von 39 bzw. 46 pmol/l hatten im Rahmen der Entlass-Messung noch normwertige FT4- und TSH-Werte gezeigt, bis dato keine LT4-Therapie erhalten und wiesen auch im Rahmen der ambulanten Messung keine pathologischen TSH Werte auf.

### **3.3.2.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns**

Therapiebeginn war für die meisten Patienten der Zeitraum nach der ersten Blutentnahme, so wurde bei 20 Patienten eine LT4- und bei 75 eine Iodid-Substitution initiiert. Während im weiteren Verlauf zwischen BE 4 und BE 6 lediglich 3 L-Thyroxin-Gaben ausgesetzt wurden, erfolgte bei 15 Patienten mit Iodid-Gabe ein zeitnaher Therapiestopp, 10 davon bereits nach BE 2. Anpassungen der Iodid-Dosis kamen nur selten vor, im Gegensatz hierzu konnten regelmäßige Steigerungen der LT4-Dosis beobachtet werden. Der Zeitraum mit den jeweils am meisten, zeitgleich therapierten Patienten war mit 34 LT4- und 87 Iodid-Gaben der Zeitabschnitt zwischen BE ENT und der eigentlichen Entlassung.

### 3.4 Diagnosezeitpunkt

Tabelle 6: Erstes TSH &gt; 10 / FT4 &lt; 13 in Bezug zu entsprechender Blutentnahme

		Diagnosezeitpunkt				
		Gesamt	BE 1	BE KTR	BE ENT	BE AMB
TSH > 10	Anzahl	81	58 (71,6)	12 (14,8)	8 (9,9)	3 (3,7)
	DZ – LT4°	3 / 13 / 8	0 / 12 / 7	2 / 0 / 1	1 / 1 / 0	0 / 0 / 0
	Lebenstag	14 (4-199)	13 (17-21)	49,5 (14-105)*	60,5 (31-123)*	187 (164-199)*
	PMA (w)	31 <sup>0/7</sup> (26 <sup>0/7</sup> -56 <sup>4/7</sup> )	29 <sup>4/7*</sup> (26 <sup>0/7</sup> -33 <sup>6/7</sup> )	35 <sup>1/7*</sup> (27 <sup>6/7</sup> -40 <sup>4/7</sup> )	37 <sup>0/7*</sup> (26 <sup>0/7</sup> -42 <sup>9/7</sup> )	55 <sup>1/7*</sup> (52 <sup>6/7</sup> -56 <sup>4/7</sup> )
	TSH (mU/l)	12,18 (10,02-204,99)	12,46 (10,02-132,66)	13,44 (10,16-204,99)	10,86* (10,04-12,71)	10,16* (10,07-11,61)
FT4 < 13	Anzahl	163	134 (82,2)	13 (8,0)	6 (3,7)	10 (6,1)
	DZ – LT4°	0 / 18 / 8	0 / 17 / 7	0 / 1 / 1	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0
	Lebenstag	14 (4-249)	13 (4-31)	24 (8-105)	35 (26-95)	191,5 (156-249)*
	PMA (w)	28 <sup>6/7</sup> (24 <sup>5/7</sup> -64 <sup>1/7</sup> )	28 <sup>1/7</sup> (24 <sup>5/7</sup> -34 <sup>2/7</sup> )	32 <sup>1/7*</sup> (24 <sup>6/7</sup> -41 <sup>2/7</sup> )	36 <sup>0/7*</sup> (27 <sup>2/7</sup> -39 <sup>6/7</sup> )	57 <sup>4/7*</sup> (52 <sup>4/7</sup> -64 <sup>1/7</sup> )
	FT4 (pmol/l)	11 (4-13)	11 (4-12)	11 (8-13)*	11,5 (9-12)*	12 (10-12)

- Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, BE 1 = erste Blutentnahme nach Geburt, BE KTR = alle Messzeitpunkte zwischen BE 1 und BE ENT, BE ENT = Blutentnahme bis maximal 14 d vor Geburt, BE AMB = ambulante Blutentnahme im Alter von korrigiert 4 Monaten, DZ = Diagnosezeitpunkt, PMA = postmenstruelles Alter
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), weitere Spalten anteilig von Spalte Gesamt
- Bei überwiegend nicht normal verteilten Daten zur besseren Vergleichbarkeit Angabe als Median (Min-Max), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch\*
- Bei Patienten mit TSH > 10 bzw. FT4 < 13 mit L-Thyroxin Gabe°: DZ – LT4 (zeitlicher Bezug zwischen Diagnosezeitpunkt und Start LT4 Therapie): vor entsprechender BE / direkt nach entsprechender BE / nach späterer BE
- BE KTR umfasst alle Blutentnahmen zwischen BE1 und BE ENT
- Kinder mit kombinierter Iodid/LT4 Gabe nicht ausgenommen

Unter Annahme willkürlich festgelegter Diagnosekriterien einer Schilddrüsenunterfunktion entsprechend der ersten Überschreitung eines TSH-Wertes von 10 mU/l bzw. ersten Unterschreitung eines FT4-Wertes von 13 pmol/l in Abhängigkeit verschiedener Diagnosezeitpunkte, ergeben sich die in Abbildung 9 bzw. 10 dargestellten Verteilungen. Hierbei umfasst der Zeitpunkt der Kontroll-Blutentnahme (BE KTR) alle Messzeitpunkte zwischen der ersten (BE 1) und Entlass-Blutentnahme (BE ENT). Es konnten insgesamt 81 (TSH > 10 mU/l) Über- bzw. 163 (FT4 < 13 pmol/l) Unterschreitungen festgestellt werden, hiervon jeweils 58 (71,6%) bzw. 134 (82,2%) zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme, 12 (14,8%) bzw. 13 (8,0%) zum Zeitpunkt der Kontroll-Blutentnahme, 8 (9,9%) bzw. 6 (3,7%) im Rahmen der Entlass-Blutentnahme und 3 (3,7%) bzw. 10 (6,1%) bei einer ambulanten Vorstellung.

Eine TSH-Überschreitung wurde über alle Messzeitpunkte im Median am 14 (4-199) Lebenstag in einem PMA von 31<sup>0/7</sup> (26<sup>0/7</sup>- 56<sup>4/7</sup>) mit TSH-Werten von 12,18 (10,02-204,99) mU/l detektiert. Die größten, medianen Abweichungen vom Cut-Off

ereigneten sich in absteigender Reihenfolge zum Entnahmezeitpunkt BE KTR und BE 1 mit 13,44 (10,16-204,99) bzw. 12,46 (10,02-132,66) mU/l, wohingegen dieser zum Entlasszeitpunkt (BE ENT) und zur ambulanten Kontrolle (BE AMB) im Median nur knapp überschritten wurde. Von insgesamt 40 Patienten mit alleiniger LT4-Therapie zeigten 21 TSH Werte größer 10 mU/l (abzüglich 3 mit bereits zuvor erfolgtem Therapiestart), wobei 19 zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (BE 1), drei im Rahmen der Kontroll- (BE KTR) und zwei bei der Entlass-Blutentnahme (BE ENT) auffielen.

Im Median traten FT4-Unterschreitung ebenfalls am häufigsten an Lebenstag 14 (4-249) im postmenstruellen Alter von 28<sup>6/7</sup> (24<sup>5/7</sup> - 64<sup>1/7</sup>) mit Werten von 11 (4-13) pmol/l auf. Zu späteren Messzeitpunkten ist tendenziell eine geringfügigere Abweichung vom Grenzwert festzustellen mit 11 (4-12) pmol/l zum Zeitpunkt BE 1 bis 12 (10-12) pmol/l im Rahmen der ambulanten Blutentnahme. Unter Anwendung dieser Detektionsschwelle hätten 26 von 40 Patienten mit tatsächlich erfolgter LT4-Therapie entdeckt werden können, hiervon 24 zu Zeitpunkt BE 1 und 2 im Rahmen der Kontroll-Blutentnahmen. Die Detailwerte der beiden Analysen sind Tabelle 6, die Diagnosezeitpunkte LT4-behandelter Kinder nach der oben aufgeführten Diagnosekriterien Abbildung 8 zu entnehmen. Durch eine kombinierte Anwendung der Diagnosekriterien hätten lediglich 15 mit LT4 behandelte Kinder erkannt werden können, 5 wurden weder durch das TSH noch das FT4 Kriterium entdeckt.

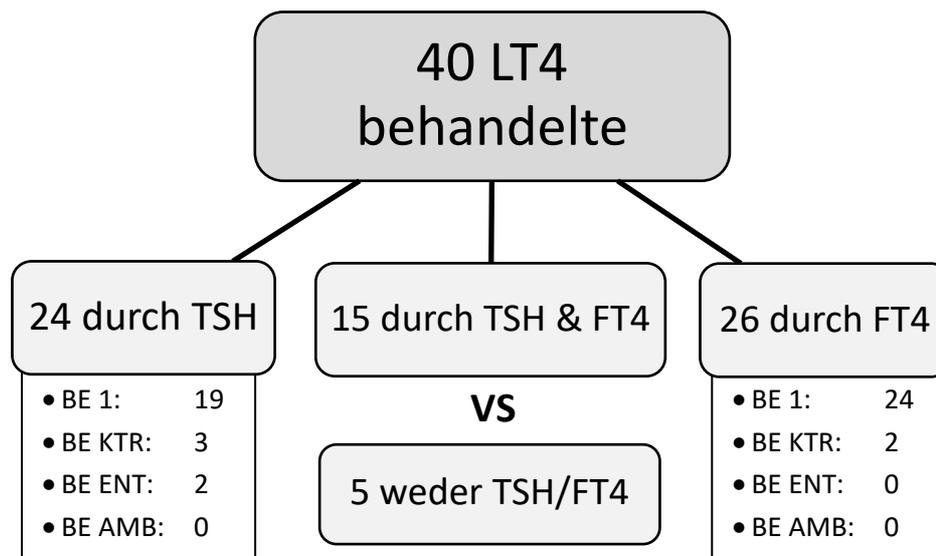


Abbildung 8: Diagnosezeitpunkte LT4-behandelter Kinder nach TSH/FT4 Diagnosekriterien  
 - Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, BE 1 = erste Blutentnahme nach Geburt, BE KTR = alle Messzeitpunkte zwischen BE 1 und BE ENT, BE ENT = Blutentnahme bis maximal 14 d vor Geburt, BE AMB = ambulante Blutentnahme im Alter von korrigiert 4 Monaten

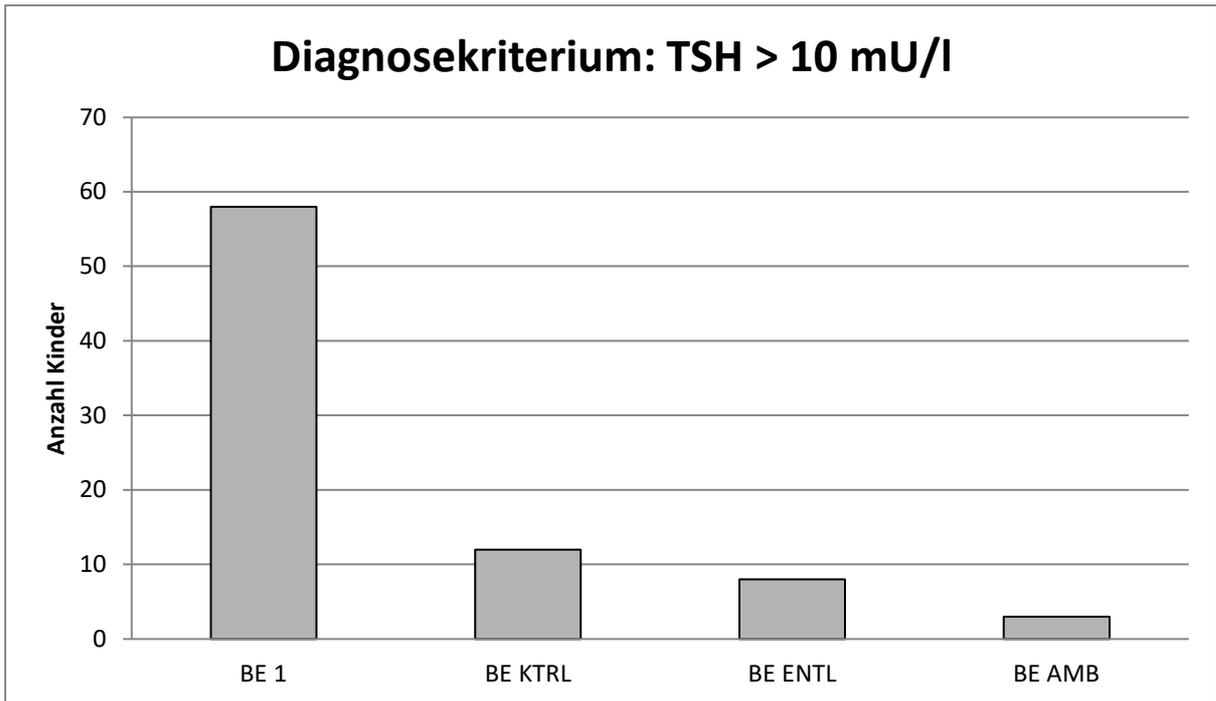


Abbildung 9: Erster Zeitpunkt TSH > 10 mU/l als Diagnosekriterium Schilddrüsenunterfunktion  
 - Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE 1 = erste Blutentnahme nach Geburt, BE KTR = alle Messzeitpunkte zwischen BE 1 und BE ENT, BE ENT = Blutentnahme bis maximal 14 d vor Geburt, BE AMB = ambulante Blutentnahme im Alter von korrigiert 4 Monaten

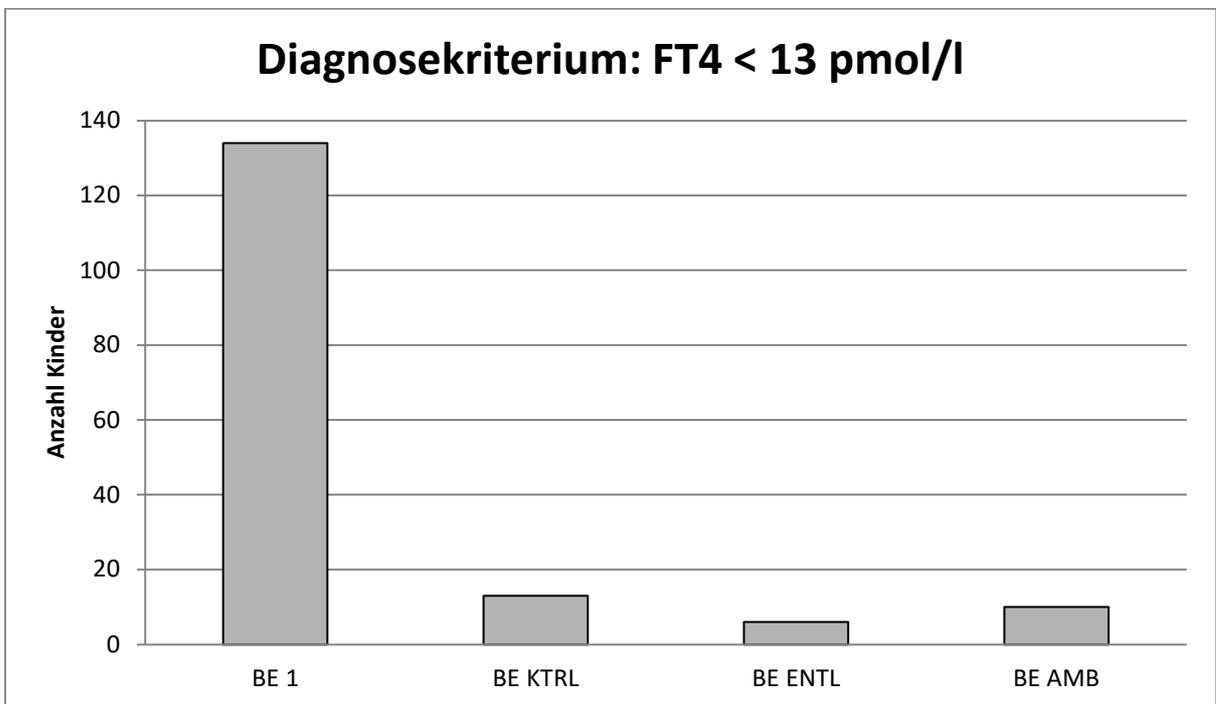


Abbildung 10: Erster Zeitpunkt FT4 < 13 pmol/l als Diagnosekriterium Schilddrüsenunterfunktion  
 - Legende: FT4 = freies Thyroxin, BE 1 = erste Blutentnahme nach Geburt, BE KTR = alle Messzeitpunkte zwischen BE 1 und BE ENT, BE ENT = Blutentnahme bis maximal 14 d vor Geburt, BE AMB = ambulante Blutentnahme im Alter von korrigiert 4 Monaten

### 3.5 Zeitpunkt Normalisierung unter Therapie

Tabelle 7: LT4-Dosis zum sowie Dauer zwischen Therapiebeginn und Normalisierung

		Zeitpunkt Normalisierung	
		Zeitnah	Verzögert
LT4	Anzahl	9	14
	Dauer (d)	8 (6-15)*	39,5 (8-89)*
	p-Wert	<0,001*	
	Dos. (µg/kg/d)	7,25 (3,73 – 15,79)*	5,99 (3,02-23,35)
	p-Wert	0,469	

- Legende: LT4 = Levothyroxin, Dos. = Dosis, p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeit
- Bei teilweise nicht normal verteilten Daten Angabe als Median (Min-Max), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch\*
- Zeitnah Definition: Normalisierung ( $FT4 \geq 13$  oder  $TSH \leq 10$ ) im Rahmen nächster Blutentnahme
- Verzögert Definition: Normalisierung ( $FT4 \geq 13$  oder  $TSH \leq 10$ ) im Rahmen späterer Blutentnahme
- Ausgeschlossen: 5 Patienten ohne  $FT4 < 13$  oder  $TSH > 10$  vor Therapiebeginn, 4 Patienten mit großem Messabstand (Normalisierung erst bei BE AMB festgestellt), 4 Patienten ohne weitere Messung aufgrund Versterben, 2 Patienten ohne festgehaltene Normalisierung und 2 Patienten mit nur zwischenzeitlicher Normalisierung
- Zum Gruppenvergleich Mann-Whitney-U bei teilweise nicht normal verteilten Daten, sowie T-Test bei normal verteilten Daten, letzteres gekennzeichnet durch \*

Hinsichtlich einer Normalisierung, der in Abschnitt 3.4 genannten, hypothetischen Parameter einer Schilddrüsenunterfunktion ( $FT4 < 13$  oder  $TSH > 10$ ) unter L-Thyroxin Therapie, wurden zunächst willkürlich die zwei Normalisierungszeitpunkte ‚zeitnah‘ und ‚verzögert‘ definiert, wobei ersterer einer Rückkehr in den o.g. Normalbereich ( $FT4 \geq 13$  oder  $TSH \leq 10$ ) zur nächsten, letzterer zu einer späteren Blutentnahme entspricht. Zusätzlich ausgeschlossen wurden 5 Patienten, ohne eine Unter- bzw. Überschreitung der Grenzwerte ( $FT4 < 13$  oder  $TSH > 10$ ) vor Therapiestart, 4 weitere Kinder mit großen Messabständen, 4 Patienten ohne zusätzliche Messungen aufgrund von Versterben und jeweils 2 Frühgeborene ohne bzw. mit nur zwischenzeitlicher Normalisierung o.g. Werte. Somit waren von 40 Patienten mit LT4-Therapie nach Anwendung aufgeführter Kriterien noch 9 zeitnahe und 14 verzögerte Normalisierungen vorliegend. Während sich die mediane Dosis von 7,25 (3,73-15,79) µg/kg/d für eine zeitnahe Normalisierung im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant ( $p = 0,469$ ) von einer verzögerten mit 5,99 (3,02-23,35) µg/kg/d unterschied, zeigte sich im t-Test für die Dauer zwischen Therapiebeginn und Normalisierung ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ) zwischen den beiden Gruppen, wobei die mediane Dauer 8 (6-15) bzw. 39,5 (8-89) Tage betrug. Für Detailwerte siehe Tabelle 7, graphische Darstellungen der Dauer zwischen Therapiebeginn und Normalisierung sowie der LT4-Dosis zum Zeitpunkt der Normalisierung sind Abbildungen 11 und 12 zu entnehmen.

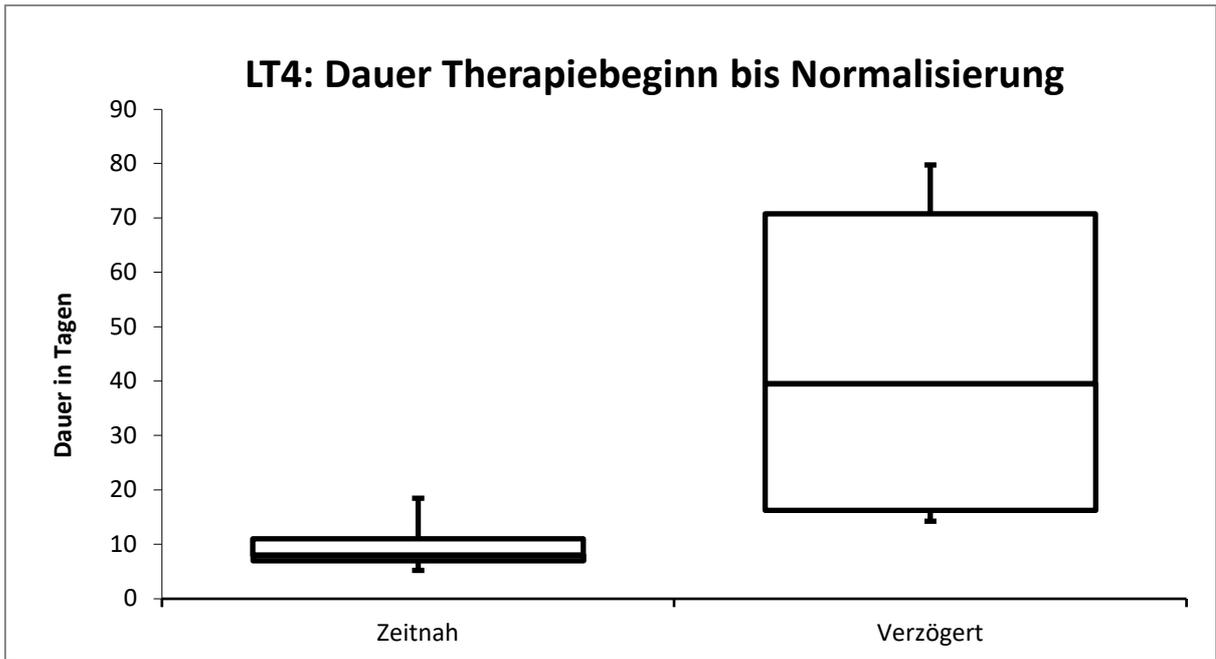


Abbildung 11: Dauer zwischen Therapiebeginn LT4 und Normalisierung ( $FT4 \geq 13$  und  $TSH \leq 10$ )  
 - Legende: LT4 = Levothyroxin, FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, Zeitnah = nächste Blutentnahme, Verzögert = spätere Blutentnahme

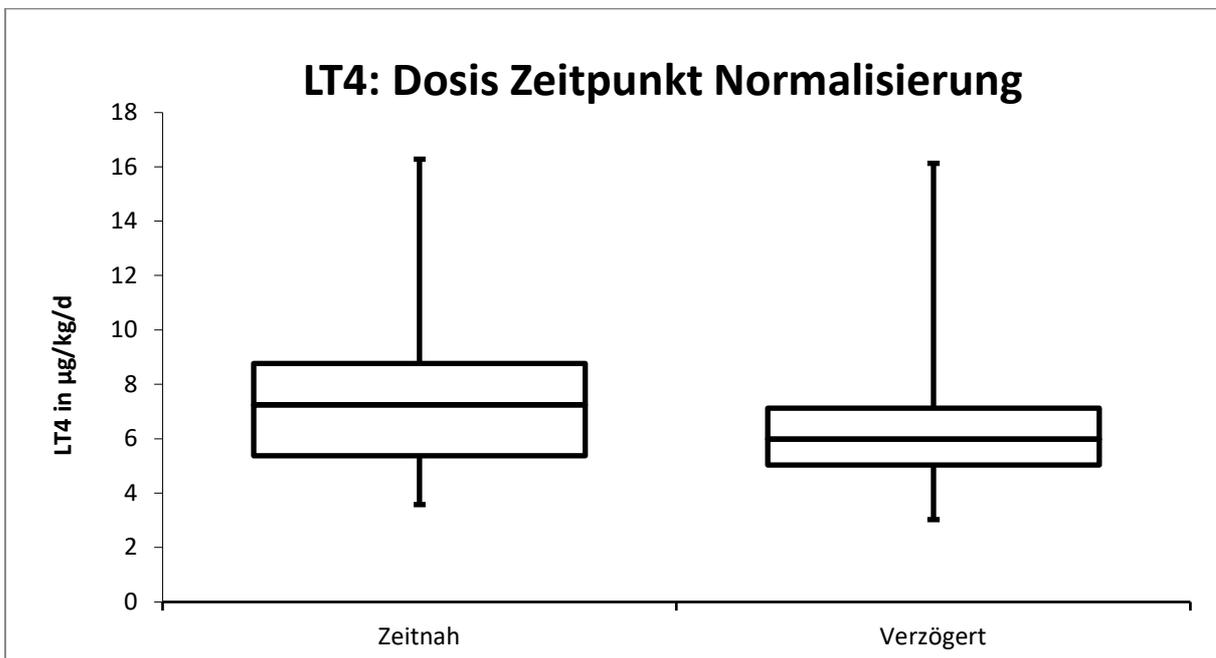


Abbildung 12: LT4-Dosis zum Zeitpunkt der Normalisierung ( $FT4 \geq 13$  und  $TSH \leq 10$ )  
 - Legende: LT4 = Levothyroxin, FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, Zeitnah = nächste Blutentnahme, Verzögert = spätere Blutentnahme

### 3.6 Überdosierung/Unterdosierung

Tabelle 8: Überdosierung/Unterdosierung LT4 Therapie

		Diagnosezeitpunkt								
		Gesamt	BE2	BE 3	BE 4	BE 5	BE 6	BE 7	BE ENT	BE AMB
Überdosierung	Anzahl	42	4 (9,5)	4 (9,5)	6 (14,3)	6 (14,3)	1 (2,4)	4 (9,5)	11 (26,2)	6 (14,3)
	LT (d)	85 (25-231)	31* (25-44)	48,5* (37-58)	62* (46-85)	88,5* (55-116)	118	125* (106-178)	88* (67-149)	202* (129-231)
	PMA (w)	41 <sup>0/7</sup> (28 <sup>4/7</sup> - 58 <sup>5/7</sup> )	33 <sup>2/7*</sup> (28 <sup>4/7</sup> - 35 <sup>6/7</sup> )	35 <sup>2/7*</sup> (33 <sup>0/7</sup> - 36 <sup>2/7</sup> )	35 <sup>3/7*</sup> (32 <sup>2/7</sup> - 39 <sup>2/7</sup> )	38 <sup>6/7*</sup> (33 <sup>5/7</sup> - 43 <sup>3/7</sup> )	41 <sup>4/7</sup>	43 <sup>1/7*</sup> (41 <sup>1/7</sup> - 52 <sup>4/7</sup> )	40 <sup>5/7*</sup> (36 <sup>1/7</sup> - 45 <sup>1/7</sup> )	57 <sup>1/7</sup> (48 <sup>6/7</sup> - 58 <sup>5/7</sup> )
	TSH (mU/l)	4,04 (0,01- 15,10)	2,61* (1,05- 5,51)	7,43* (3,54- 14,67)	5,52* (3,70- 12,89)	4,32* (0,10- 9,80)	15,10	3,15* (0,97- 5,87)	4,36 (1,74- 12,69)	1,59* (0,01- 3,89)
	FT4 (pmol/l)	22 (20-34)	24,5* (21-28)	22,5* (20-25)	22 (21-25)	22 (21-25)	22	23,25* (22-28)	21 (20-30)	26* (21-34)
	LT4 (µg/kg/d)	7,03 (1,52- 23,35)	5,89* (3,09- 24,09)	11,13* (2,63- 15,79)	11,36* (2,37- 19,74)	6,32* (3,66- 14,63)	6,2	11,19* (5,39- 23,35)	4,98 (2,92- 21,1)	6,52* (1,52- 17,96)
Unterdosierung	Anzahl	37	12 (32,4)	10 (27,1)	7 (18,9)	2 (5,4)	3 (8,1)	/	3 (8,1)	/
	LT (d)	46 (13-198)	24,5 (13-38)	38,5* (21-67)	73 (46-78)	71,5 (69-74)	118* (85-135)	/	118* (72-198)	/
	PMA (w)	34 <sup>0/7</sup> (27 <sup>0/7</sup> - 52 <sup>4/7</sup> )	28 <sup>1/7</sup> (27 <sup>0/7</sup> - 34 <sup>5/7</sup> )	31 <sup>0/7*</sup> (28 <sup>6/7</sup> - 35 <sup>3/7</sup> )	35 <sup>2/7*</sup> (34 <sup>1/7</sup> - 38 <sup>0/7</sup> )	35 <sup>6/7</sup> (35 <sup>2/7</sup> - 36 <sup>3/7</sup> )	41 <sup>4/7*</sup> (38 <sup>0/7</sup> - 43 <sup>4/7</sup> )	/	43 <sup>5/7*</sup> (40 <sup>5/7</sup> - 52 <sup>4/7</sup> )	/
	TSH (mU/l)	42,2 (0,31- 392,2)	11,3 (0,57- 179,47)	14,67 (0,31- 204,99)	8,44 (5,18- 392,2)	74,25 (4,32- 144,18)	15,1* (1,93- 35,71)	/	11,65* (5,24- 12,69)	/
	FT4 (pmol/l)	11 (1-24)	10,5* (1-16)	10 (5-20)	11 (7-19)	12 (11-13)	14* (12-22)	/	12* (11-24)	/
	LT4 (µg/kg/d)	7,14 (3,01- 35,71)	7,52* (3,01- 18,87)	8,12* (3,47- 19,51)	5,56 (3,23- 35,5)	19,36 (3,01- 35,71)	8,79* (6,2- 31,09)	/	6,36* (4,64- 9,80)	/

- Legende: LT4 = Levothyroxin, BE = Blutentnahmezeitpunkt, LT = Lebenstag, PMA = postmenstruelles Alter, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), weitere Spalten anteilig von Spalte Gesamt
- Bei überwiegend nicht normal verteilten Daten zur besseren Vergleichbarkeit Angabe als Median (Min-Max), normal verteilte Daten gekennzeichnet durch\*
- LT4 Überdosierung Definition: FT4  $\geq$  20 pmol/l
- LT4 Unterdosierung Definition: FT4 < 13 pmol/l und/oder TSH > 10 mU/l
- Kinder mit kombinierter Iodid/LT4 Gabe nicht ausgenommen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine FT4-Konzentration von größer-gleich 20 pmol/l willkürlich als Hinweis für eine potentielle Überdosierung von LT4 festgelegt und alle LT4-behandelten Kinder diesbezüglich untersucht. Insgesamt wurden auf diese Weise 42 Überschreitungen festgestellt, abgesehen von BE 6 entspricht dies bei jeder Entnahme mindestens 4 (9,3%) Abweichungen. Im Median betrug der festgehaltene FT4 Wert 22 (20-43) pmol/l, die absteigend größten Abweichungen mit 26 (21-34) bzw. 24,5 (21-28) bzw. 23,25 (22-28) pmol/l zu den Entnahmezeitpunkten BE AMB, BE 2, und BE 7. In Kongruenz hiermit lassen sich auch die aufsteigend geringsten TSH-Werte von 1,59

(0,01-3,89) bzw. 2,61 (1,05-5,51) bzw. 3,15 (0,97-5,87) mU/l festhalten. Bezüglich der LT4-Dosierung weisen die bei BE 2 und BE AMB aufgefallenen Patienten mit 6,52 (1,52-17,96) bzw. 5,89 (3,09-24,09) µg/kg/d eine, im Vergleich zum Gesamt-Median von 7,03 (1,52-23,35) µg/kg/d, unterdurchschnittliche Dosierung auf (selbiges gilt hingegen nicht für BE 7).

Für Unterdosierungen wurde (analog zu Kapitel 3.4) das willkürlich festgelegte Kriterium einer Unterschreitung von FT4 größer 13 pmol/l und/oder einer Überschreitung von TSH kleiner 10 mU/l angesetzt. Durch dieses Vorgehen wurden 37 Fälle einer LT4-Unterdosierung festgestellt, mit der höchsten Detektionsrate zum Zeitpunkt BE 2 und absteigender Tendenz hin zu späteren Blutentnahmezeitpunkten. Keine Unterdosierungen wurden hingegen für BE 7 sowie die ambulante Kontrolle festgehalten. Bei einem medianen Gesamt-FT4 von 11 (1-24) pmol/l wurden passend zu o.g. Trend zu frühen Zeitpunkten die geringsten FT4 Werte von 10,5 (1-16) bzw. 10 (5-20) pmol/l bei BE 2 bzw. BE 3 und späteren Kontrollen die höchsten Werte von 14 (12-22) bzw. 12 (11-24) pmol/l bei BE 6 bzw. BE ENT festgehalten. Bei einem medianen TSH-Gesamtwert von 42,2 (0,31-392,2) mU/l ist über die Einzelentnahmezeitpunkte keine klare Tendenz ersichtlich. Über alle Blutentnahmezeitpunkte beträgt die mediane LT4-Dosis ähnlich wie im Falle der Überdosierungen 7,14 (3,01-35,71) µg/kg/d mit einer maximalen Dosis von 19,36 (3,01-35,71) µg/kg/d zum Zeitpunkt BE 5, obschon das mediane Lebensalter mit 46 (13-198) Tagen bzw. einem PMA von 34<sup>0/7</sup> (27<sup>0/7</sup> - 52<sup>5/7</sup>) deutlich geringer ausfällt. Für Detailwerte siehe Tabelle 8, graphische Darstellungen der Anzahl von LT4-Über- bzw. Unterdosierungen zu verschiedenen Messzeitpunkten sind Abbildungen 13 und 14 zu entnehmen, eine Darstellung der LT4-Dosis sowie FT4-Werte zum Zeitpunkt der Über- bzw. Unterdosierung Abbildung 15 bzw. 16.

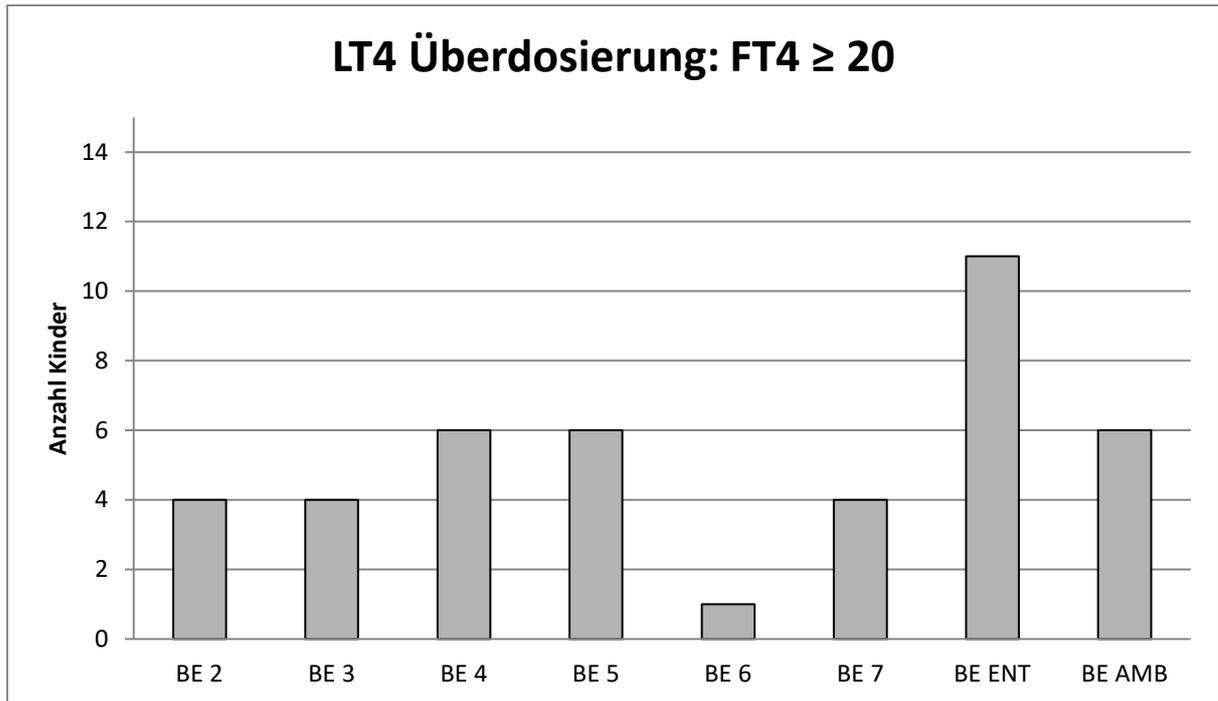


Abbildung 13: FT4  $\geq$  20 pmol/l als Kriterium für Überdosierung LT4-Therapie

- Legende: LT4 = Levothyroxin, FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE = Blutentnahme, ENT = Entlassung, AMB = Ambulant

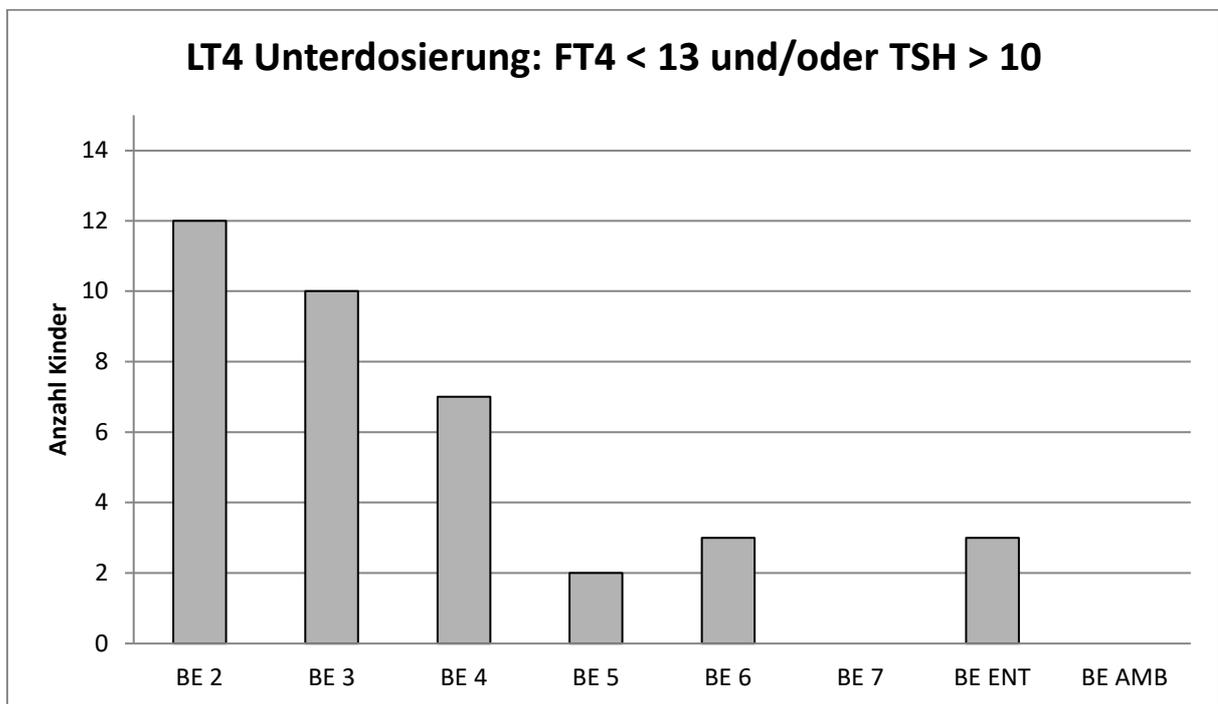


Abbildung 14: FT4 < 13 pmol/l und/oder TSH > 10 mU/l als Kriterium für Unterdosierung LT4

- Legende: LT4 = Levothyroxin, FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, BE = Blutentnahme, ENT = Entlassung, AMB = Ambulant

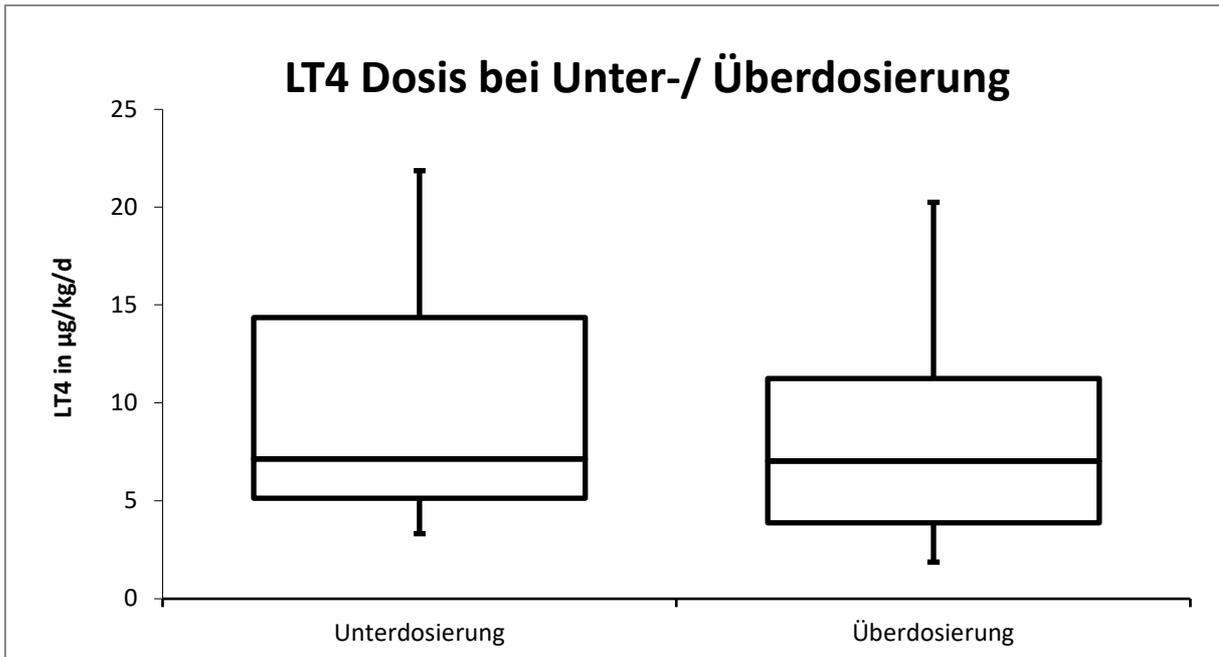


Abbildung 15: LT4 Dosierung bei Unterdosierung (FT4 < 13 und/oder TSH > 10) vs. Dosis bei Überdosierung (FT4 ≥ 20 pmol/l)

- Legende: LT4 = Levothyroxin, FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

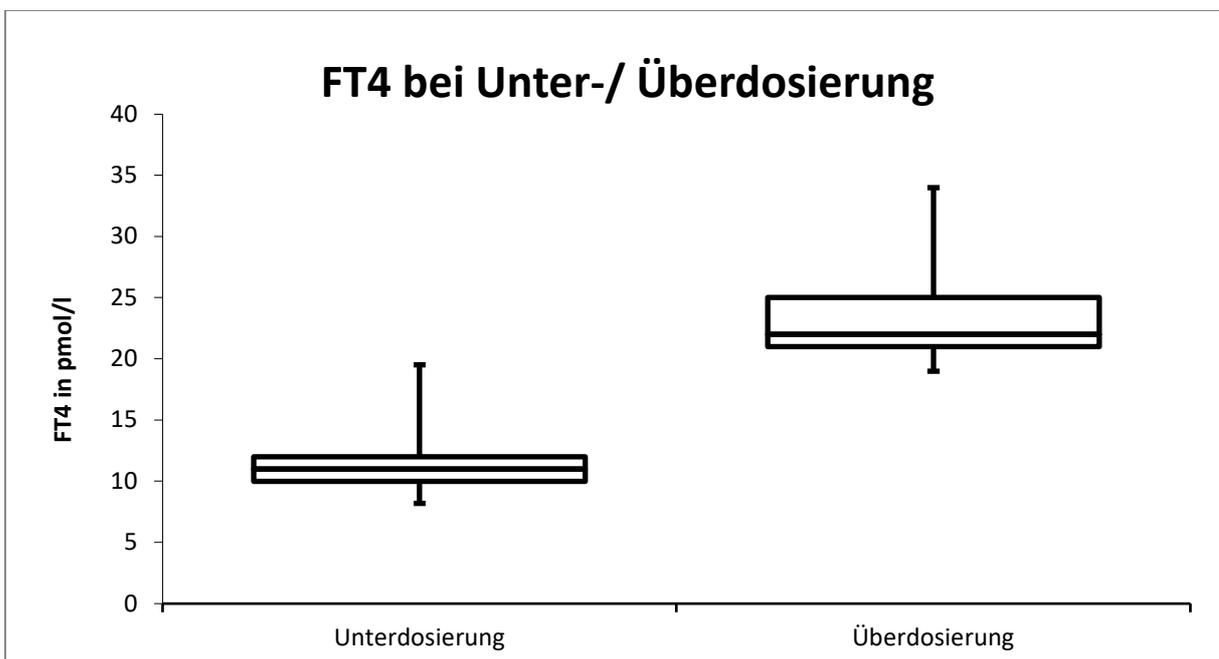


Abbildung 16: FT4 Werte bei Unterdosierung (FT4 < 13 und/oder TSH > 10) vs. FT4 Werte bei Überdosierung (FT4 ≥ 20 pmol/l)

- Legende: FT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

### 3.7 Einfluss von Dopamin

#### 3.7.1 Therapiegruppen getrennt

Tabelle 9: Höchste TSH / tiefste FT4 Konzentration bezogen auf Dopamin oder LT4 Therapie

		Therapie			
		L+	L-	D+	D-
Charakteristika	Anzahl	40 (4,9)	782 (95,1)	39 (4,7)	783 (95,3)
	GA (SSW)	26 <sup>0/7</sup> (23 <sup>4/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	29 <sup>4/7</sup> (23 <sup>0/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	25 <sup>2/7</sup> (23 <sup>0/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	29 <sup>4/7</sup> (23 <sup>1/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )
	Verstorben	5 (10)	45 (90)	19 (38)	31 (62)
↑ TSH	Anzahl	39	708	26	721
	TSH (mU/l)	11,56 (0,05-392,2)	4,71 (0,13-38,72)	6,29 (0,05-392,2)	4,82 (0,13-179,47)
	p-Wert	<0,001		0,016	
↓ FT4	Anzahl	39	708	25	722
	FT4 (pmol/l)	10 (1-18)	15 (4-22)	10 (1-18)	15 (4-22)
	p-Wert	<0,001		<0,001	

- Legende: ↑ = höchstes, ↓ = tiefstes, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, LT4 = Levothyroxin, L+ = LT4-Therapie, L- = keine LT4-Therapie, D+ = Dopamin-Therapie, D- = keine Dopamin-Therapie, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), Anzahl anteilig von Gesamtanzahl aller Patienten (822), Verstorbene anteilig von Gesamtzahl verstorbene Patienten (50)
- Bei überwiegend nicht normal verteilten Daten zur besseren Vergleichbarkeit Angabe als Median (Min-Max), zum Gruppenvergleich Mann-Whitney-U-Test

Insgesamt erhielten 40 (4,9%) von 822 Patienten eine Therapie mit L-Thyroxin (L+), deren medianes Gestationsalter mit 26<sup>0/7</sup> (23<sup>0/7</sup>- 31<sup>6/7</sup>) deutlich unter dem der Patienten ohne LT4 Therapie (L-) von 29<sup>4/7</sup> (23<sup>0/7</sup>- 31<sup>6/7</sup>) lag. Bezogen auf die Gruppengröße betrug die Sterblichkeitsrate der Therapiegruppe mehr das Zweifache der Gruppe ohne Therapie. Innerhalb der Gruppe mit LT4-Substitutionstherapie erfolgten jeweils 39 Messungen eines höchsten TSH- bzw. tiefsten FT4-Wertes, bei jeweils 708 von 782 Patienten ohne Therapie konnte ebenfalls mindestens ein TSH/FT4 Wert aufgezeichnet werden. Im direkten Gruppenvergleich des medianen TSH-Wertes von 11,56 (0,05-392,2) bei L+ bzw. 4,71 (0,31-38,72) mU/l bei L- zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ), selbiges gilt für den Vergleich der FT4 Werte von 10 (1-18) bzw. 15 (4-22) pmol/l. Bezüglich der Detailwerte sei auf Tabelle 9 verwiesen, eine graphische Darstellung des medianen TSH- bzw. FT4-Wertes der LT4-Gruppen ist Abbildung 17 und 18 zu entnehmen.

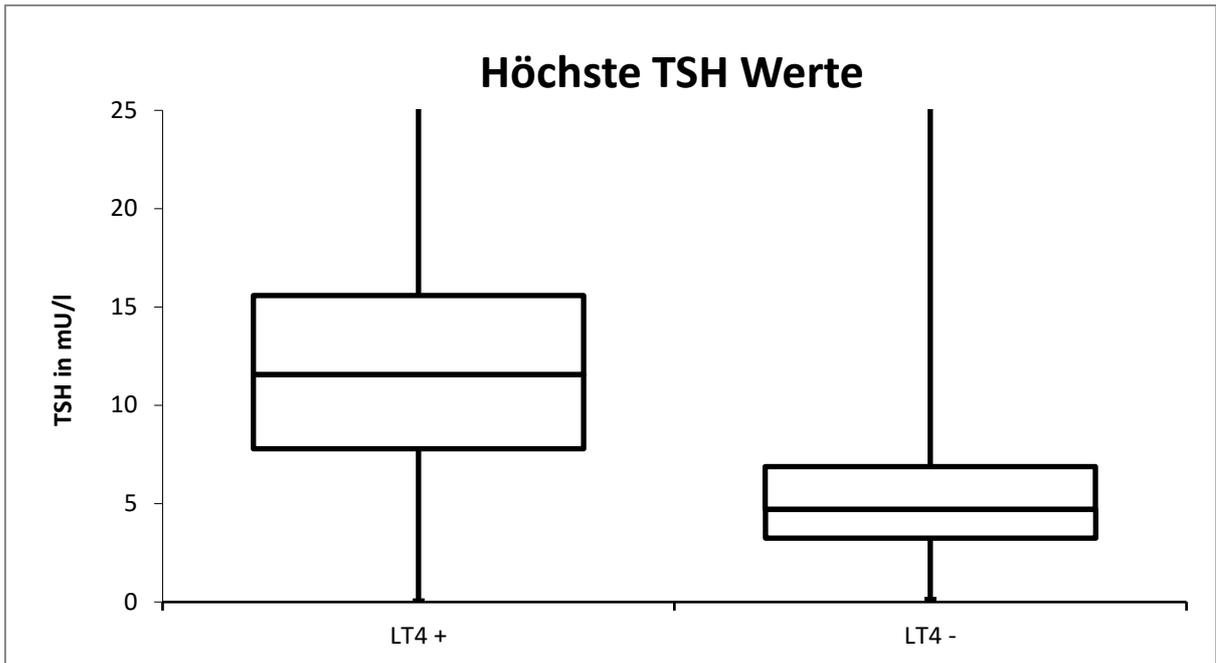


Abbildung 17: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von LT4+ / LT4- (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)

- Legende: LT4 = Levothyroxin, + = Therapie, - = keine Therapie, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

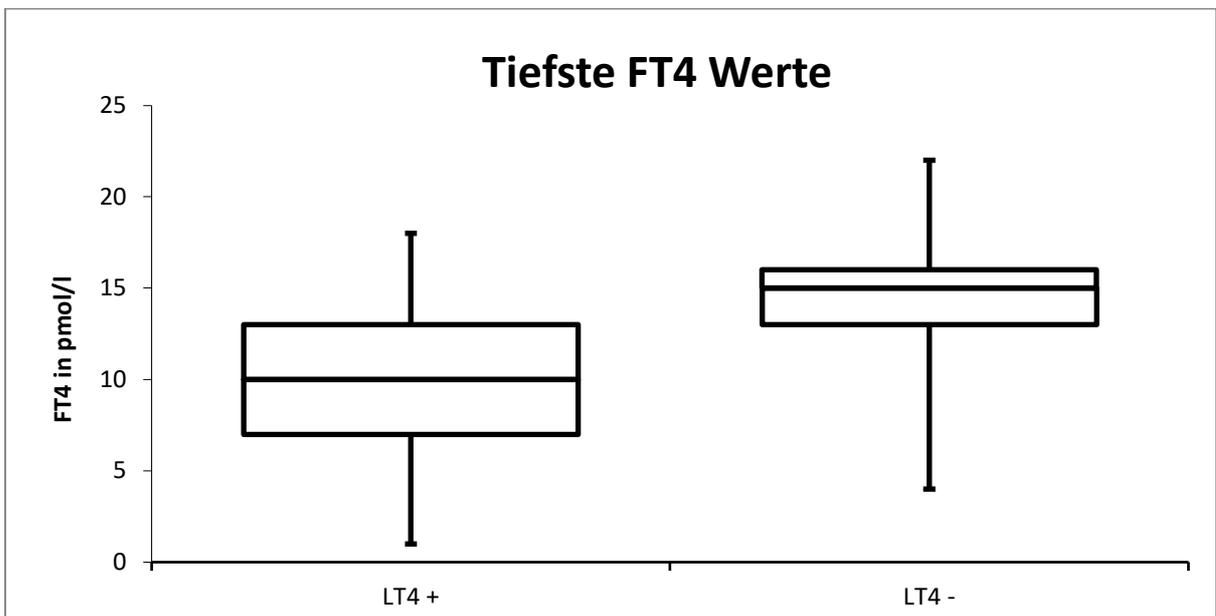


Abbildung 18: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von LT4+ / LT4-

- Legende: LT4 = Levothyroxin, + = Therapie, - = keine Therapie, FT4 = freies Thyroxin

Hinsichtlich der Dopamin-Therapie betragen die Gruppengrößen 39 (4,7%) und 783 (95,3%), auch hier zeigte sich eine deutliche Abweichung der Gestationsalter von  $25^{2/7}$  ( $23^{0/7}$ -  $31^{6/7}$ ) in der Gruppe mit Dopamin-Therapie (D+) bzw.  $29^{4/7}$  ( $23^{0/7}$ -  $31^{6/7}$ ) in der Gruppe ohne Therapie (D-). Bezogen auf die Gruppengröße verstarb innerhalb D+ nahezu die Hälfte der Patienten, während es im übrigen Patientenkollektiv (D-) lediglich 4% waren. Innerhalb der Dopamin-Substitutionsgruppe konnten mindestens 26 bzw. 25 höchste TSH / tiefste FT4 Werte gemessen werden, in der Gruppe ohne Therapie 721 bzw. 722. Im Einzelgruppenvergleich der medianen TSH-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test von 6,29 (0,05-392,2) für D+ und 4,82 (0,13-179,47) für D- zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,016$ ). Aufgrund mit der L+/L- Gruppe vergleichbarer FT4-Werte von 10 (1-18) bzw. 15 (4-22) pmol/l ergab sich wiederum ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ) im Gruppenvergleich. Bezüglich der Detailwerte sei auf Tabelle 9 verwiesen, eine graphische Darstellung des medianen TSH- bzw. FT4-Wertes der Dopamin-Gruppen ist Abbildung 19 und 20 zu entnehmen.

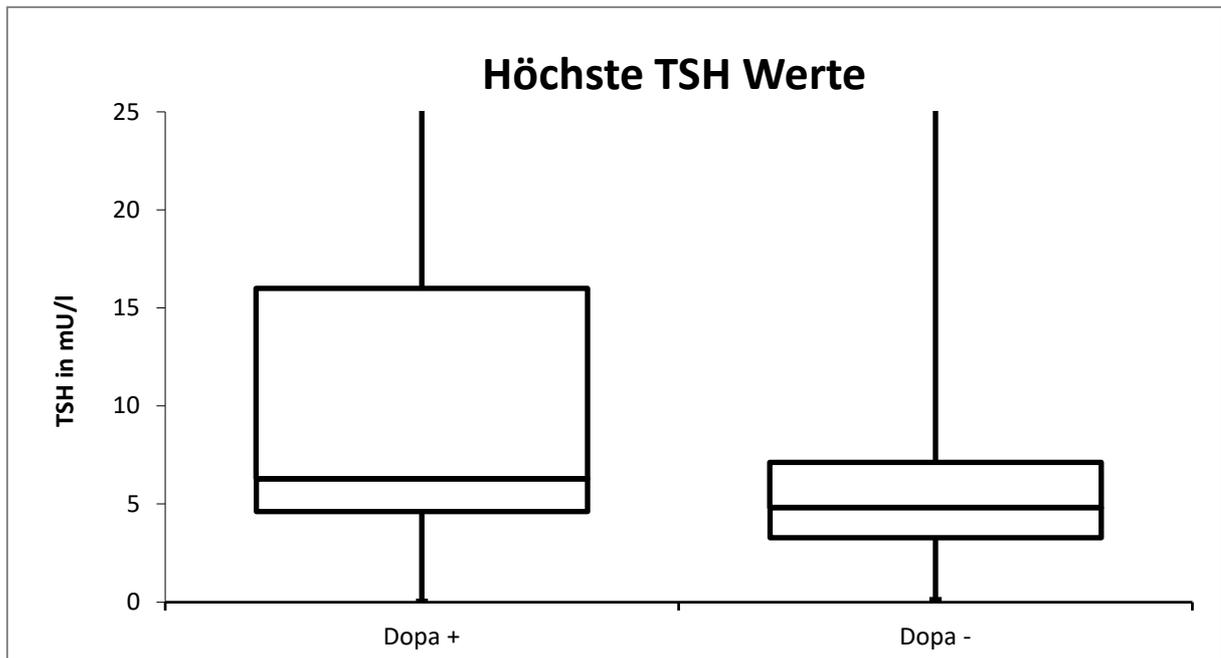


Abbildung 19: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von Dopa+ / Dopa- (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)

- Legende: Dopa = Dopamin, + = Therapie, - = keine Therapie, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

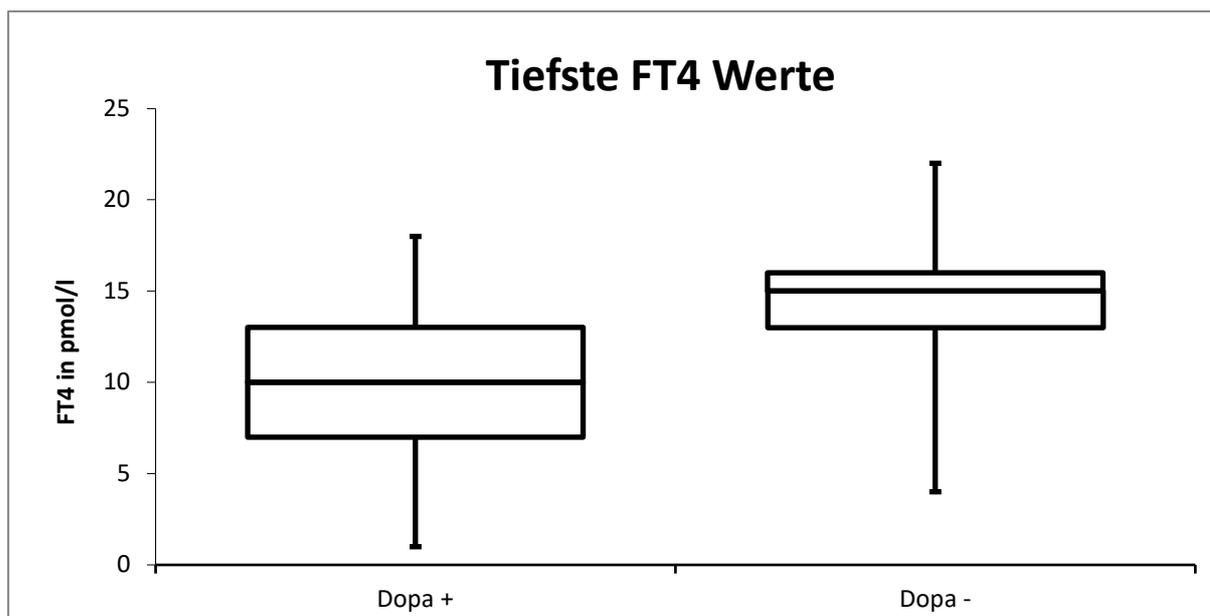


Abbildung 20: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von Dopa+ / Dopa-

- Legende: Dopa = Dopamin, + = Therapie, - = keine Therapie, FT4 = freies Thyroxin

### 3.7.2 Kombinierte Therapiegruppen

Tabelle 10: Höchste TSH / tiefste FT4 Konzentration bezogen auf D/L Therapiekombinationen

Charakteristika	Therapiegruppen				
	Gesamt	D-/L-	D-/L+	D+/L-	D+/L+
Anzahl	822	754 (91,7)	29 (3,5)	28 (3,4)	11 (1,4)
GA (SSW)	29 <sup>3/7</sup> (23 <sup>0/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	29 <sup>5/7*</sup> (23 <sup>1/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	26 <sup>5/7</sup> (24 <sup>2/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	25 <sup>1/7</sup> (23 <sup>0/7</sup> -31 <sup>6/7</sup> )	25 <sup>4/7</sup> (23 <sup>4/7</sup> -27 <sup>1/7</sup> )
Verstorben	50	31 (62,0)	0	14 (28,0)	5 (10,0)
<b>Anzahl</b>	<b>747 (90,9)</b>	<b>693 (92,8)</b>	<b>28 (3,7)</b>	<b>15 (2)</b>	<b>11 (1,5)</b>
<b>Höchstes TSH</b>					
TSH (mU/l)	4,83 (0,05-392,2)	4,69 (0,13-38,72)	11,77 (3,54-179,47)	6,16 (2,54- 20,74)	8,05 (0,05- 392,2)
KW	<0,001	◀	◀	◀	◀
D-/L-	▲	-	<0,001	0,115	0,025
D-/L+	▲	<0,001	-	0,004	0,607
<b>GV</b>					
D+/L-	▲	0,115	0,004	-	0,276
D+/L+	▲	0,025	0,607	0,276	-
<b>Tiefstes FT4</b>					
Anzahl	747 (90,9)	694 (92,9)	28 (3,7)	14 (1,9)	11 (1,5)
FT4 (pmol/l)	14 (1-22)	15 (4-22)	11,5 (6-18)*	12,5 (7-18)*	7 (1-10)*
KW	<0,001	◀	◀	◀	◀
D-/L-	▲	-	<0,001	0,005	<0,001*
D-/L+	▲	<0,001	-	0,209*	<0,001*
<b>GV</b>					
D+/L-	▲	0,005	0,209*	-	<0,001
D+/L+	▲	<0,001*	<0,001*	<0,001	-

- Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, D = Dopamin, L = Levothyroxin, L+ = LT4-Therapie, LT- = keine LT4-Therapie, D+ = Dopamin-Therapie, D- = keine Dopamin-Therapie, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswochen, KW = Kruskal-Wallis, GV = Einzelgruppenvergleiche

- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), Spalte Gesamt jeweils anteilig von 822, weitere Spalten anteilig von Spalte Gesamt  
 - Zum Vergleich aller Gruppen Kruskal-Wallis sowie als post-hoc Test Mann-Whitney-U bei überwiegend nicht normal verteilten Daten, sowie T-Test bei normal verteilten Daten, letzteres gekennzeichnet durch \*

Die Unterteilung der 822 Frühgeborenen in Dopamin (D) und L-Thyroxin (L) Therapiekombinationsgruppen ergab folgende Gruppenzugehörigkeit: 754 (91,7%) ohne Therapie (D-/L-), 29 (3,5%) mit L-Thyroxin ohne Dopamin (D-/L+), 28 (3,4%) mit Dopamin ohne L-Thyroxin (D+/L-), 11 (1,4%) mit beiden Therapieformen (D+/L+). Unter zunehmender Therapieintensität ließ sich eine Abnahme des medianen Gestationsalters von  $29^{5/7}$  ( $23^{1/7}$ -  $31^{6/7}$ ) ohne Therapie auf  $25^{4/7}$  ( $23^{4/7}$ -  $27^{1/7}$ ) mit beiden Therapieformen verzeichnen. Eine Ausnahme bildete die Gruppe mit ausschließlicher Dopamin-Therapie (D+/L-), welche das im Median geringste Gestationsalter von  $25^{1/7}$  ( $23^{0/7}$ -  $31^{6/7}$ ) und ebenso die anteilmäßig höchste Zahl verstorbener Patienten, als zusätzlicher Indikator für die Krankheitsschwere, aufwies. Im untersuchten Zeitraum konnte von jeweils 747 (90,9%) Frühgeborenen ein höchster TSH- beziehungsweise tiefster FT4-Wert bestimmt werden, hiervon sind wiederum 693 (92,8%) bzw. 694 (92,9%) der Gruppe D+/L-, jeweils 28 (3,7%) der Gruppe D-/L+, 15 (2%) bzw. 14 (1,9%) der Gruppe D+/L- und jeweils 11 (1,5%) der Gruppe D+/L+ zuzuordnen.

Die beiden Gruppen ohne L-Thyroxin Therapie wiesen im Vergleich zu den Gruppen mit L-Thyroxin ein geringeres höchstes TSH von 4,69 (0,13 - 38,72) (D-/L-) bzw. 6,16 (2,54-20,74) (D+/L-) auf. Die höchsten, medianen TSH Werte von 11,77 (3,54-179,47) kamen demnach in der D-/L+ Gruppe vor, die D+/L+ Gruppe lag mit 8,05 (0,05-392,2) hingegen deutlich darunter. Ein Vergleich aller vier Therapiegruppen erfolgte bei überwiegend nicht normalverteilten Daten mittels Kruskal-Wallis-Test, wobei sich ein statistisch signifikantes Ergebnis von  $p < 0,001$  zeigte. Als post-hoc-Test kam ein Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz, welcher einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen D-/L- und D-/L+ ( $p < 0,001$ ), D-/L- und D+/L+ ( $p = 0,025$ ), D+/L- und D-/L+ ( $p = 0,004$ ) zeigte. Alle übrigen Gruppenvergleiche erreichten keine statistische Signifikanz, diese sind Tabelle 10 zu entnehmen, für eine graphische Darstellung der höchsten TSH-Werte in Abhängigkeit der verschiedenen Therapiekombinationen siehe Abbildung 21.

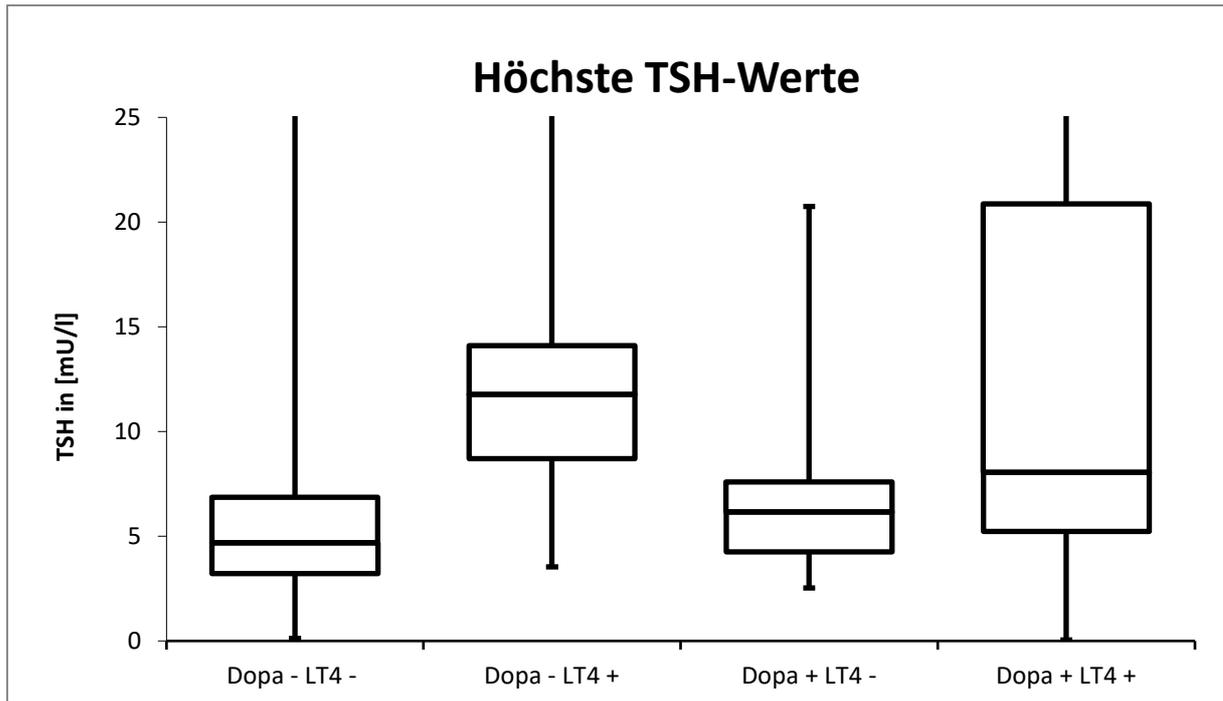


Abbildung 21: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von LT4- und Dopamin Therapiekombinationen (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)

- Legende: Dopa = Dopamin, LT4 = Levothyroxin, + = Therapie, - = keine Therapie, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Die Gruppe D-/L- wies mit 15 (4-22) pmol/l die erwartungsgemäß am ehesten im Normbereich liegenden, tiefsten FT4-Werte auf. Mit zunehmender Therapieintensität war eine Abnahme der tiefsten, medianen FT4-Werte zu verzeichnen, wobei sich die Gruppen D-/L+ und D+/L- mit 11,5 (6-18) bzw. 12,5 (7-18) pmol/l nur geringfügig voneinander unterschieden, die Gruppe D+/L+ wich mit 7 (1-10) pmol/l hingegen deutlich nach unten hin ab. Dies bestätigte sich auch in der statistischen Analyse. Bei überwiegender Normalverteilung (außer Gruppe D-/L-) erfolgte der Gesamtvergleich erneut mittels Kruskal-Wallis-Test, wobei sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis von  $p < 0,001$  zeigte. Die post-hoc Einzelgruppenvergleiche wurden dann entsprechend als Mann-Whitney-U- oder T-Test durchgeführt. Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich hierbei für alle Vergleiche, außer die der Gruppen D-/L+ und D+/L-. Details sind Tabelle 10 zu entnehmen, für eine graphische Darstellung der tiefsten FT4-Werte in Abhängigkeit der Therapiekombinationen siehe Abbildung 22.

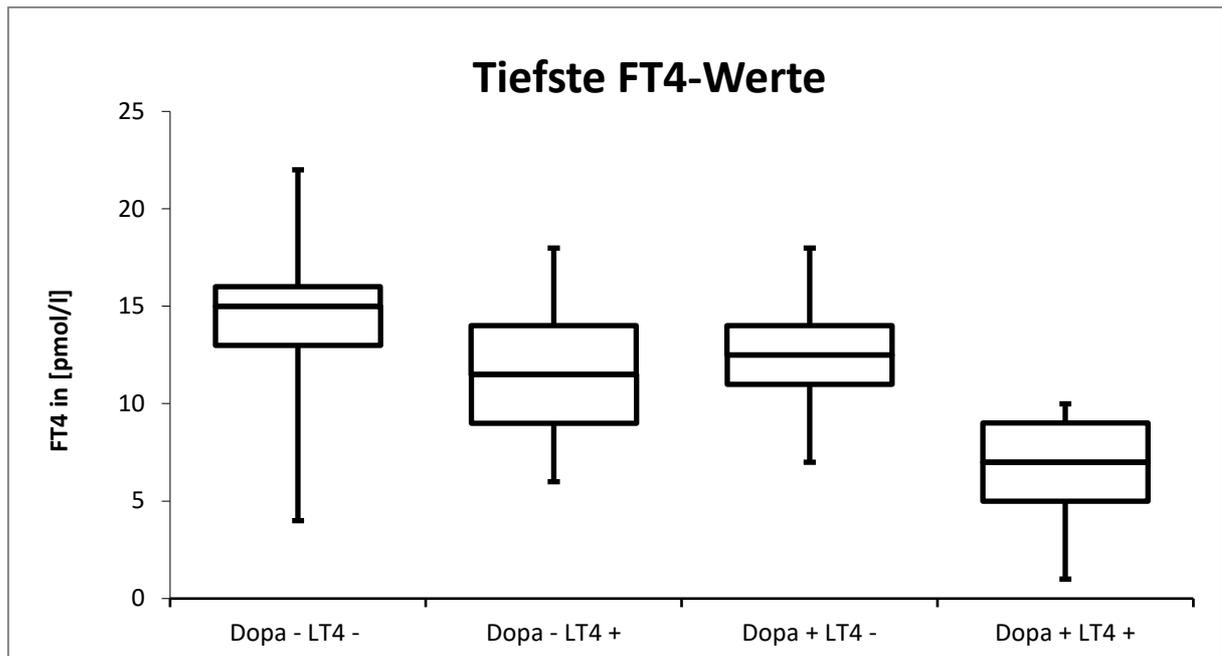


Abbildung 22: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von LT4- und Dopamin Therapiekombinationen  
 - Legende: Dopa = Dopamin, LT4 = Levothyroxin, + = Therapie, - = keine Therapie, FT4 = freies Thyroxin

### 3.7.3 Dopamin Therapie

Tabelle 11: LT4 Therapie, höchstes TSH, und tiefstes FT4 bezogen auf Dopamin Therapie

		Dopamin Therapie	
		Dopamin +	Dopamin -
LT4	LT4 +	11 (27,5)	29 (72,5)
	LT4 -	28 (3,6)	754 (96,4)
	p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	
↑ TSH	> 10	8 (9,9)	73 (90,1)
	≤ 10	18 (2,7)	648 (97,3)
	p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	
↓ FT4	< 13	18 (11,1)	144 (88,9)
	≥ 13	7 (1,2)	578 (98,8)
	p-Wert	<b>&lt;0,001</b>	

- Legende: LT4 = Levothyroxin, ↑ = höchstes, ↓ = tiefstes, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin
- Bei Verteilung Angabe in Anzahl (Prozent), jeweils anteilig von Gesamtanzahl in entsprechender Zeile
- Zum Gruppenvergleich Verwendung Chi-Quadrat-Test (Max likelihood)

Um den Anteil der Patienten Dopamin Therapie noch weiter zu differenzieren, wurde die Verteilung der 39 (4,7%) Patienten mit (D+) bzw. 783 (95,3%) Patienten ohne Substitution (D-) in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern weiter aufgeschlüsselt und jeweils ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bezogen auf die L-Thyroxin Substitution ergab sich eine Verteilung von 11 (27,5%) Patienten mit D+/L+ bzw. 29 (72,5%) mit D-/L+ sowie 28 (3,6%) mit D+/L- bzw. 754 (96,4%) mit D-/L-. 8 (9,9%) Frühgeborene

mit bzw. 73 (90,1%) ohne Dopamin Therapie wiesen ein höchstes TSH über 10 mU/l und 18 (2,7%) bzw. 648 (97,3%) ein höchstes TSH kleiner-gleich 10 mU/l auf. Bezogen auf den tiefsten FT4-Wert waren es 18 (11,1%) mit einem Wert unter 13 pmol/l in der D+ Gruppe bzw. 144 (88,9%) ohne Dopamin, sowie 7 (1,2%) mit einem tiefsten FT4 größer-gleich 13 für D+ und 578 (98,8%) für D-. Für jede der Verteilungen bestand statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ) im Chi-Quadrat-Test. Bezüglich einer tabellarischen Gegenüberstellung der Detailwerte sei auf Tabelle 11 verwiesen, graphische Darstellungen einer Verteilung der Dopamin Therapiegruppen in Abhängigkeit von LT4-Therapie, höchstem TSH und tiefstem FT4 sind Abbildungen 23 bis 25 zu entnehmen.

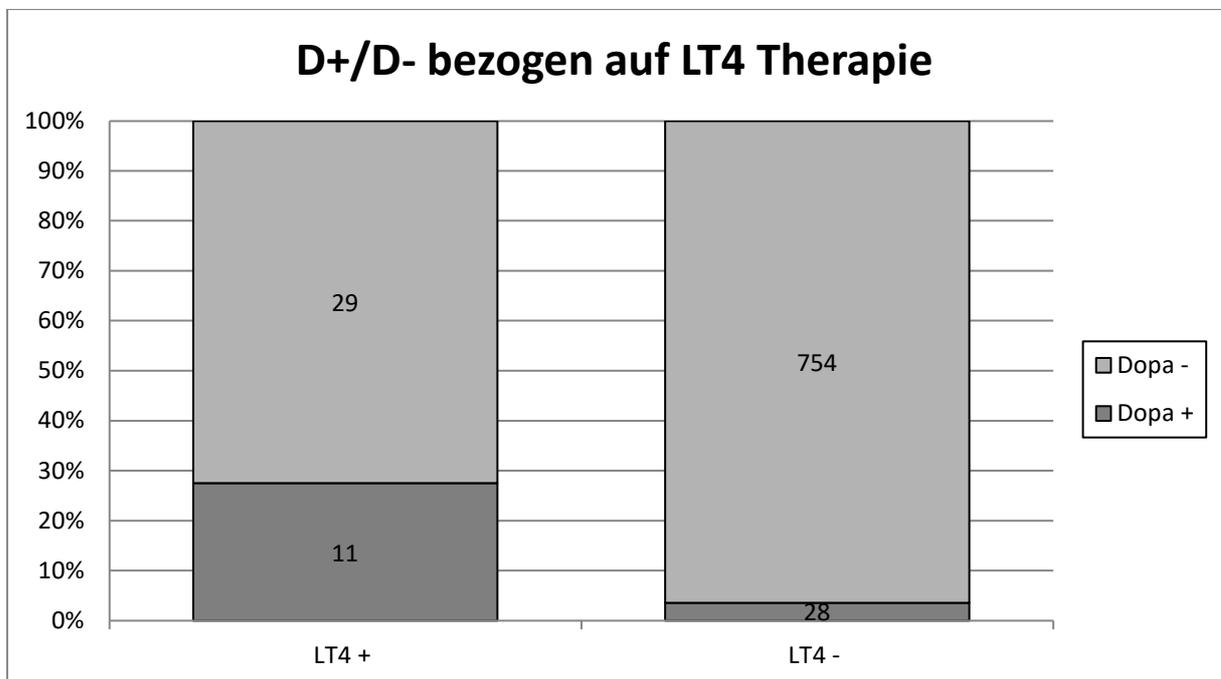


Abbildung 23: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf LT4-Therapie/ keine Therapie

- Legende: Dopa = Dopamin, LT4 = Levothyroxin, + = Therapie, - = keine Therapie

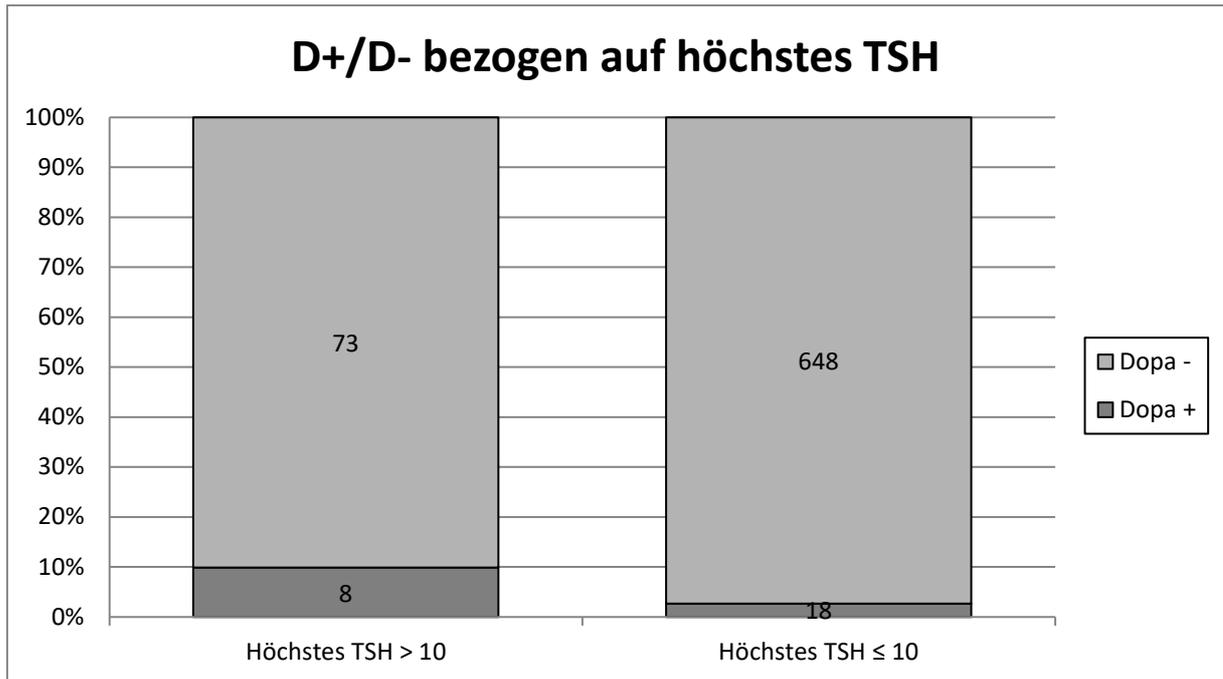


Abbildung 24: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf höchstes TSH > 10 / ≤ 10 mU/l  
 - Legende: Dopa = Dopamin, + = Therapie, - = keine Therapie, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

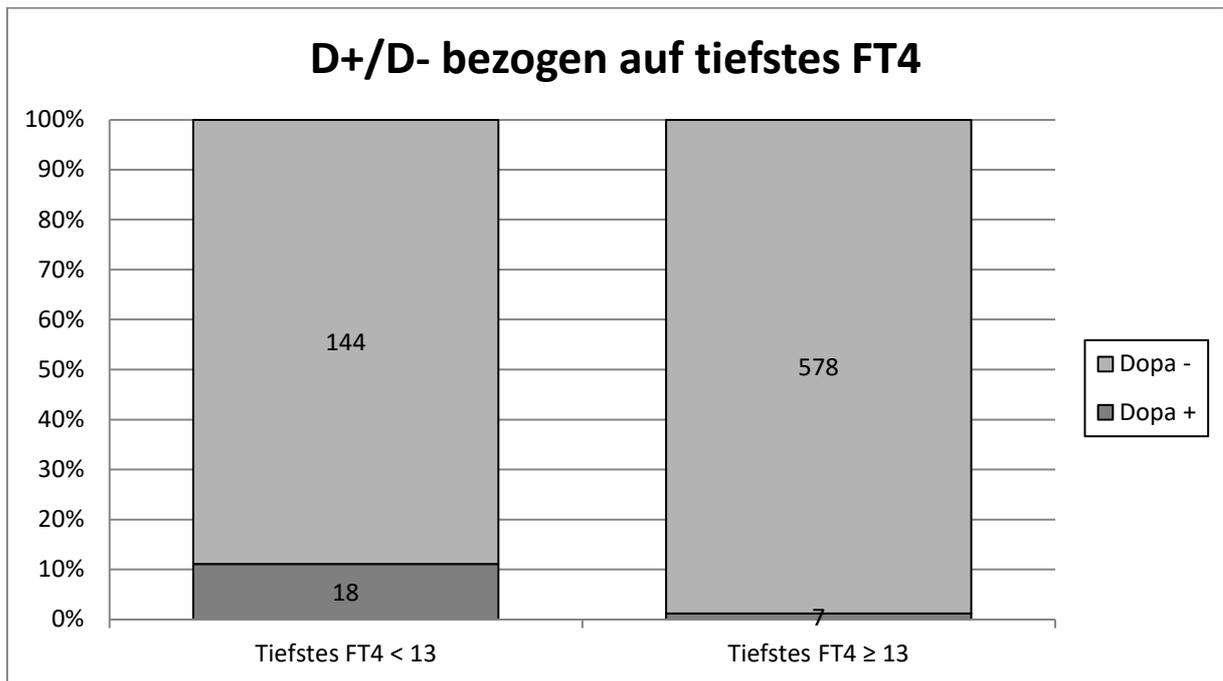


Abbildung 25: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf tiefstes FT4 < 13 / ≥ 13 pmol/l  
 - Legende: Dopa = Dopamin, + = Therapie, - = keine Therapie, FT4 = freies Thyroxin

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodik

#### 4.1.1 Relevanz

Wie in Kapitel 1 dargelegt ist eine kontinuierliche Versorgung mit Schilddrüsenhormonen essentiell für eine regelrechte Entwicklung des kindlichen Gehirns. [8] Im Falle einer kongenitalen Hypothyreose führt bereits eine kurz- bis mittelfristige Unterversorgung zu irreversiblen Entwicklungseinschränkungen. [8, 246] Lediglich eine rechtzeitige Diagnosestellung und die Initiierung einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin können Folgeschäden zuverlässig vorbeugen. [2, 98, 247] Während diesbezüglich wissenschaftlicher Konsens besteht, ist bei transienten Hypothyreosen im Rahmen von Frühgeburtlichkeit (THOP) weiterhin Diskussionsgegenstand [39], ob eine Hormonerersatztherapie zur Verbesserung der nicht selten eingeschränkten kognitiven Entwicklung beitragen kann [240, 241]. Zumindest legen entwicklungsneurologische Daten aus Großbritannien und Deutschland nahe, dass es unterhalb eines Gestationsalters von 32 Wochen pro Woche zu einem generellen Verlust von bis zu 5 IQ Punkten kommen kann [248], was diese Patientengruppe nicht nur sehr anfällig für neurologische Einschränkungen macht, sondern im Umkehrschluss auch für eine potentielle Intervention prädestiniert [138]. Somit ist einerseits die Beschränkung der vorliegenden Analyse auf einen Gestationsaltersbereich unter 32 Schwangerschaftswochen gerechtfertigt, andererseits die Dringlichkeit einer weiteren Beleuchtung der Hypothyreose bzw. Hypothyroxinämie bei Frühgeborenen im Allgemeinen dargelegt. Ausgehend von dieser Diskussion, hatte es die vorliegende Dissertation zum Ziel, zunächst Referenzwerte speziell für das Tübinger Patientenkollektiv zu generieren sowie die Therapieergebnisse der unter Abschnitt 2.1 aufgeführten Schilddrüsenleitlinie der Neonatologie Tübingen aus dem Jahr 2005 auszuwerten. In der Folge sollte unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse sowie unter Einbezug von aktueller Literatur und der europäischen [98] bzw. US-amerikanischen [2] Handlungsempfehlung zu Schilddrüsenunterfunktion im Kindesalter, eine Überarbeitung der Tübinger Leitlinie mit Formulierung neuer Therapierichtlinien erfolgen.

### **4.1.2 Studiendesign**

Vorliegender Dissertation liegt eine retrospektive, beobachtende Kohortenstudie zugrunde, die diesbezügliche Rekrutierung erfolgte monozentrisch in der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Das retrospektive Design lässt lediglich die Beschreibung von Assoziationen zu, ein kausaler Zusammenhang kann hingegen nicht bewiesen oder widerlegt werden. Aufgrund der Zugehörigkeit zu einem universitären Perinatalzentrum können Selektionsfaktoren wie beispielsweise das gehäufte Auftreten von Risikoschwangerschaften und sich hieran anschließende intensivmedizinische Versorgung inklusive entsprechender Komplikationen nicht ausgeschlossen werden. Eine zusätzliche, negative Beeinflussung der ohnehin schon alterierten postnatalen Entwicklung der Frühgeborenen liegt somit im Bereich des Möglichen. Andererseits entfällt durch den monozentrischen Ansatz die Notwendigkeit eines interkliniken Vergleiches, welcher aufgrund von inhomogenen Standards bzw. Behandlungsregimen oftmals eine zusätzliche Quelle für Störfaktor darstellt. Der lange Beobachtungszeitraum von insgesamt sieben Jahren ist insofern als nachteilig zu bewerten, dass im Rahmen der Studie nicht erfasste Anpassungen des Behandlungsregimes Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen könnten.

### **4.1.3 Jahreskohorte**

Die 7-Jahreskohorte umfasst alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen des entsprechenden Auswertungszeitraums, welche im Perinatalzentrum Tübingen zur Welt kamen bzw. kurz nach Geburt dorthin verlegt und innerhalb der Abteilung für Neonatologie behandelt wurden. Patienten mit unvollständigen Datensätzen wurden soweit möglich - und sei es auch nur für Teilanalysen - in den Auswertungsprozess mit eingeschlossen, selbiges trifft auch auf Kinder zu, welche im weiteren Beobachtungszeitraum verstarben oder in externe Kliniken verlegt wurden. Eine Unterscheidung zwischen Schilddrüsenunterfunktion-assoziiierter Mortalität und sonstigen Ursachen wurde hierbei nicht vorgenommen. Ziel dieses Vorgehens war die Tübinger Population möglichst genau und umfassend zu beschreiben, um eine repräsentative Datenbasis zu schaffen. Innerhalb der nach Gestationsalter gestaffelten Gruppen, lag eine ausgeglichene Geschlechterverteilung vor, die jeweiligen Gruppengrößen hingegen differierten teilweise stark. Insbesondere hin zu den geringeren Gestationsaltern

(23-24<sup>6/7</sup>) waren diese weniger als halb so groß im Vergleich zu höheren Gestationsaltern (31-31<sup>6/7</sup>), was jedoch der Verteilung, der im jeweiligen Gestationsalter zur Welt gekommenen Frühgeborenen entspricht. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Einteilung in asymmetrische Blöcke, zu vier Zwei- (23-24<sup>6/7</sup>, 25-26<sup>6/7</sup>, 27-28<sup>6/7</sup>, 29-30<sup>6/7</sup>) und einem Ein-Wochenblock (31-31<sup>6/7</sup>) erfolgte, was bei Auswertung der TSH/FT4-Perzentilen zu berücksichtigen ist. Hierbei und auch im Rahmen weiterer Folgeanalysen, wie beispielsweise der Therapiegruppen-Vergleiche, wird die Aussagekraft durch die relativ kleinen Gruppengrößen und damit einhergehenden Power-Verlust zusätzlich eingeschränkt.

#### **4.1.4 Datengenerierung**

Die Schilddrüsenleitlinie vom 22.06.2007 und 24.07.2005 weichen inhaltlich nicht voneinander ab, in ersterer waren lediglich redaktionelle Änderungen vorgenommen worden. Sämtliche Patienten im Studienzeitraum wurden de facto nach denselben Standards untersucht und behandelt. Zudem entfällt durch den monozentrischen Ansatz ein Inter-Labor-Vergleich als zusätzlicher Confounding-Faktor. Die uneingeschränkte Einhaltung der Standards ist hingegen nicht garantiert, da es aufgrund von Operationen oder sonstigen intensivmedizinischen Prozeduren zu Verzögerungen in der Erhebung von Schilddrüsenparametern oder der Applikation von L-Thyroxin nach auffälliger Messung gekommen sein könnte. Die Konzentration der Schilddrüsenparameter kann durch eine Vielzahl typischer Krankheitsentitäten bei Frühgeburtlichkeit sowie sich hieraus ergebender Therapieindikationen beeinflusst werden. Hiervon sind nicht nur die im Rahmen der Studie gemessenen Hormonspiegel von FT4 und TSH betroffen, sondern ebenfalls mit diesen in Wechselwirkung stehende Hormone und Bindeproteine wie beispielsweise T4, T3 und TBG. Hierbei kommt es zwar in einer Vielzahl der Fälle zu einem Abfall der Hormonspiegel, [90-93, 95, 96, 174] jedoch ist auch eine Erhöhung von FT4 durch die Ernährung mit freien Fettsäuren [249, 250] oder deren indirekte Generierung durch eine Aktivierung der Lipoproteinlipase beispielsweise im Rahmen einer Heparintherapie möglich [86]; ebenfalls Situationen die bei Frühgeborenen gelegentlich auftreten könnten. Hierdurch bedingt gibt es bei Frühgeborenen unter 27 Wochen auch Hypothyroxinämien mit normalem oder gar erhöhtem FT4 [55, 84], bei denen lediglich der TT4-Wert dazu geeignet ist selbige anzuzeigen, weshalb vorgeschlagen wurde in diesem speziellen Patientenkollektiv TT4 direkt zu bestimmen. [251] Aufgrund des retrospekti-

ven Designs war eine nachträgliche Umsetzung dieser Empfehlung nicht möglich, ebenso wenig konnten alle möglichen Störfaktoren in der Auswertung berücksichtigt werden, weshalb eine Beschränkung auf den Zusammenhang von Schilddrüsenhormonspiegeln bzw. LT4-Substitution und einer kreislaufunterstützenden Therapie mit Dopamin erfolgte. Zusätzliche Einschränkungen bezüglich der apparativen Hormonbestimmungen ergeben sich dadurch, dass zumindest die FT4 Bestimmung nicht anhand von Neugeborenen-, geschweige denn Frühgeborenen-Proben validiert wurde. [245] Auch neigen Immunoassays im Allgemeinen zu einer Überschätzung von FT4 bei hohen und einer Unterschätzung bei niedrigen Konzentrationen. [252] Vorteilhaft in Bezug auf die leitliniengemäße Messfrequenz ist jedoch, dass insbesondere im Falle eines Substitutionsbeginns mehrzeitige Messungen empfohlen werden, da ohne die Ätiologie der Hypothyroxinämie zu kennen, durch einzeitige Bestimmungen deren vollständige Tragweite unterschätzt werden könnte. [9] Aufgrund der fehlenden (und nicht zu eruiierenden) Quellen, auf welche bei Generierung der Leitlinie Bezug genommen wurde, ist nicht ersichtlich welche Referenzwerte herangezogen wurden, zumal diese bei Frühgeborenen nicht verbreitet und durchaus limitiert sind. [9] Fußen diese beispielsweise allein auf den Nabelschnurkonzentrationen der Schilddrüsenparameter, so wird der postnatalen Situation von Frühgeborenen nicht ausreichend Rechnung getragen. Zumindest sieht die Leitlinie eine erste Messung ab/an Lebenstag 7 vor, einem Zeitpunkt an dem eine unmittlere Anpassung an extrauterine Zustände bereits abgelaufen ist und sich deshalb nicht mehr in starken Konzentrationsschwankungen der Schilddrüsenhormonspiegel niederschlägt. [48, 155]

#### **4.1.5 Datenerfassung und statistische Auswertung**

Durch die flächendeckende Anwendung digitaler Dokumentationsmedien war eine retrospektive Datenerhebung ohne Probleme möglich. Hierbei wurden perinatale Charakteristika aus dem Krankenhausinformationssystem Neodat, therapieassoziierte Informationen aus dem Verordnungsprogramm Medipaed bzw. dem Verarbeitungsprogramm der Frühgeborenenambulanz Nachsorge und entsprechende Schilddrüsenparameter aus dem Labordatenprogramm Lauris entnommen. Eingabe- bzw. Übertragungsfehler sind trotz wiederholter Kontrollen der Datensätze nicht völlig auszuschließen. Obschon eine Beschreibung der perinatalen Charakteristika und des Therapieverlaufs sowie die Generierung von gestationsalterabhängigen TSH- und FT4-Perzentilen ohne weiteres erfol-

gen konnten, wäre die Durchführung einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie auf Grundlage vorliegender Ergebnisse zur Prüfung des Effekts der Leitlinien-Anwendung auf die Entwicklung erstrebenswert.

## 4.2 Ergebnisse

### 4.2.1 Referenzwerte

Sowohl die europäische [98] als auch die US-amerikanische [2] Leitlinie zur Schilddrüsenfunktion im Kindesalter sprechen sich bezüglich der Detektionsgrenze einer Hypothyreose für die Bereiche  $>40$  mU/l TSH bzw. 20-40 mU/l TSH in Kombination mit zeitgleich verringertem FT4 aus. Obschon manche Autoren bemängeln, dass ein Cut-Off von 20 mU/l zu einer Nichtdetektion von 40% der CH beitragen könnte, ließe sich dies durch Absenkung der Detektionsschwelle bzw. altersspezifische Cut-Offs beheben [78, 169]. Dahingegen besteht Unstimmigkeit bzgl. der Diagnosekriterien für Patienten mit verringertem T4 und verzögertem TSH Anstieg (v.a. FG, LBW / VLBW oder schwer kranke Neonaten), welche Formen der transienten Hypothyreose oder milde Formen einer permanenten Hypothyreose darstellen. [2] Auch bei einer Konstellation aus normalem T4 und erhöhtem TSH kann sowohl eine transiente als auch eine permanente Schilddrüsenfunktionsstörung zugrunde liegen. [132, 134, 135] Letztlich existiert keine einheitliche und allgemeingültige Definition für THOP, generell orientieren sich diese jedoch an der vorübergehenden postnatalen Reduktion von T4 / FT4 und T3 bei regulären TSH Konzentrationen. [79] Kein Konsens besteht hingegen darüber, wie tief der Abfall der Schilddrüsenhormone ausfallen muss beziehungsweise welches Hormon für eine Messung herangezogen werden soll, ebenso wenig bezüglich eines exakten Messtermins. Deshalb gab es bislang entweder Messungen von T4 [124, 125, 150] oder T3 [151] zu unterschiedlichen Zeitpunkten [124, 125, 150-152]. Es wurden einerseits Empfehlungen zur Verwendung von altersspezifischen Referenzwerten für T4 [78, 169, 253, 254] und TSH [254, 255] ausgesprochen, andererseits bestehen Vorbehalte aufgrund der unterschiedlichen Cut-Offs bei verschiedenen Studienpopulationen. [50] Da in vorliegendem Fall jedoch speziell nach Referenzwerten für das Tübingen Kollektiv, beispielsweise zur Erkennung einer THOP, gesucht wird, stellt dies keine Einschränkung dar.

Durch Staffelung der Referenzwerte nach Gestationsalter kann bei Generierung der Cut-Offs auch für die Entdeckung einer transienten Schilddrüsenunterfunktion bei Frühgeborenen jeder Altersklasse Rechnung getragen werden, einschränkend sind lediglich die geringen Gruppengrößen, insbesondere bei den niedrigsten Gestationsaltern. Um eine Verfälschung der Perzentilenwerte zu vermeiden, wurden Patienten mit LT4- und Iodid-Substitution von der Generierung des Referenzbereichs ausgeschlossen. Nachteilig auf die Aussagekraft könnte sich hingegen auswirken, dass sonstige Krankheitsbilder (d.h. schwere Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie beispielsweise Hirnblutungen und nekrotisierende Enterokolitiden) oder Therapien nicht berücksichtigt wurden. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten aufgrund des retrospektiven Designs lediglich Blutentnahmen mit bereits im Vorfeld festgelegten Entnahmezeitpunkten für die Erstellung der Perzentilen herangezogen werden. Diese waren die erste Blutentnahme nach Geburt (BE 1), die Blutentnahme vor Entlassung (BE ENT) mit einem zeitlichen Abstand von maximal 14 Tagen zu selbiger sowie die erste ambulante Blutentnahme im korrigierten Alter von 4 Monaten (BE AMB). Der Median für das postnatale Alter betrug bei BE 1 über alle Gruppen hinweg 14 Lebenstage, die Entlassblutentnahme konnte gemäß Definition zu sehr verschiedenen postnatalen Alterszeitpunkten erfolgen, obschon sich im Median mit steigendem Gestationsalter eine tendenzielle Abnahme zeigte, insgesamt lag das postnatale Alter im Median bei 47 Lebenstagen. Das postmenstruelle Alter bei BE ENT betrug im Median 36<sup>4/7</sup> Wochen, bei der ambulanten Blutentnahme zeigte sich hingegen ein PMA von 55<sup>4/7</sup> Wochen und ein medianes postnatales Alter von 187 Lebenstagen im kombinierten Wert aller Gruppen.

Zum Vergleich seien für Lebenstag 14 zunächst die Referenzwerte von gesunden, reifgeborenen Neonaten [181] angeführt, welche vonseiten der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie [98] auch zur Schweregradeinteilung einer CH anhand von Plasma FT4 Konzentrationen herangezogen wurden (siehe Kapitel 1.3.3). Für Lebenstag 14 sind dies 2,5 / 50 / 97,5 Perzentilenwerte von 1,72 / 4,49 / 7,87 mU/l für TSH. [181] Wie zu erwarten weichen die Werte vorliegender Studie deutlich hiervon ab. Insbesondere im Bereich der oberen Perzentilen lagen diese deutlich über denen von Reifgeborenen mit einem kombinierten Wert aller Gestationsalter von 1,27 / 3,81 / 13,27 mU/l, während Median und P2,5 leicht nach unten abwichen. Im Einzelgruppenvergleich zeigten sich mit zunehmendem Gestationsalter leicht rückläufige

TSH-Werte für alle Perzentilen (mit einem Peak bei der Gruppe 25-28<sup>6/7</sup> SSW), am deutlichsten jedoch für P97,5, einer Angleichung an Werte von reifgeborenen Neonaten entsprechend. Für den Messzeitpunkt eines chronologischen Alters von 14-15 Tagen existieren mehrere Studien welche zum Vergleich herangezogen werden können, wenngleich aus sehr verschiedenen Populationen. Zhu [169] konnte für eine chinesische Population zu einem Messzeitpunkt von 8-15 Tagen mit etwas höheren Gestationsaltern von 28-36 Wochen (gestaffelt in 28-30 / 31-33 / 34-36 Wochen) einen TSH-Referenzintervall von 0,68-12,53 mU/l bestimmen, was sich gut mit vorliegenden Perzentilenwerten (P2,5 / 97,5) oberer Gestationsalter von 29-30<sup>6/7</sup> SSW bzw. 31-31<sup>6/7</sup> SSW von 0,8 / 12,89 bzw. 0,69 / 11,6 mU/l zur Deckung bringen ließe. In einer chilenischen Population [254] mit Frühgeborenen, die ebenfalls ein Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm aufwiesen und in Gestationsaltersgruppen von 23-27, 28-30 und 31-34 SSW gestaffelt wurden, zeigten sich Perzentilenwerte für P5 / 50 / 95 (was wiederum eingeschränkt vergleichbar macht) aller Gestationsalter zusammengenommen von 0,95 / 2,62 / 6,27 mU/l, also insbesondere ein Abweichen von P50 und P95 hin zu tieferen Werten im Vergleich zu vorliegender Population. Im Einzelgruppenvergleich war eine ähnliche Tendenz ersichtlich, sprich ein tendenzieller Abfall der TSH-Werte hin zu höheren Gestationsaltern, wiederum insbesondere bei P95 von 7,15 auf 6,72 mU/l mit einem Peak von 1,31 mU/l bei P5 und 2,82 mU/l bei P50 in der mittleren Gestationsaltersgruppe von 28-30 SSW, wenngleich insgesamt nicht so deutlich ausfallend. Für eine US-amerikanische Studienpopulation [255], welche sich hauptsächlich aus Frühgeborenen kaukasischer Abstammung im Gestationsalter von 22-31 SSW zusammensetzte (eingeteilt in zwei Gestationsaltersgruppen von 22-27 und 28-31 SSW), zeigte am LT 14 TSH-Perzentilenwerte von <0,1 / 2,4 / 12,7 mU/l für Gruppe 22-27 SSW und 0,1 / 2,8 / 10,6 für Gruppe 28-31 SSW, allerdings wiederum mit eingeschränkter Vergleichbarkeit aufgrund der Verwendung der Perzentilen P5 / 50 / 95. Wiederum lassen sich im Vergleich zu vorliegender Studie Abweichung von P5 / 50 nach unten hin feststellen, bei ähnlichen Werten für P97,5, welche auch in diesem Fall hin zu höheren Gestationsaltern abnehmen. Zusammenfassend zeigen sich also für die TSH-Messungen der Lebenstage (8)-14-15 bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen höhere P95 / 97,5 Perzentilen, sowie ein tendenzieller Abfall der Werte hin zu höheren Gestationsaltern mit Hinweisen auf einen Peak im Bereich der Gestationsaltersgruppe von 38 SSW.

Abgesehen von der chilenischen Population scheint sich zu diesem Messzeitpunkt über alle Gruppen hinweg ein Cut-Off für TSH Erhöhung von 12-13 mU/l abzuzeichnen.

Zum gleichen Messzeitpunkt zeigen gesunde Reifgeborene im postnatalen Alter von 37-42 Wochen [181] für FT4 P<sub>2,5</sub> / 50 / 97,5 Werte von 14,54 / 22,65 / 28,70 pmol/l, erwartungsgemäß weichen die Werte im Rahmen vorliegender Studie nach unten hin ab. Für dieselben Perzentilen alle Gestationsalter-Gruppen der Tübinger Frühgeborenen betragen die FT4 Werte 9 / 16 / 21 pmol/l, mit einem, im Einzelgruppenvergleich festgehaltenen, stetigen Anstieg von minimal 6,15 / 12 / 16,85 bei der Gruppe 23-24<sup>6/7</sup> auf 11 / 16 / 21,95 mU/l bei der Gruppe 31-31<sup>6/7</sup>. Im Vergleich mit zuvor genannten Studien führte Zhu für die chinesische Population [169] gestaffelte Referenzintervalle für die einzelnen Untergruppen an, hierbei sind lediglich die Gruppen 28-30 / 31-33 relevant. Diese zeigten ein Intervall von 8,44-25,58 bzw. 10,47-26,25 pmol/l, also ebenfalls einen Anstieg mit steigendem Gestationsalter. Somit weisen sie im Vergleich zu den Werten der Gestationsaltersgruppen 29-30<sup>6/7</sup> und 31-31<sup>6/7</sup> vorliegender Studie eine größere Range und insbesondere Abweichung der oberen Normgrenze auf, während die untere Grenze, zumindest im Falle der 31-33 Gruppe gut zur Deckung zu bringen ist. Kilchemmann [254] hat für seine Gestationsaltersgruppen 23-27, 28-30 und 31-34 zusammengenommen für P<sub>5</sub> / 50 / 95 FT4-Werte von 9,01 / 13,26 / 18,15 pmol/l nachgewiesen, was hinsichtlich der unteren Grenze gut mit vorliegender Studie übereinstimmt, während P<sub>50</sub> und 95 im Vergleich etwas geringer ausfallen. Im Einzelgruppenvergleich zeigt sich ebenfalls ein gestationsalterabhängiger Anstieg der unteren und oberen Grenze von 6,56 auf 10,94 bzw. 16,34 auf 19,30 pmol/l. Im Rahmen der US-amerikanischen Studie [255] wurden lediglich TSH-Werte angeführt. Zusammenfassend lässt sich somit für die FT4-Werte an LT (8)-14-15 festhalten, dass bei Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen geringere Werte im Vergleich zu gesunden Reifgeborenen auftreten und es mit zunehmendem Gestationsalter eine gestationsalterabhängige Angleichung an deren Werte gibt. Hinsichtlich eines unteren FT4-Grenzwertes zur Detektion einer Schilddrüsenunterfunktion scheint es sinnvoll, nach Gestationsalter getrennt, für tiefere Gestationsalter von 23-27 SSW einen Wert von 9 und für höhere Gestationsalter von 28-32 SSW einen Wert von 11 pmol/l anzulegen.

Für die Blutentnahme bei Entlassung in einem medianen chronologischen Alter von 47 Tagen bzw. einem postmenstruellen Alter von 36<sup>4/7</sup> Wochen, existierten weni-

ger Vergleichsstudien. Lediglich bei der bereits zuvor angeführten Studie von Kaluarachchi [255] wurden Blutentnahmen bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführt, wobei das chronologische Alter mit 49 Tagen annähernd dasselbe war. Vorliegende Studie zeigte für alle Gestationsalter zusammengenommen P<sub>2,5</sub> / 50 / 97,5 Werte für TSH von 1,12 / 3,41 / 7,39 mU/l und im Einzelgruppenvergleich mit steigendem Gestationsalter abnehmende TSH-Werte, am deutlichsten für P<sub>97,5</sub> mit einem Abfall von 9,35 auf 6,43 mU/l. Im Vergleich zeigte die anhand einer US-amerikanischer Population durchgeführte Studie [255] P<sub>5</sub> / 50 / 95 TSH-Perzentilen von 0,1 / 2,8 / 9,6 mU/l für die Gruppe 22-27 SSW und 0,1 / 2,8 / 8,1 mU/l für die Gruppe 28-32 SSW. Diese liegen im Median also jeweils etwas tiefer und die Spannweite der Range ist deutlich größer, auch ist wiederum ein gestationsalterabhängiger TSH-Abfall hin zu höheren Gestationsaltern festzustellen. Bezüglich der FT<sub>4</sub>-Werte für den Zeitpunkt BE ENT sowie der FT<sub>4</sub>- und TSH-Werte für den Zeitpunkt BE AMB konnten keine geeigneten Vergleichsstudien identifiziert werden. Zumal ein Vergleich aufgrund verschiedener Messverfahren, der Verwendung verschiedene Perzentilenränge oder unterschiedlicher Studienpopulation ohnehin eingeschränkt wäre. Zudem bestehen zwischen BE ENT und BE AMB, insbesondere für FT<sub>4</sub> aber auch TSH, keine allzu großen Unterschiede. Zum Zeitpunkt BE AMB im medianen chronologischen Alter von 187 Tagen und PMA von 55<sup>4/7</sup> Wochen betragen P<sub>2,5</sub> / 50 / 97,5 der Gesamtgruppe für TSH 0,8 / 2,69 / 6,49 mU/l. Während im Vergleich zu BE ENT insbesondere für die geringste Gestationsalter mit 1 / 3,18 / 5, 87 (BE AMB) vs. 1,62 / 3,94 / 9,35 mU/l (BE ENT) noch deutliche Unterschiede bestanden, zeigte sich bei beiden Messzeitpunkten mit steigendem Gestationsalter eine zunehmende Angleichung, beispielsweise von 0,88 / 2,38 / 6,34 (BE AMB) vs. 0,88 / 2,85 / 6,43 (BE ENT) bei der höchsten Gestationsaltersgruppe. Somit setzt sich der Abfall der TSH-Werte hin zu höheren Gestations- und Reifealtern fort. Hinsichtlich FT<sub>4</sub> haben die unteren Gestationsalter im Gegensatz zum Entnahmezeitpunkt BE 1 die höchste P<sub>2,5</sub> von 13,4 (BE ENT) bzw. 14 pmol/l (BE AMB), während P<sub>50</sub> und 97,5 über alle Altersgruppen und beide Messzeitpunkt relativ konstant sind und allenfalls geringfügig von den jeweiligen Gesamtgruppenwerten abweichen. Diese betragen für BE ENT 12,45 / 17 / 22 und für BE AMB 12 / 16 / 21 pmol/l. Zusammenfassend lässt sich somit für die Zeitpunkte BE Entlassung und die ambulante Blutentnahme festhalten, dass sich für TSH Cut-Offs von 8 bzw. 6 mU/l für die Detektion einer Unterfunktion anbieten,

während, bei sich wenig unterscheidenden Cut-Offs für FT4, ein gemeinsamer Wert von 13-14 pmol/l veranschlagt werden könnte. Hinsichtlich der Grenzen für eine Überfunktion bietet sich ein Gestationsalter- und Blutentnahmezeitpunkt- übergreifender Cut-Off von 1 mU/l für TSH und 20-21 pmol/l für FT4 an.

Bezüglich einer Gegenüberstellung der Einzelwerte aus genannten Studien sei auf Tabelle 12 verwiesen. Alle aufgeführten Referenzwerte sind gemäß der Studienvorgabe/-fragestellung auf das Tübinger Kollektiv ausgerichtet, andere Studien dienen lediglich der Veranschaulichung und Einordnung der Tübinger Daten unter o.g. Einschränkungen.

Tabelle 12: Vergleich von TSH/FT4 Referenzwert-Studien

		RG		Studien zu Frühgeborenen				
Blutentnahme		Mut[181]	TÜ	Zhu[169]	Kil[254]	Kal <sup>A</sup> [255]	Kal <sup>B</sup> [255]	
BE 1 Vergleiche	LT (d)	14	14	8 - 15	15	14	14	
	GA (SSW)	37 - 42	23 - 32	28-30	23 - 34	22 - 27	28 - 31	
		Anzahl	296	664	247	308	855	1913
	TSH (mU/l)	P2,5	1,72	1,27	0,68			
		P5				0,95	<0,1	0,1
		P50	4,49	3,81		2,62	2,4	2,8
		P95				6,27	12,7	10,6
		P97,5	7,87	13,27	12,53			
		Anzahl	296	681	247	308	/	/
	FT4 (pmol/l)	P2,5	14,54	9	8,44			
		P25				9,01		
		P50	22,65	16		13,26		
		P75				18,15		
		P97,5	28,70	21	25,58			
BE ENT Vergl.	LT (d)	/	47	/	/	49	49	
	GA (SSW)	/	23-32	/	/	22 - 27	28 - 31	
		Anzahl	/	376	/	/	64	220
	TSH (mU/l)	P2,5		1,12				
		P5					0,1	0,1
		P50		3,41			2,8	2,8
		P95					9,6	8,1
		P97,5		7,39				

- Legende: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, FT4 = freies Thyroxin, RG = Reifgeborene, Mut = Mutlu et al. [181], TÜ = Daten aus vorliegender Studie, Zhu = Zhu et al. [169], Kil = Kilchemmann et al. [254], Kal<sup>A</sup> = Kaluarachchi TSH-Perzentilen für Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 27 Schwangerschaftswochen [255], Kal<sup>B</sup> = Kaluarachchi TSH-Perzentilen für Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 31 Schwangerschaftswochen [255], LT = Lebenstag, GA = Gestationsalter, d = Tage, SSW = Schwangerschaftswochen, Vergl. = Vergleiche

#### 4.2.2 Diagnosekriterien und -zeitpunkt

In Ermangelung einer allgemeingültigen Definition für den Zustand der transienten Schilddrüsenunterfunktion bei Frühgeborenen [39] sowie einer klaren Abgrenzung zu milden Formen permanenter kongenitaler Hyperthyreose wurden anhand o.g. Perzentilwerte vereinfachte Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Schilddrüsenunterfunktion im Allgemeinen (ohne weitere Differenzierung derselben) vorgenommen. Vereinfacht bezieht sich darauf, dass jeweils ein TSH bzw. FT4 Cut-Off festgelegt wurde und im Gegenteil nicht mehrere gestationsalterabhängige Cut-Offs oder gar ein kombiniertes Diagnosekriterium/-algorithmus. Dieses Vorgehen dient der Übersichtlichkeit der Ergebnisse, zudem würde dies den Rahmen vorliegender Studie sprengen, zumal nur retrospektiv/beschreibend ausgewertet wurde. Abgeleitet von oben ausgeführten Perzentilen wurde so ein FT4 Cut-Off von  $< 13$  pmol/l und ein TSH Cut-Off von  $> 10$  mU/l festgelegt, ersterer ist eher großzügig gewählt und umfasst so die oben dargelegten Untergrenzen für alle Messzeitpunkte und Gestationsalter während letzterer zwischen der TSH Untergrenze für Blutentnahme 1 (12 mU/l) und BE ENT (8 mU/l) veranschlagt wurde, somit also potentiell Frühgeborene mit Hypothyreose und höherem chronologischen Alter übersehen könnte. Wie in Kapitel 3.4 ausgeführt wurden alle Blutentnahmen zwischen BE1 und BE ENT zu BE KTR verbunden um ein medianes chronologisches Alter bzw. PMA formulieren zu können, zu welchem abgesehen von den bereits festgelegten Blutentnahmezeitpunkten BE 1, BE ENT und BE AMB eine weitere Routineblutentnahme als sinnvoll erscheinen könnte. Durch diese hypothetischen Diagnosekriterien wären für TSH insgesamt 81 und für FT4 insgesamt 163 Patienten mit potentieller Schilddrüsenunterfunktion diagnostiziert worden, hiervon jeweils der Großteil zum Zeitpunkt BE1 mit 58 (71,6%) bzw. 134 (82,2%), bei BE KTR immerhin noch 12 (14,8%) am medianen Lebenstag 49,5 bzw. PMA 35<sup>1/7</sup> (was nahezu dem medianen Entlasslebenstag zur Perzentilengenerierung entspricht) bzw. 13 (8%) bei medianem chronologischen Alter von 24 Lebenstagen bzw. PMA 32<sup>1/7</sup>. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass zusätzliche Routineblutentnahme zwischen BE1 und BE ENT, beispielsweise im postmenstruellen Alter von 32 oder 34 Wochen erfolgen sollten. Im Vergleich zu den medianen Gesamt TSH und FT4 Werte von 12,18 mU/l bzw. 11 pmol/l ist anzumerken, dass die Werte der einzelnen Messzeitpunkte hin zu späteren Zeitpunkten jeweils näher an den festgelegten Cut-Off rücken, was für eine Anpassung dieser, bei-

spielsweise nach Erreichen des Termins (40 Wochen PMA), spricht. Um die hypothetischen Diagnosekriterien mit tatsächlich stattgefundenen Therapie in Verbindung zu setzen wurde zudem untersucht, wie viele Patienten mit LT4 Therapie durch den jeweiligen Cut-Off hätten entdeckt werden können. Für TSH waren es mit 20 Patienten weniger als 26 beim FT4 Cut-Off, allerdings lässt dies keine Rückschlüsse darauf zu, ob der hier gewählte FT4 Cut-Off auch ein geeigneteres Diagnosekriterium darstellt. Es wurde zudem nicht untersucht, welche Detektionsrate ein kombinierter Diagnosealgorithmus aufgewiesen hätte und nicht festgehalten, bei welchen der LT4-substituierten Patienten tatsächlich eine THOP oder CH Diagnose gestellt wurde.

### **4.2.3 Normalisierung der Werte, Überdosierung/Unterdosierung**

In der europäischen Leitlinie [98] wird bezüglich Hypothyreosen eine Nachfolgeuntersuchung 1-2 Wochen nach LT4 Therapiebeginn empfohlen, da zur Wahrung des bestmöglichen kognitiven Outcomes [197-201] eine Rückkehr zu einer euthyreoten Stoffwechsellage in diesem Zeitraum anzustreben ist. Innerhalb des Tübinger Patientenkollektivs mit LT4 Therapie erfolgte zur Untersuchung des Normalisierungszeitpunktes eine Unterscheidung in die Untergruppen ‚zeitnah‘ und ‚verzögert‘, wobei erstere einer Rückkehr in den sich, aus o.g. Diagnosekriterien abgeleiteten Normalbereich ( $FT4 \geq 13$  oder  $TSH \leq 10$ ) zum nächsten, letztere zu einem späteren Blutentnahmezeitpunkt entspricht. Eine Einschränkung dieser Analyse stellt der Ausschluss vieler Patienten aufgrund unterschiedlicher Störfaktoren dar (fehlende Über- bzw. Unterschreitung der Grenzwerte vor Therapiestart, zu große Messabstände, Versterben, nur vorübergehende Normalisierung), was dazu führte, dass von eigentlich 40 Patienten mit LT4-Substitution nur 9 für eine zeitnahe und 14 für eine verzögerte Normalisierung ausgewertet werden konnten. Zwar war bei zeitnaher Normalisierung die LT4 Dosis mit 7,25 (3,73-15,79) im Median etwas größer als 5,99 (3,02-23,35)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  (beides im Rahmen der durch die Leitlinie empfohlenen Dosis), allerdings unterschied sich lediglich die Dauer zwischen Therapiestart und Normalisierung mit 8 bzw. 39,5 Tagen signifikant. Somit lassen sich aus dieser Analyse keine zusätzlichen Rückschlüsse ziehen.

Weiterhin soll nach Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Endokrinologie im Kindesalter eine Dosisanpassung in Ein- bis Dreimonatsintervallen erfolgen, um die TSH Konzentration im altersentsprechenden Referenzbereich und FT4 in dessen oberer Referenzhälfte zu halten. [98] Auch die Tübinger Leitlinie spricht sich für erneu-

te Kontrollen der Schilddrüsenparameter 1 Woche, 4 Wochen und 3 Monate nach begonnener Substitution aus. [242] Dieses regelmäßige Monitoring von TSH und FT4 soll eine adäquate Behandlung mit minimiertem Risiko für adverse Therapieeffekte gewährleisten. [202-204] Insbesondere bei Übertherapieepisoden, selbst wenn diese nur kurz ausfallen, kann es ebenfalls zu einer Verschlechterung der neurokognitiven Entwicklung kommen. [205, 206] Zugrunde liegender Mechanismus scheint eine vorzeitige ZNS Reifung [43] zu sein, die ähnlich wie beim neonatalen Morbus Basedow mit einer möglichen IQ-Verringerung einhergeht [209]. Die Auswirkungen einer Untertherapie auf die kognitive Entwicklung [213-215] entsprechen in abgemilderter Form denen eines Therapieausbleibens, sprich einer verzögerten Reifung des zentralen Nervensystems und Myelinisierungsdefekten, im Gegensatz zu einer Übertherapie scheint die Neuroplastizität zumindest teilweise erhalten zu bleiben [205]. Wie bereits im Kapitel 1.4.1.4 angeführt, spricht sich Bongers-Schokking [205] gegen die Verwendung eines unteren TSH Limits zur Detektion von Übertherapieepisoden aus, da die TSH Konzentrationen in bis zu der Hälfte der Fälle einer exogenen Hyperthyroxinämie nicht im Verhältnis zum aktuellen unteren Referenzlimit gesenkt werden können und eine Übertherapie somit nicht detektiert werden würde. Anstatt dessen empfiehlt er die Bestimmung von Steady-State Konzentrationen (steady-state concentrations / SSC), welche eine individuelle Einschätzung des Supplementationstatus gewährleisten. [208] Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters war die nachträgliche Bestimmung von Steady-State Konzentrationen jedoch nicht möglich und es wurde lediglich ein FT4 Cut-Off von  $\geq 20$  pmol/l (und kein TSH Cut-Off) entsprechend der Erkenntnisse aus o.g. Referenzwertgenerierung für das Tübinger Kollektiv erstellt. Hinsichtlich einer möglichen Untertherapie wurden in Konkordanz zu den Diagnosekriterien eine erneute Über- bzw. Unterschreitung der zur Diagnosestellung angeführten Werte von TSH 10 mU/l bzw. FT4 13 pmol/l festgelegt. Während es bei Unterdosierungen in Übereinstimmung zur Abnahme der Diagnosestellungen einen rückläufigen Trend hin zu späteren Messzeitpunkten gab, lagen die meisten Überdosierungen zum Zeitpunkt BE ENT vor, was bestenfalls vermieden werden sollte, da sich das engmaschige, stationäre Setting besser als das häusliche für eine Therapieoptimierung eignet. Erstaunlicherweise unterscheidet sich die mediane LT4-Dosis im Gesamtwert für alle Messzeitpunkte zwischen über- und unterdosierten Patienten mit 7,03 bzw. 7,14  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  nahezu nicht voneinander und auch nicht von der Dosis bei zeit-

naher Normalisierung von 7,25 µg/kg/d. Somit scheinen sich hinsichtlich der Tübinger Dosisempfehlungen und unter Berücksichtigung der hier festgelegten Diagnose-, Normalisierungs- und Über-/Untertherapiekriterien keine Rückschlüsse von der entsprechenden Dosis auf den Therapieverlauf ziehen zu lassen. Zusätzliche Einschränkungen stellen die geringe Anzahl an gemessenen Unter- bzw. Überdosierungen dar.

#### **4.2.4 Einfluss von Dopamin**

Dopamin wird als natürliches Katecholamin mit positiv dromo-/chrono-/inotroper Wirkung als Therapie der ersten Wahl auf neonatalen Intensivstationen zur Kreislaufunterstützung, insbesondere zur Verbesserung der renalen bzw. splanchnikalen Perfusion, eingesetzt. [256, 257] Durch Vermittlung funktionaler, inhibitorischer Dopaminrezeptoren (D2-like) kann Einfluss auf die hormonale Sekretion der HHT-Achse genommen werden. [258] Unter anderem erfolgt durch Dopamin eine Inhibition der TSH Ausschüttung und somit indirekt auch der Schilddrüsenhormone, was die Aussagekraft neonataler TSH-Screenings für CH einschränken könnte. [143, 256] Bei Frühgeborenen wird durch einen Stopp der Dopamin-Zufuhr eine rasche Umkehrung der Suppression mit einem hormonalen Rebound 24 Stunden nach Therapieende bewirkt. [96, 259] Offen bleibt, ob dies eine prophylaktische LT4-Substitution notwendig macht bzw. ob diese oftmals kurzfristige Hypophysensuppression Langzeitkonsequenzen nach sich zieht. [259] In vorliegender Studie wurde deshalb vor allem der Zusammenhang zwischen Dopamin und L-Thyroxin Therapien beleuchtet. Einerseits erfolgte eine Analyse der höchsten TSH bzw. tiefsten FT4-Werte separat für Patienten mit/ohne L-Thyroxin (L+ bzw. L-) bzw. mit/ohne Dopamin-Therapie (D+ bzw. D-), in einem zweiten Schritt wurden gemischte Therapiegruppen gebildet: ohne Therapie (D-/L-), mit L-Thyroxin ohne Dopamin (D-/L+), mit Dopamin ohne L-Thyroxin (D+/L-), mit beiden Therapieformen (D+/L+) und gegeneinander untersucht. Bei getrennter Betrachtung zeigte sich der höchste mediane TSH-Wert in der Gruppe L+ mit 11,56 mU/l, es folgte D+ mit 6,29 mU/l, während die beiden Gruppen ohne Therapie L- bzw. D- ähnliche höchste TSH Werte aufwiesen. Dahingegen waren der Median der niedrigsten FT4-Werte von L+ bzw. D+ mit 15 pmol/l und von L- bzw. D- mit 10 pmol/l jeweils identisch. Hinsichtlich gemischter Therapiegruppen war zu beobachten, dass die beiden Gruppen ohne L-Thyroxin-Therapie im Vergleich zu den Gruppen mit LT4-Substitution im Median geringere, höchste TSH Werte von 4,69 mU/l für D-/L- bzw. 6,16 mU/l für D+/L- aufwie-

sen. Die höchsten medianen TSH Werte von 11,77 mU/l kamen in der Gruppe D-/L+ vor, während die D+/L+ Gruppe mit 8,05 mU/l signifikant darunter lag. Bezüglich der FT4 Werte wies die Gruppe D-/L- mit 15 pmol/l die erwartungsgemäß am ehesten im Normbereich liegenden tiefsten FT4-Werte auf, während sich mit zunehmender Therapieintensität eine Abnahme der tiefsten medianen FT4 Werte abzeichnete. Hierbei unterscheiden sich die D-/L+ und D+/L- Gruppe mit 11,5 bzw. 12,5 pmol/l nicht signifikant, die Gruppe D+/L+ hob sich mit 7 pmol/l jedoch signifikant von den übrigen Gruppen ab. Für beide Analysen wiesen Gruppen mit D+ Therapie das geringste Gestationsalter und den größten Anteil verstorbener Patienten (jeweils annähernd 50%), als zusätzliche Indikatoren für Krankheitsschwere, auf, während das Gestationsalter der reinen L+ Gruppen stets etwas darüber lag und ein deutlich geringerer Anteil der Kinder verstarb. Zusammenfassend ist anzunehmen, dass es sich bei den Patienten mit Dopamin-Therapie um die kränksten Frühgeborenen (geringstes Gestationsalter, relativ größte Sterberate) handelt, gemäß der Folgeanalyse in Kapitel 3.7 zeigen diese im Vergleich mit Patienten ohne Dopamin Therapie signifikant höhere TSH und niedrigere FT4-Werte sowie einen größeren Anteil an Patienten mit zusätzlicher LT4-Therapie. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Dopamin zu einer Suppression von TSH führt, zumeist aber nur kurzfristig eingesetzt wird, könnte erklärt werden, warum die reinen D+ Gruppen geringere höchste TSH-Werte im Vergleich zu reinen L+ bzw. gemischten L+/D+ Gruppen aufweisen. Einschränkend ist hierbei, dass sowohl die Dauer der Dopamin-Behandlung, als auch die Tatsache, ob die Dopamin-Gabe während der Messung des tiefsten TSH Wertes erfolgte, nicht untersucht wurde. Hinsichtlich FT4 scheint unter Berücksichtigung o.g. Einschränkungen kein derartiger Zusammenhang zu bestehen, da in der Einzelanalyse D- und L- bzw. D+ und L+ ähnliche FT4-Werte und in der Analyse mit kombinierten Gruppen L+/D- und L-/D+ sehr vergleichbare FT4 Werte aufwiesen. TSH trennt also zumindest in dieser Studie besser zwischen L+ und D+ als FT4. Die Prüfung eines kausalen Zusammenhangs ist aufgrund des retrospektiv-beobachtenden Studiendesigns jedoch nicht möglich.

## 4.3 Überarbeitung der Tübinger Schilddrüsenleitlinie

### 4.3.1 Iodid-Substitution

Schwangere und Stillende sollten nach Vorgabe der WHO mindestens 250-300 µg Iodid einnehmen. [13, 14] Zwar ist der Zusammenhang zwischen Iodbilanz und Einschränkung des entwicklungsneurologischen Outcomes bei Frühgeborenen nicht abschließend geklärt, allerdings kommt es, unabhängig vom Gestationsalter, bei niedriger Iodzufuhr zu einem Abfall der Serumwerte von FT4/T3. [22, 26, 260] Deshalb sollte eine Mindestaufnahme von 15 µg/kg/d bei Reif- [14] und 30-40-(60) µg/kg/d bei Frühgeborenen [14, 22, 23] gewährleistet sein. Da enteral [30] / parenteral [12] ernährte Frühgeborene in bis zu 30 % der Fälle durch zu geringe Iodmenge in der Nahrung unterversorgt sind, ist eine zusätzliche Supplementation mit 30-40 µg/kg/d anzuraten [22]. V.a. unter der Prämisse eventuell überflüssiger LT4 Therapie bei THOP [54] stellt dies bei gleichzeitigem Fehlen von unerwünschten Wirkungen einer Iodidsubstitution in diesem Ausmaß eine pragmatische Herangehensweise dar. [8]

### 4.3.2 Diagnostik

#### 4.3.2.1 Messintervall Schilddrüsenparameter

Bei Hochrisikopopulationen (LBW / VLBW / ELBW, Frühgeborenen, Mehrlinge, Intensivaufenthalt) schließen normale TSH Werte in der ersten Lebenswoche (mittels Neugeborenen-Screening) das Vorliegen einer CH / THOP nicht aus, weshalb eine zweizeitige Messung [2, 160, 172] durch Serumtestung von TSH und FT4 [2, 50, 79, 178] im Alter von 2 Wochen empfohlen wird [98] (Referenzwerte aus vorliegender Studie vorhanden). Gemäß einer Analyse der Diagnosezeitpunkte im Rahmen vorliegender Studie (Kapitel 4.2.2) ist zudem eine Messung im PMA von 32 Wochen sowie im Zeitraum von 2 Wochen vor der Entlassung (ca. 36 Wochen PMA) und im Rahmen eines ambulanten Kontrolltermins im korrigierten Alter von 4 Monaten angeraten. Unter LT4-Therapie sollte dann, gemäß einer angestrebten Normalisierung nach 2 Wochen, eine Kontrolluntersuchung zu diesem Zeitpunkt stattfinden sowie eine Dosisanpassung zunächst in Ein- und dann Dreimonatsintervallen erfolgen. [98]

#### **4.3.2.2 Zusätzliche Messverfahren**

Eine Schilddrüsenbildgebung mittels Sonographie erweist sich als hilfreich bei der Unterscheidung von TH und PH. Bei regelrechter Größe und Lokalisation ist eine TH wahrscheinlich, während Patienten mit CH eine Agenesie, hypoplastisches oder atopisches Schilddrüsengewebe aufweisen. [98, 103] Allein stellt diese jedoch keine suffiziente Diagnostik dar, da sowohl eine eutopie CH oder eine ektopische TH möglich sind [103] und die Sonographie eine Dysmorphogenese nicht feststellen kann. [123] Hinsichtlich einer Schilddrüsenszintigraphie ist die Iod-123-Darstellung Methode der Wahl [183], stellt allein aber ebenfalls keine suffiziente Diagnostik dar, denn die Nichtdetektion einer Schilddrüse beim Transfer mütterlicher Autoantikörper oder eines Iodüberschuss sind möglich. [103, 184] Wegen erschwelter Durchführbarkeit in der Perinatalzeit, kann eine Reevaluation bis zum dritten Lebensjahr hinausgezögert werden. [123] Somit ist die kombinierte Bildgebung aus Schilddrüsenultraschall und Radionuklid-Untersuchung als komplementärer Ansatz Mittel der Wahl und lässt auch Aussagen über die zugrunde liegende Ätiologie zu. Bei einer TH aufgrund eines Iodmangels zeigt sich eine vermehrte Radionuklid Aufnahme bei eutop lokalisiertem Schilddrüsengewebe, im Gegensatz zu verminderter Aufnahme bei Iodüberschuss. Im Falle maternaler Schilddrüsenautoantikörper gelingt trotz regelrechter Schilddrüsenlage kein Nachweis einer Radionuklidaufnahme. Die Messung von Schilddrüsenautoantikörpern kann bei Müttern mit autoimmuner Schilddrüsenerkrankung oder Geschwisterkindern mit bereits diagnostizierter CH in Erwägung gezogen werden. [34]

#### **4.3.2.3 Störfaktoren**

Neben einer Unreife der thyroidalen Achse [173] stellen im Rahmen von Frühgeburtlichkeit häufig auftretende Komplikationen (Sepsis [89, 90], PDA [89], RDS [91, 92]) sowie die Anwendung zu deren Behandlung notwendiger Medikamente und Therapien (Glukokortikosteroide [89, 93], Dopamin [89, 93-96, 261], Morphin [89]) Störfaktoren dar und führen häufig durch Unterdrückung der TSH Sekretion zu einer Reduktion der Serumkonzentrationen von T4, T3 und häufig auch TBG. Einzig Aminophylline [89, 97] und eine Heparintherapie [86] bewirken eine Steigerung von T4 / T3 Konzentrationen. Hauptquellen für neonatalen Iodüberschuss sind iodhaltige Hautdesinfektionsmittel sowie Röntgenkontrastmittel, letzteres kann eine zusätzliche Hemmung von Deiodinasen bewirken. [12] Bei relativer Schilddrüsenunreife können Frühgeborene bei Iodüber-

schuss nicht auf Escape-Mechanismen zugreifen, was einen schilddrüsensuppressiven Effekt [3, 69, 70] mit den Folgen einer Hypothyreose [72-75] nach sich zieht. Maßnahmen sind eine Anwendung von iodfreien Antiseptika wie beispielsweise Chlorhexidin [12] sowie eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte bei nicht vermeidbarem Einsatz von iodhaltigem Kontrastmittel, beispielsweise wie in der alten Leitlinie empfohlen 7 Tage nach Applikation. Gemäß der in der Literatur zu Dopamin [256, 258, 259] beschriebenen hormonellen Rebound-Verhaltens scheint eine solche Kontrolle 5-7 Tage nach Ende einer Dopamintherapie ebenfalls als sinnvoll, eine prophylaktische Verabreichung von L-Thyroxin bei lediglich kurzfristiger Therapie hingegen nicht. [259]

### **4.3.3 LT4-Substitution**

#### **4.3.3.1 Therapie bei CH-Verdacht**

TSH-Screeningwerte von  $> 40$  mU/l sprechen für einen unmittelbaren Therapiebeginn [2, 98], ebenso konstante Serumwerte in einem Bereich zwischen 20-40 mU/l [50, 98] und zwar auch ohne Vorliegen eines verringerten FT4-Wertes, obschon dieser bei zusätzlichem Vorliegen den Verdacht erhärtet und in der europäischen Leitlinie auch zur Schweregradeinteilung bei Reifgeborenen herangezogen wird (schwer  $< 5,5$ , moderat  $< 10$ , leicht 10-15 pmol/l). [98] In Abgrenzung zu vorliegenden Referenzwerten für eine TH scheint ein Borderline-Bereich zwischen 15-20 mU/l mit verringertem FT4 (je nach Gestationsalter 13 / 12 pmol/l) sinnvoll, zumal zwischen AAP [2] und ESPE [98] kein Konsens bezüglich TSH-Werten unter 20 mU/l besteht.

Mittel der Wahl zur Therapie bei CH Verdacht ist L-Thyroxin [2, 98], hierbei ist ein zeitnaher Therapiestart (max. in zweiter Lebenswoche [98] bzw. nach zeitnaher Bestätigung durch Kontrollscreening/-serumtestung) essentiell, um eine euthyreote Stoffwechsellage herzustellen. [98, 190, 193-195] Die derzeitige Dosisempfehlung für LT4 beläuft sich auf 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ . [2, 98, 123] Falls eine orale Applikation (pharmazeutisch hergestellte Tabletten oder Flüssigkeiten [98, 196]) nicht möglich ist, wird eine intravenöse Gabe mit 80% der oralen Dosis angeraten. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei bis zu 80% und kann durch Soja, Eisen, Calcium oder Ballaststoffe beeinträchtigt werden. [2, 98] Es besteht eine Therapie-bedingte Hypersensitivität gegenüber Vitamin D in den ersten Behandlungswochen, nicht nur aus diesem Grund sollten betroffenen Eltern schriftliche Informationen zur Verabreichung ausgehändigt werden [98]. Bei

Borderline Fällen sollte nach ggf. erfolgter Zusatzdiagnostik (siehe Kapitel 4.3.2.2) ein Auslassversuch nach 3 Jahren stattfinden, um bei weiterer Unklarheit zwischen Formen einer transienten oder permanenten Hypothyreose zu differenzieren. [2, 136]

#### **4.3.3.2 Therapie bei TH-Verdacht**

Während einige Studien [106, 141, 153] einen negativen Effekt von THOP auf die kognitive Entwicklung negieren, gibt es auch Hinweise für eine Assoziation von THOP mit schlechteren kognitiven Outcomes [124, 125, 148, 150] und erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Cerebralparese [124, 125]. Zusammenfassend spricht die aktuelle Studienlage nicht für eine prophylaktische LT4-Routine-supplementierung bei Frühgeborenen mit Hypothyroxinämie zur Reduzierung neonataler Morbidität, Mortalität und Verbesserung des entwicklungsneurologischen Outcomes. [240] Allerdings existieren in Abgrenzung zu den CH-Diagnosekriterien keine etablierten Richtlinien für Diagnosestellung und LT4-Substitution bei transienten Formen einer Hypothyreose. [39, 138] In Konkordanz zur Empfehlung über die Verwendung altersspezifischer Referenzwerte für T4 [78, 169, 253, 254] und TSH [254, 255], unter Vorbehalt unterschiedlicher Cut-Offs bei verschiedenen Studienpopulation [50], wurden auf Grundlage der hier berichteten Auswertung einer 7-Jahreskohorte zu definierten Zeitpunkten, Referenzwerte speziell für das Tübinger Patientenkollektiv festgelegt. Für FT4 ist dies ein Wert von  $< 11$  pmol/l für ein PMA unter 32 Wochen, sowie  $\leq 13$  pmol/l für ein PMA größer 32 Wochen. Für TSH ist dies ein Wert von  $> 12$  mU/l für ein PMA unter 36 Wochen,  $> 8$  mU/l zwischen einem PMA von 36 Wochen und einem korrigierten Alter von 4 Monaten sowie  $> 6$  mU/l für ein korrigiertes Alter von über 4 Monaten. Solange Unklarheit über die Folgen einer transienten Schilddrüsenunterfunktion bei Frühgeborenen besteht, sollte zwar keine prophylaktische, jedoch eine Behandlung basierend auf den Tübinger Referenzwerten erfolgen, solange nicht die Bedingungen für das Vorliegen einer CH (siehe Abschnitt 4.3.3.1) erfüllt sind. Die beste Studienlage gibt es hinsichtlich 4 [236] - 5 [149] - 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  [138, 236, 237], für höhere Dosen (10 [239] bzw. 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  [131, 239] zeigten sich keine Auswirkungen auf das klinische oder Entwicklungsergebnis, sodass eine Startdosis von (4)-5-(8)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  sinnvoll erscheint. [54, 138, 149, 236] Hinsichtlich des Auftretens einer Unter- bzw. Überfunktion gelten einerseits die o.g. Referenzbereiche bzw. ein Gestationsalter-übergreifender Cut-Off von  $> 20$  pmol/l für FT4. Die Verwendung eines unteren TSH Limits zur Detektion von Übertherapieepisoden

scheint solche hingegen nicht zuverlässig zu entdecken [205], weshalb eine Grenze von  $< 1$  mU/l für TSH nur eingeschränkt anwendbar ist. Hinsichtlich einer Reevaluation scheint die notwendige LT4 Dosis, in Abgrenzung zu einer CH, wegweisend zu sein. Insbesondere wenn in der Neonatalzeit keine Dosiserhöhung notwendig war und sonographisch eine orthotope und regelrecht konfigurierte Schilddrüse nachgewiesen wird [98], sprechen geringe Dosen für das Vorliegen einer TH [34, 98, 121, 136, 218], was eine frühere Reevaluation rechtfertigt [34, 98, 217]. Mehrere Studien konnten im Alter von 12 Monaten nachweisen, dass eine Dosis von 4,1 [220] - 4,8 [219] - 5 [123]  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  für das Vorliegen einer CH und eine Dosis von 2,8 [220] - 3,25 [123] - 3,3 [219]  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  für das Vorliegen einer TH spricht. Zusammengefasst rechtfertigt also eine LT4-Dosis von  $< 3,3$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  im Alter von 12 Monaten eine Reevaluation im Sinne einer probatorischen Dosisreduktion um beispielsweise 30% mit sich anschließender Schilddrüsenfunktionstestung. [123] Ansonsten gelten die Regeln für einen Auslassversuch bei Borderline-Fällen (siehe Kapitel 4.3.3.1).

## 5 Zusammenfassung

Bei transienten Hypothyreosen im Rahmen von Frühgeburtlichkeit (THOP) ist weiterhin Diskussionsgegenstand, ob eine Hormonersatztherapie zur Verbesserung kognitiver Einschränkungen beitragen kann [39, 240, 241]. Vorliegende Dissertation hatte es zum Ziel, zunächst Schilddrüsenreferenzwerte speziell für das Tübinger Patientenkollektiv zu generieren sowie im Sinne der Qualitätssicherung die Therapieergebnisse der Tübinger Schilddrüsenleitlinie aus dem Jahr 2005 (letzte Revision 2007) [242] auszuwerten. In der Folge sollte, unter Berücksichtigung resultierender Ergebnisse sowie unter Einbezug von aktueller Literatur und den europäischen [98] bzw. US-amerikanischen [2] Handlungsempfehlungen zu Schilddrüsenunterfunktion im Kindesalter, eine Überarbeitung der Tübinger Leitlinie mit Formulierung neuer Therapierichtlinien erfolgen.

In diese retrospektive, beobachtende Analyse wurden alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Schwangerschaftswochen eingeschlossen, welche während des Auswertzeitraums zwischen 01.01.2007 und 20.09.2014 im Perinatalzentrum Tübingen zur Welt kamen oder direkt nach einer externen Geburt dorthin verlegt wurden. Insgesamt wurden 822 Frühgeborene (408 weiblich / 414 männlich) mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen geboren und intensivmedizinisch versorgt.

Aus vorliegenden Analysen ließen sich folgende Kernempfehlungen für die Generierung einer neuen Leitlinie der Tübinger Neonatologie ableiten:

### (1) **Diagnostik:**

- NBS mittels Trockenblutkarte im Alter von 48-72 Stunden [98]
- Routine-Serumtestungen von TSH und FT4:
  - im chronologischen Alter von 2 Wochen [2, 50, 79, 178]
  - im PMA von 32 und 36 Wochen
  - im Rahmen ambulanter Kontrolle im korrigierten Alter von 4 Monaten
- Unter LT4-Therapie Routine-Serumtestungen von TSH und FT4:
  - 2 und 4 Wochen nach Therapiestart [194]
  - danach zunächst in 4-6 Wochen-Intervallen [2, 98]

### (2) **LT4-Therapie bei CH-Verdacht:**

- Indikation (dann zeitnaher Therapiestart):
  - TSH Screeningwerte >40 mU/l [2, 98]

- konstante Serumwerte im Bereich 20-40 mU/l [50, 98]
- Borderline-Bereich: 15-20 mU/l sowie verringertes FT4 (s.u.)
- LT4-Dosis:
  - 10-15 µg/kg/d LT4 oral [2, 98, 123] bzw.
  - 50 µg bei reifen Neugeborenen absolut bzw.
  - Jeweils 80% der oralen Dosis i.v. [98]
- Therapiedauer:
  - Bei Borderline-Befunden Auslassversuch nach 3 Jahren [2, 136]
  - Bei CH-Diagnosestellung lebenslange Therapie

**(3) LT4-Therapie bei TH-Verdacht:**

- Indikation (keine prophylaktische Routinesupplementierung [240]):
  - Anhand FT4-Wert:
    - < 11 pmol/l unter 32 Wochen PMA
    - ≤ 13 pmol/l größer 32 Wochen PMA
  - Anhand TSH-Wert:
    - > 12 mU/l unter 36 Wochen PMA
    - > 8 mU/l zwischen 36 Wochen PMA und korrigiert 4 Monaten
    - > 6 mU/l für korrigiertes Alter von über 4 Monaten
- LT4-Dosis:
  - Startdosis von (4)-5-(8) µg/kg/d [54, 138, 149, 236]
- Therapiedauer:
  - Bei LT4-Dosis von < 3,3 µg/kg/d im chron. Alter von 12 Monaten [123, 219, 220] probatorische Dosisreduktion und Funktionstestung [123]
  - Bei Borderline-Befunden Auslassversuch nach 3 Jahren [2, 136]

Aufgrund des retrospektiv-beobachtenden Designs vorliegender Studie, lassen sich keine kausalen Zusammenhänge ableiten, sondern lediglich Assoziationen beschreiben. Insbesondere hinsichtlich der Fragestellungen Einfluss von Störfaktoren, neurologisches Outcome bei THOP durch verschiedene Therapieformen, Unterscheidungsmerkmale CH/TH wäre die Durchführung großer, multizentrischer, prospektiver ggf. interventioneller Studien notwendig.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Andersen, S., et al. (2003). Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*, 13(11), 1069-78. doi:10.1089/105072503770867237
2. Rose, S.R., et al. (2006). Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 117(6), 2290-303. doi:10.1542/peds.2006-0915
3. Ghirri, P., S. Lunardi, and A. Boldrini. (2014). Iodine supplementation in the newborn. *Nutrients*, 6(1), 382-90. doi:10.3390/nu6010382
4. Remer, T. and S. Johner. (2014). Kritischer Nährstoff Jod. *Monatsschr Kinderheilkd*, 162(7), 607-615. doi:10.1007/s00112-014-3089-6
5. Bernal, J. (2005). Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm*, 71, 95-122. doi:10.1016/s0083-6729(05)71004-9
6. Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(3), 249-59. doi:10.1038/ncpendmet0424
7. Porterfield, S.P. and C.E. Hendrich. (1993). The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev*, 14(1), 94-106. doi:10.1210/edrv-14-1-94
8. Williams, F.L., et al. (2017). Supplemental Iodide for Preterm Infants and Developmental Outcomes at 2 Years: An RCT. *139(5)*, e20163703. doi:10.1542/peds.2016-3703
9. Williams, F.L. and R. Hume. (2011). The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroxinaemia. *Ann Clin Biochem*, 48(Pt 1), 7-22. doi:10.1258/acb.2010.010174
10. Sjostrom, E.S., et al. (2016). Intakes of Micronutrients Are Associated With Early Growth in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 62(6), 885-92. doi:10.1097/MPG.0000000000001085
11. Zimmermann, M.B. (2009). Iodine deficiency. *Endocr Rev*, 30(4), 376-408. doi:10.1210/er.2009-0011
12. Ares, S., J. Quero, and G.M. de Escobar. (2008). Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol*, 32(6), 407-12. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.006
13. UNICEF, W.H.O. (2007). Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: a joint statement by WHO and UNICEF. Geneva, World Health Organization. Retrieved 08.01.2019; Available from: [https://www.who.int/nutrition/publications/WHOStatement\\_IDD\\_pregnancy.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/WHOStatement_IDD_pregnancy.pdf).
14. Delange, F. (2007). Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr*, 10(12A), 1571-80; discussion 1581-3. doi:10.1017/S1368980007360941

15. Andersen, S.L., M. Moller, and P. Laurberg. (2014). Iodine concentrations in milk and in urine during breastfeeding are differently affected by maternal fluid intake. *Thyroid*, 24(4), 764-72. doi:10.1089/thy.2013.0541
16. Mulrine, H.M., et al. (2010). Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women. *Am J Clin Nutr*, 92(4), 849-56. doi:10.3945/ajcn.2010.29630
17. Koletzko, B., et al. (2012). Nutrition in pregnancy - Practice recommendations of the Network "Healthy Start - Young Family Network". *Dtsch Med Wochenschr*, 137(25-26), 1366-72. doi:10.1055/s-0032-1305076
18. Zimmermann, M. and F. Delange. (2004). Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr*, 58(7), 979-84. doi:10.1038/sj.ejcn.1601933
19. Röhl, S.S., B. (2011). Jodversorgung bei Schwangeren und Stillenden *Ernährungs Umschau*. Retrieved 08.01.2019; Available from: <https://www.ernaehrungs-umschau.de/print-artikel/08-11-2011-jodversorgung-bei-schwangeren-und-stillenden-begutachtetes-original/>.
20. l'Allemand, D., et al. (1987). Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res*, 28(1), 42-9. doi:10.1159/000180924
21. Agostoni, C., et al. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 50(1), 85-91. doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0
22. Ares, S., et al. (1997). Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(6), 1704-12. doi:10.1210/jcem.82.6.4019
23. Zimmermann, M.B. and C.M. Crill. (2010). Iodine in enteral and parenteral nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 24(1), 143-58. doi:10.1016/j.beem.2009.09.003
24. Belfort, M.B., et al. (2012). Low iodine content in the diets of hospitalized preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), E632-6. doi:10.1210/jc.2011-3369
25. Patel, P. and J. Bhatia. (2017). Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(1), 2-7. doi:10.1016/j.siny.2016.08.002
26. Ares, S., et al. (1994). Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 71(3), F184-91. doi:10.1136/fn.71.3.f184
27. Delange, F. (2001). Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*, 77(906), 217-20. doi:10.1136/pmj.77.906.217
28. Dorea, J.G. (2002). Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol*, 16(4), 207-20. doi:10.1016/s0946-672x(02)80047-5
29. Semba, R.D. and F. Delange. (2001). Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev*, 59(8 Pt 1), 269-78. doi:10.1111/j.1753-4887.2001.tb05512.x
30. Ibrahim, M., et al. (2003). Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88(1), F56-7. doi:10.1136/fn.88.1.f56

31. Kirk, A.B., et al. (2005). Perchlorate and Iodide in Dairy and Breast Milk. *Environmental Science & Technology*, 39(7), 2011-2017. doi:10.1021/es048118t
32. Koletzko, B., et al. (2005). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41 Suppl 2, S1-87. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4
33. Ahmet, A., et al. (2009). Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr*, 98(10), 1568-74. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01412.x
34. Kanike, N., A. Davis, and P.S. Shekhawat. (2017). Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr*, 6(4), 349-358. doi:10.21037/tp.2017.09.07
35. Morreale de Escobar, G., et al. (2008). The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol*, 32(6), 380-6. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.002
36. Calvo, R.M., et al. (2002). Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(4), 1768-77. doi:10.1210/jcem.87.4.8434
37. Contempre, B., et al. (1993). Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 77(6), 1719-22. doi:10.1210/jcem.77.6.8263162
38. Obregon, M.J., et al. (2007). Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*, 10, 86-98. doi:10.1159/000106821
39. Ben-Skowronek, I. and M. Wisniowiecka. (2012). Replacement therapy of secondary hypothyroidism in children born with low body weight improves mental development. *Ann Agric Environ Med*, 19(3), 567-71.
40. Ng, S.M., et al. (2015). Do maternal factors influence neonatal thyroid status in the extreme premature infant? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28(15), 1846-9. doi:10.3109/14767058.2014.970158
41. Bernal, J. and F. Pekonen. (1984). Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*, 114(2), 677-9. doi:10.1210/endo-114-2-677
42. Chan, S., et al. (2002). Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*, 138(2), 109-16. doi:10.1016/s0165-3806(02)00459-5
43. LaFranchi, S. (1999). Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid*, 9(1), 71-8. doi:10.1089/thy.1999.9.71
44. Hume, R., et al. (2004). Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8), 4097-103. doi:10.1210/jc.2004-0573
45. Morreale de Escobar, G., M.J. Obregon, and F. Escobar del Rey. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*, 85(11), 3975-87. doi:10.1210/jcem.85.11.6961

46. Thorpe-Beeston, J.G., et al. (1991). Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*, 324(8), 532-6. doi:10.1056/nejm199102213240805
47. Thorpe-Beeston, J.G., K.H. Nicolaides, and A.M. McGregor. (1992). Fetal thyroid function. *Thyroid*, 2(3), 207-17. doi:10.1089/thy.1992.2.207
48. Murphy, N., et al. (2004). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2824-31. doi:10.1210/jc.2003-030317
49. Franco, B., et al. (2013). Thyroid function in small for gestational age newborns: a review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1(Suppl 1), 2-7. doi:10.4274/jcrpe.846
50. Hashemipour, M., et al. (2018). Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*, 59(1), 3-14. doi:10.1016/j.pedneo.2017.04.006
51. Ballard, P.L., et al. (1998). Plasma thyroid hormones in premature infants: effect of gestational age and antenatal thyrotropin-releasing hormone treatment. TRH Collaborative Trial Participants. *Pediatr Res*, 44(5), 642-9. doi:10.1203/00006450-199811000-00005
52. Biswas, S., et al. (2002). A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics*, 109(2), 222-7. doi:10.1542/peds.109.2.222
53. Pavelka, S., et al. (1997). Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. *Pediatr Res*, 42(6), 812-8. doi:10.1203/00006450-199712000-00016
54. van Wassenaer, A.G., et al. (1997). Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res*, 42(5), 604-9. doi:10.1203/00006450-199711000-00009
55. Williams, F.L., et al. (2004). Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11), 5314-20. doi:10.1210/jc.2004-0869
56. Frank, J.E., et al. (1996). Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*, 128(4), 548-54. doi:10.1016/s0022-3476(96)70368-2
57. Klein, A.H., et al. (1982). Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum Dev*, 6(4), 321-30. doi: 10.1016/0378-3782(82)90070-6
58. Fisher, D.A. (2002). Fetal-Perinatal Thyroid Physiology. In Eugster E.A. and P. O.H. (Eds.), *Developmental Endocrinology: Contemporary Endocrinology: From Research to Clinical Practice* (1st ed.). Totowa: Humana Press.
59. LaFranchi, S. (2015). Thyroid physiology and screening in preterm infants. Retrieved 06.10.2015; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-physiology-and-screening-in-preterm-infants>.
60. Haddow, J.E., et al. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341(8), 549-55. doi:10.1056/nejm199908193410801

61. Lavado-Autric, R., et al. (2003). Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*, *111*(7), 1073-82. doi:10.1172/jci16262
62. Mirabella, G., et al. (2000). The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economies on infant cognitive abilities. *J Pediatr Endocrinol Metab*, *13*(2), 191-4. doi:10.1515/jpem.2000.13.2.191
63. Brown, R.S., et al. (1993). Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab*, *77*(4), 1005-8. doi:10.1210/jcem.77.4.8104953
64. Zakarija, M., J.M. McKenzie, and M.S. Eidson. (1990). Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, *70*(5), 1239-46. doi:10.1210/jcem-70-5-1239
65. Pacaud, D., et al. (1993). Outcome of 3 siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *Pediatric Research*, *33*, S92. doi:10.1203/00006450-199305001-00532
66. Atwell, T.D., et al. (2008). Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol*, *191*(1), 268-71. doi:10.2214/ajr.07.3336
67. Bourjeily, G., et al. (2010). Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology*, *256*(3), 744-50. doi:10.1148/radiol.10100163
68. van den Hove, M.F., et al. (1999). Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie*, *81*(5), 563-70. doi:10.1016/s0300-9084(99)80111-4
69. Roti, E., A. Gnudi, and L.E. Braverman. (1983). The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev*, *4*(2), 131-49. doi:10.1210/edrv-4-2-131
70. Wolff, J. and I.L. Chaikoff. (1948). The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland. *J Biol Chem*, *172*(2), 855.
71. Robuschi, G., et al. (1987). Cord blood iodothyronine and thyrotropin concentrations in newborns of mothers exposed to povidone iodine in the last trimester. *J Endocrinol Invest*, *10*(2), 183-6. doi:10.1007/bf03347188
72. Dembinski, J., et al. (2000). Thyroid function in very low birthweight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium iopromide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *82*(3), F215-7. doi:10.1136/fn.82.3.f215
73. Parravicini, E., et al. (1996). Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants. *Pediatrics*, *98*(4 Pt 1), 730-4.
74. Weber, G., et al. (1998). Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *79*(1), F70-2. doi:10.1136/fn.79.1.f70
75. Wolff, J. (1969). Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med*, *47*(1), 101-24. doi:10.1016/0002-9343(69)90245-9
76. Morreale de Escobar, G., M.J. Obregón, and F. Escobar del Rey. (2007). The Thyroid and Early Brain Development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *20*(Supplement), 103. doi:10.1515/JPEM.2007.20.S1.103
77. Morreale de Escobar, G., M.J. Obregon, and F.E. del Rey. (2004). Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *18*(2), 225-48. doi:10.1016/j.beem.2004.03.012

78. Adams, L.M., et al. (1995). Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr*, 126(1), 122-7. doi:10.1016/s0022-3476(95)70514-7
79. Rooman, R.P., et al. (1996). Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr*, 155(3), 211-5. doi:10.1007/BF01953940
80. Carrascosa, A., et al. (2004). Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid*, 14(6), 435-42. doi:10.1089/105072504323150741
81. Tylek-Lemanska, D., M. Kumorowicz-Kopiec, and J. Starzyk. (2005). Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen*, 12(4), 166-9. doi:10.1258/096914105775220697
82. Mercado, M., et al. (1988). Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev*, 16(2-3), 131-41. doi:10.1016/0378-3782(88)90093-x
83. Delange, F., et al. (1984). Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*, 105(3), 462-9. doi:10.1016/s0022-3476(84)80030-x
84. Klein, R.Z., et al. (1997). Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47(4), 411-7. doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2511064.x
85. Khan, N.S., et al. (2002). Thyroxine-binding globulin cleavage in cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(7), 3321-3. doi:10.1210/jcem.87.7.8659
86. Jaume, J.C., et al. (1996). Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid*, 6(2), 79-83. doi:10.1089/thy.1996.6.79
87. Chopra, I.J. (1997). Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab*, 82(2), 329-34. doi:10.1210/jcem.82.2.3745
88. Vulsmas, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 321(1), 13-6. doi:10.1056/nejm198907063210103
89. Williams, F.L., et al. (2005). Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(11), 5954-63. doi:10.1210/jc.2005-1049
90. Das, B.K., et al. (2002). Serum cortisol and thyroid hormone levels in neonates with sepsis. *Indian J Pediatr*, 69(8), 663-5. doi:DOI: 10.1007/BF02722699
91. Uhrmann, S., et al. (1978). Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. *J Pediatr*, 92(6), 968-73. doi:10.1016/s0022-3476(78)80379-5
92. Simpson, J., et al. (2005). Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3), 1271-9. doi:10.1210/jc.2004-2091
93. Arai, H., et al. (2009). Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Int*, 51(6), 800-3. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02852.x
94. Carrascosa, A., et al. (2008). Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21(3), 237-43. doi:10.1515/jpem.2008.21.3.237

95. Seri, I., et al. (1985). Effect of low-dose dopamine infusion on prolactin and thyrotropin secretion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Biol Neonate*, 47(6), 317-22. doi:10.1159/000242134
96. Van den Berghe, G., F. de Zegher, and P. Lauwers. (1994). Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med*, 22(11), 1747-53.
97. Hikita, T., et al. (1989). Effect of aminophylline injection on the pituitary-thyroid axis in asthmatics. *Jpn J Med*, 28(3), 303-8. doi:10.2169/internalmedicine1962.28.303
98. Leger, J., et al. (2014). European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(2), 363-84. doi:10.1210/jc.2013-1891
99. Ford, G. and S.H. LaFranchi. (2014). Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 28(2), 175-87. doi:10.1016/j.beem.2013.05.008
100. Waller, D.K., et al. (2000). Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*, 62(1), 36-41. doi:10.1002/1096-9926(200007)62:1<36::Aid-tera8>3.0.Co;2-w
101. McGrath, N., et al. (2018). Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland. *Pediatrics*, 142(4). doi:10.1542/peds.2018-1199
102. Harris, K.B. and K.A. Pass. (2007). Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab*, 91(3), 268-77. doi:10.1016/j.ymgme.2007.03.012
103. Parks, J.S., et al. (2010). The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 125 Suppl 2, S54-63. doi:10.1542/peds.2009-1975F
104. Hinton, C.F., et al. (2010). Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*, 125 Suppl 2, S37-47. doi:10.1542/peds.2009-1975D
105. Chung, M.L. (2017). Incidence and Risk Factor of Permanent Hypothyroidism in Preterm Infants. *Journal of Neonatal Biology*, 6(2). doi:10.4172/2167-0897.1000254
106. Alm, J., et al. (1984). Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289(6453), 1171-5.
107. Mercado, M., et al. (1987). Symptomatic hypothyroxinemia with normal TSH levels in preterm infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 26(7), 343-6. doi:10.1177/000992288702600704
108. Panamonta, O., et al. (2003). Newborn screening for congenital hypothyroidism in Khon Kaen University Hospital, the first three years, a preliminary report. *J Med Assoc Thai*, 86(10), 932-7.
109. Loeber, J.G. (2007). Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 30(4), 430-8. doi:10.1007/s10545-007-0644-5
110. Karamzadeh, Z., et al. (2011). Does congenital hypothyroidism have different etiologies in iran? *Iran J Pediatr*, 21(2), 188-92.

111. Ordooei, M., et al. (2013). Prevalence of Permanent Congenital Hypothyroidism in Children in Yazd, Central Iran. *Iran J Public Health*, 42(9), 1016-20.
112. Ford, G.A., et al. (2016). Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*, 86(3), 169-177. doi:10.1159/000448658
113. Smerdely, P., et al. (1989). Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet*, 2(8664), 661-4. doi:10.1016/s0140-6736(89)90903-3
114. Chabrolle, J.P. and A. Rossier. (1978). Goitre and hypothyroidism in the newborn after cutaneous absorption of iodine. *Arch Dis Child*, 53(6), 495-8. doi:10.1136/adsc.53.6.495
115. Bhavani, N. (2011). Transient congenital hypothyroidism. *IS(6)*, 117-120. doi:10.4103/2230-8210.83345
116. Hashemipour, M., et al. (2009). Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*, 16(1), 11-6. doi:10.1258/jms.2009.008090
117. Gaudino, R., et al. (2005). Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62(4), 444-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02239.x
118. Pacaud, D., et al. (1995). Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 127(2), 275-7. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70308-x
119. Dorreh, F., et al. (2014). Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 6(2), 105-10. doi:10.4274/Jcrpe.1287
120. Korzeniewski, S.J., et al. (2013). Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr*, 162(1), 177-82. doi:10.1016/j.jpeds.2012.06.050
121. Rabbiosi, S., et al. (2013). Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(4), 1395-402. doi:10.1210/jc.2012-3174
122. Unüvar, T., et al. (2013). The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5(3), 170-3. doi:10.4274/Jcrpe.931
123. Cho, M.S., et al. (2014). Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 19(3), 141-5. doi:10.6065/apem.2014.19.3.141
124. Den Ouden, A.L., et al. (1996). The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res*, 39(1), 142-5. doi:10.1203/00006450-199604001-00862

125. Reuss, M.L., et al. (1996). The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*, 334(13), 821-7. doi:10.1056/nejm199603283341303
126. Simic, N., E.V. Asztalos, and J. Rovet. (2009). Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid*, 19(4), 395-401. doi:10.1089/thy.2008.0282
127. Delahunty, C., et al. (2010). Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11), 4898-908. doi:10.1210/jc.2010-0743
128. Biswas, S., et al. (2003). Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial--thyroid hormone replacement in neonates. *Pediatr Res*, 53(1), 48-56. doi:10.1203/00006450-200301000-00011
129. Briet, J.M., et al. (2001). Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics*, 107(4), 712-8. doi: 10.1542/peds.107.4.712
130. van Wassenaer, A.G., et al. (2005). Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 116(5), e613-8. doi:10.1542/peds.2005-0876
131. Vanhole, C., et al. (1997). L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res*, 42(1), 87-92. doi:10.1203/00006450-199707000-00014
132. Brown, R.S., et al. (1996). Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(3), 1147-51. doi:10.1210/jcem.81.3.8772590
133. Calaciura, F., et al. (2002). Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(7), 3209-14. doi:10.1210/jcem.87.7.8662
134. Daliva, A.L., et al. (2000). Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 136(1), 53-6. doi:10.1016/s0022-3476(00)90049-0
135. Cody, D., et al. (2003). The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(3), 375-8. doi:10.1515/jpem.2003.16.3.375
136. Eugster, E.A., et al. (2004). Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 144(5), 643-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.02.020
137. Ng, S.M. (2008). Hypothyroxinemia of prematurity: cause, diagnosis and management. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 3(4), 453-462. doi:10.1586/17446651.3.4.453
138. Ng, S.M., et al. (2013). An explanatory randomised placebo controlled trial of levothyroxine supplementation for babies born <28 weeks' gestation: results of the TIPIT trial. *Trials*, 14, 211. doi:10.1186/1745-6215-14-211
139. Radunovic, N., et al. (1991). Thyroid Function in Fetus and Mother during the Second Half of Normal Pregnancy. *Neonatology*, 59(3), 139-148. doi:10.1159/000243336
140. Ballabio, M., et al. (1989). Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 31(5), 565-71. doi:10.1111/j.1365-2265.1989.tb01280.x

141. Hollanders, J.J., et al. (2015). No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(12), 4648-53. doi:10.1210/jc.2015-3078
142. Richard, K., et al. (1998). Ontogeny of Iodothyronine Deiodinases in Human Liver1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2868-2874. doi:10.1210/jcem.83.8.5032
143. Filippi, L., et al. (2004). Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr*, 163(1), 7-13. doi:10.1007/s00431-003-1359-8
144. Kantor Herring, M.J., et al. (2003). Are perinatal risk factors helpful in predicting and optimizing treatment strategies for transient hypothyroxinemia in very-low-birth-weight infants? *Am J Perinatol*, 20(6), 333-9. doi:10.1055/s-2003-42691
145. Paul, D.A., et al. (1998). Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 101(5), 903-7. doi:10.1542/peds.101.5.903
146. Belet, N., et al. (2003). Thyroid function tests in preterm infants born to preeclamptic mothers with placental insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(8), 1131-5. doi:10.1515/jpem.2003.16.8.1131
147. Tahirovic, H.F. (1994). Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatr Endocrinol*, 7(1), 39-41. doi:10.1515/jpem.1994.7.1.39
148. Fisher, D.A. (2007). Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev*, 4(4), 317-28.
149. Uchiyama, A., et al. (2017). Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age. *J Perinatol*, 37(5), 602-605. doi:10.1038/jp.2016.266
150. Meijer, W.J., et al. (1992). Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child*, 67(7), 944-7. doi:10.1136/adc.67.7.944
151. Lucas, A., et al. (1988). Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child*, 63(10), 1201-6. doi:10.1136/adc.63.10.1201
152. Karna, P. (1991). Developmental follow-up of very low birthweight premature infants with low free thyroxine. *Am J Perinatol*, 8(4), 288-91. doi:10.1055/s-2007-999399
153. Hadeed, A.J., et al. (1981). Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 68(4), 494-8.
154. Bauer, K., O. Linderkamp, and H.T. Versmold. (1993). Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants. *Archives of disease in childhood*, 69(5 Spec No), 521-522. doi:10.1136/adc.69.5\_spec\_no.521
155. Slaughter, J.L., et al. (2010). The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics*, 126(5), 910-6. doi:10.1542/peds.2010-0943

156. LaFranchi, S.H. (2011). Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(10), 2959-67. doi:10.1210/jc.2011-1175
157. Grosse, S.D. and G. Van Vliet. (2011). Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child*, 96(4), 374-9. doi:10.1136/adc.2010.190280
158. Geelhoed, E.A., et al. (2005). Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*, 41(11), 575-9. doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x
159. Klein, A.H., A.V. Agustin, and T.P. Foley. (1974). Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *The Lancet*, 304(7872), 77-79. doi:10.1016/S0140-6736(74)91637-7
160. LaFranchi, S.H. (2010). Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis*, 33(Suppl 2), S225-33. doi:10.1007/s10545-010-9062-1
161. Lee, J.H., et al. (2015). Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean journal of pediatrics*, 58(6), 224-229. doi:10.3345/kjp.2015.58.6.224
162. Muhammad, Z. and M. Irshad. (2013). Comparison of serum TSH and T4 levels in preterm and term neonates for screening of congenital hypothyroidism. *21*, 194-197.
163. Bijarnia, S., B. Wilcken, and V.C. Wiley. (2011). Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis*, 34(3), 827-33. doi:10.1007/s10545-011-9286-8
164. Langham, S., et al. (2013). Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *European thyroid journal*, 2(3), 180-186. doi:10.1159/000350039
165. Mengreli, C., et al. (2010). Screening for Congenital Hypothyroidism: The Significance of Threshold Limit in False-Negative Results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4283-4290. doi:10.1210/jc.2010-0057
166. Korada, M., et al. (2008). Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(4), F286-8. doi:10.1136/adc.2007.134999
167. Korada, S.M., et al. (2010). Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child*, 95(3), 169-73. doi:10.1136/adc.2008.147884
168. Corbetta, C., et al. (2009). A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71(5), 739-45. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x
169. Zhu, L., et al. (2013). Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 26(5-6), 463-7. doi:10.1515/jpem-2012-0277
170. McGrath, N., et al. (2019). Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-

- Stimulating Hormone Elevation. *The Journal of Pediatrics*, 205, 77-82. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.044
171. Hunter, M.K., et al. (1998). Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone—screening concentrations: Results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics*, 132(1), 70-74. doi:10.1016/S0022-3476(98)70487-1
172. Woo, H.C., et al. (2011). Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*, 158(4), 538-42. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.018
173. Fisher, D.A. (2008). Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol*, 32(6), 387-97. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.003
174. Williams, F.L., et al. (2005). Transient hypothyroxinemia in preterm infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8), 4599-606. doi:10.1210/jc.2005-0214
175. Perry, R., et al. (2002). Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(9), 4072-7. doi:10.1210/jc.2001-011995
176. Olivieri, A., et al. (2007). High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8), 3141-7. doi:10.1210/jc.2007-0238
177. Chung, H.R., et al. (2009). High Incidence of Thyroid Dysfunction in Preterm Infants. *J Korean Med Sci*, 24(4), 627-631. doi:10.3346/jkms.2009.24.4.627
178. Niwa, F., et al. (2012). Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77(2), 255-61. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04323.x
179. Spencer, C.A., et al. (1990). Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(2), 453-60. doi:10.1210/jcem-70-2-453
180. van Der Zwet, W.C., et al. (2002). Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics*, 109(1), 79-85. doi:10.1542/peds.109.1.79
181. Mutlu, M., et al. (2012). Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(2), 120-4. doi:10.3109/14767058.2011.561894
182. El-Desouki, M., et al. (1995). Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Eur J Nucl Med*, 22(9), 1005-8. doi:10.1007/BF00808411
183. Schoen, E.J., et al. (2004). The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (<sup>123</sup>I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 114(6), e683-8. doi:10.1542/peds.2004-0803
184. Perry, R.J., et al. (2006). Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child*, 91(12), 972-6. doi:10.1136/adc.2006.096776
185. Jones, J.H., et al. (2006). Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child*, 91(8), 680-5. doi:10.1136/adc.2005.088427

186. Cooke, R.W. (2005). Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90(1), F60-3. doi:10.1136/adc.2004.059188
187. Tan, M., L. Abernethy, and R. Cooke. (2008). Improving head growth in preterm infants--a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(5), F342-6. doi:10.1136/adc.2007.124255
188. Glorieux, J., et al. (1988). Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res*, 24(1), 6-8. doi:10.1203/00006450-198807000-00003
189. Wasniewska, M., et al. (2003). In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first Year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol*, 149(1), 1-6. doi:10.1530/eje.0.1490001
190. Cassio, A., et al. (2003). Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*, 111(5 Pt 1), 1055-60. doi:10.1542/peds.111.5.1055
191. Grozinsky-Glasberg, S., et al. (2006). Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(7), 2592-9. doi:10.1210/jc.2006-0448
192. Horn, S. and H. Heuer. (2010). Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol*, 315(1-2), 19-26. doi:10.1016/j.mce.2009.09.008
193. Zoeller, R.T., S.W. Tan, and R.W. Tyl. (2007). General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit Rev Toxicol*, 37(1-2), 11-53. doi:10.1080/10408440601123446
194. Bakker, B., et al. (2002). Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57(4), 529-37. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01632.x
195. Bongers-Schokking, J.J., et al. (2000). Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 136(3), 292-7. doi:10.1067/mpd.2000.103351
196. Germak, J.A. and T.P. Foley, Jr. (1990). Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 117(2 Pt 1), 211-9. doi:10.1016/s0022-3476(05)80532-3
197. Glorieux, J., J. Dussault, and G. Van Vliet. (1992). Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr*, 121(4), 581-4. doi:10.1016/s0022-3476(05)81150-3
198. LaFranchi, S.H. and J. Austin. (2007). How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20(5), 559-78. doi:10.1515/jpem.2007.20.5.559
199. Rovet, J.F. (1999). Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*, 9(7), 741-8. doi:10.1089/thy.1999.9.741
200. Salerno, M., et al. (2002). Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*, 12(1), 45-52. doi:10.1089/105072502753451968

201. Selva, K.A., et al. (2005). Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*, 147(6), 775-80. doi:10.1016/j.jpeds.2005.07.024
202. Flynn, R.W., et al. (2010). Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(1), 186-93. doi:10.1210/jc.2009-1625
203. Penfold, J.L. and D.A. Simpson. (1975). Premature craniosynostosis-a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr*, 86(3), 360-3. doi:10.1016/s0022-3476(75)80963-2
204. Salerno, M., et al. (2008). Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(7), 2486-91. doi:10.1210/jc.2007-2315
205. Bongers-Schokking, J.J., et al. (2013). Cognitive Development in Congenital Hypothyroidism: Is Overtreatment a Greater Threat Than Undertreatment? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4499-4506. doi:10.1210/jc.2013-2175
206. Alvarez, M., et al. (2010). Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*, 74(2), 114-20. doi:10.1159/000313370
207. Dimitropoulos, A., et al. (2009). Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*, 65(2), 242-8. doi:10.1203/PDR.0b013e31818d2030
208. Bongers-Schokking, J.J., et al. (2013). Experience in Treating Congenital Hypothyroidism: Implications Regarding Free Thyroxine and Thyrotropin Steady-State Concentrations During Optimal Levothyroxine Treatment. *Thyroid*, 23(2), 160–165. doi:10.1089/thy.2011.0262
209. Daneman, D. and N.J. Howard. (1980). Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr*, 97(2), 257-9. doi:10.1016/s0022-3476(80)80487-2
210. Rovet, J. and M. Alvarez. (1996). Thyroid hormone and attention in school-age children with congenital hypothyroidism. *J Child Psychol Psychiatry*, 37(5), 579-85. doi:10.1111/j.1469-7610.1996.tb01444.x
211. Fernandez, M., et al. (2004). Thyroid hormone participates in the regulation of neural stem cells and oligodendrocyte precursor cells in the central nervous system of adult rat. *Eur J Neurosci*, 20(8), 2059-70. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03664.x
212. Marta, C.B., et al. (1998). Sustained neonatal hyperthyroidism in the rat affects myelination in the central nervous system. *J Neurosci Res*, 53(2), 251-9. doi:10.1002/(sici)1097-4547(19980715)53:2<251::Aid-jnr14>3.0.Co;2-9
213. Heyerdahl, S., B.F. Kase, and S.O. Lie. (1991). Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *The Journal of Pediatrics*, 118(6), 850-857. doi:10.1016/S0022-3476(05)82194-8
214. Leger, J., B. Larroque, and J. Norton. (2001). Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young

- adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr*, 90(11), 1249-56. doi:10.1080/080352501317130272
215. Oerbeck, B., et al. (2003). Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics*, 112(4), 923-30. doi:10.1542/peds.112.4.923
216. Parazzini, C., et al. (2002). Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(10), 1669-73.
217. Jung, J.M., H.Y. Jin, and M.L. Chung. (2016). Feasibility of an Early Discontinuation of Thyroid Hormone Treatment in Very-Low-Birth-Weight Infants at Risk for Transient or Permanent Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 85(2), 131-9. doi:10.1159/000443399
218. Lim, G., Y.K. Lee, and H.S. Han. (2014). Early discontinuation of thyroxine therapy is possible in most very low-birthweight infants with hypothyroidism detected by screening. *Acta Paediatr*, 103(3), e123-9. doi:10.1111/apa.12450
219. Hong, S.Y., et al. (2005). Factors distinguishing between transient and permanent hypothyroidism in patients diagnosed as congenital hypothyroidism by newborn screening. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol*, 10, 154-160.
220. Unüvar, T., et al. (2013). The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 5(3), 170-173. doi:10.4274/Jcrpe.931
221. Boileau, P., et al. (2004). 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*, 61(5), 228-33. doi:10.1159/000076597
222. Morin, A., et al. (2002). Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15(7), 973-7. doi:10.1515/jpem.2002.15.7.973
223. Mirabella, G., et al. (2000). The Effect of Abnormal Intrauterine Thyroid Hormone Economies on Infant Cognitive Abilities. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13(2), 191-194. doi:10.1515/jpem.2000.13.2.191
224. Delvecchio, M., et al. (2006). Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65(5), 693-7. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02651.x
225. Salerno, M., et al. (2001). Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol*, 145(4), 377-83. doi: 10.1530/eje.0.1450377
226. Bongers-Schokking, J.J. (2001). Pre- and postnatal brain development in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14 Suppl 6, 1463-8.
227. Grüters, A., A. Jenner, and H. Krude. (2002). Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 16(2), 369-82. doi:10.1053/beem.2002.0202
228. Rovet, J. and D. Daneman. (2003). Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic

- outcome. *Paediatr Drugs*, 5(3), 141-9. doi:10.2165/00128072-200305030-00001
229. Rovet, J.F. (2002). Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol*, 8(3), 150-62. doi:10.1076/chin.8.3.150.13501
230. Leger, J., et al. (2011). 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*, 96(6), 1771-82. doi:10.1210/jc.2010-2315
231. Rovet, J.F. (2005). Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*, 115(1), e52-7. doi:10.1542/peds.2004-1492
232. Rovet, J.F. and R. Ehrlich. (2000). Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 105(3 Pt 1), 515-22. doi:10.1542/peds.105.3.515
233. Hassani, Y., et al. (2012). 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*, 97(6), 1897-904. doi:10.1210/jc.2011-3286
234. Rogahn, J., et al. (2000). Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 83(2), F86-90. doi:10.1136/fn.83.2.f86
235. Linn, M., B.A. Yoder, and R.H. Clark. (2010). Increasing supplemental thyroid hormone use among premature infants born at 23 to 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*, 27(9), 731-5. doi:10.1055/s-0030-1253556
236. La Gamma, E.F., et al. (2009). Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation. *Pediatrics*, 124(2), e258-68. doi:10.1542/peds.2008-2837
237. van Wassenaer, A.G., et al. (1997). Effects of Thyroxine Supplementation on Neurologic Development in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *New England Journal of Medicine*, 336(1), 21-26. doi:10.1056/nejm199701023360104
238. van Wassenaer-Leemhuis, A., et al. (2014). Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months. *Thyroid*, 24(7), 1162-9. doi:10.1089/thy.2013.0618
239. Smith, L.M., et al. (2000). Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol*, 20(7), 427-31. doi:10.1038/sj.jp.7200417
240. Osborn, D.A. and R.W. Hunt. (2007). Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd005948. doi:10.1002/14651858.CD005948.pub2
241. La Gamma, E.F. and N. Paneth. (2012). Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr*, 24(2), 172-80. doi:10.1097/MOP.0b013e32835067cc
242. Ranke, M.B., M. Moll, and A. Arand. (2007). Neonatale Schilddrüsendiagnostik und -therapie, 3. Auflage. In *Neo-Info M 37*, 1-2. Tübingen: Neonatologie Tübingen.

243. NCCLS. (2004). Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition. In *NCCLS Document H18-A3*. Wayne (PA): NCCLS.
244. Bayer. (2005). ADVIA Centaur Testanleitung. In *111615 Rev. J*, TSH 1-10: Bayer HealthCare LCC.
245. Bayer. (2004). ADVIA Centaur Testanleitung. In *111625 Rev. M*, FrT4 1-8: Bayer Health Care LCC.
246. Fisher, D.A. and A.H. Klein. (1981). Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*, 304(12), 702-12. doi:10.1056/nejm198103193041205
247. Song, S.I., D. Daneman, and J. Rovet. (2001). The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr*, 22(6), 376-84. doi:10.1097/00004703-200112000-00005
248. Weindling, A.M. (2010). Clinical aspects of brain injury in the preterm infant. In H. Lagercrantz, et al. (Eds.), *The Newborn Brain. Neuroscience and clinical applications* (pp. 301-328). Cambridge, New York: Cambridge University Press.
249. Chopra, I.J. (1997). Euthyroid Sick Syndrome: Is It a Misnomer? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(2), 329-334. doi:10.1210/jcem.82.2.3745
250. De Groot, L.J. (1999). Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(1), 151-64. doi:10.1210/jcem.84.1.5364
251. Stockigt, J.R. (2001). Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(2), 265-89. doi:10.1016/s0889-8529(05)70187-0
252. Baloch, Z., et al. (2003). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 13(1), 3-126. doi:10.1089/105072503321086962
253. Kok, J.H., et al. (1983). Normal ranges of T4 screening values in low birthweight infants. *Archives of disease in childhood*, 58(3), 190-194. doi:10.1136/adc.58.3.190
254. Kilchemmann F., C., et al. (2018). Niveles de hormonas tiroideas en recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos. *Rev Chil Pediatr*, 89(2), 202-207.
255. Kaluarachchi, D.C., et al. (2019). Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. *Pediatrics*, 144(2). doi:10.1542/peds.2019-0290
256. de Zegher, F., et al. (1995). Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *84(2)*, 213-214. doi:10.1111/j.1651-2227.1995.tb13614.x
257. Seri, I. (1995). Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr*, 126(3), 333-44. doi:10.1016/s0022-3476(95)70445-0
258. Wood, D.F., J.M. Johnston, and D.G. Johnston. (1991). Dopamine, the dopamine D2 receptor and pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 35(6), 455-66. doi:10.1111/j.1365-2265.1991.tb00928.x
259. Filippi, L., et al. (2007). Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92(5), F367-71. doi:10.1136/adc.2006.098566

260. Ares, S., J. Quero, and G. Morreale de Escobar. (2005). Neonatal iodine deficiency: clinical aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18 Suppl 1, 1257-64. doi:10.1515/jpem.2005.18.s1.1257
261. Seri, I., et al. (1993). Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res*, 34(6), 742-9. doi:10.1203/00006450-199312000-00009

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE 1 in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....</b>	<b>52</b>
<b>Abbildung 2: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE 1 in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....</b>	<b>53</b>
<b>Abbildung 3: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE Entlassung in Abhängigkeit vom Gestationsalter .....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 4: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE Entlassung in Abhängigkeit vom Gestationsalter .....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 5: TSH Perzentilen Zeitpunkt BE AMB in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....</b>	<b>56</b>
<b>Abbildung 6: FT4 Perzentilen Zeitpunkt BE AMB in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....</b>	<b>56</b>
<b>Abbildung 7: Verteilung der Therapieformen in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt .....</b>	<b>58</b>
<b>Abbildung 8: Diagnosezeitpunkte LT4-behandelter Kinder nach TSH/FT4 Diagnosekriterien .....</b>	<b>63</b>
<b>Abbildung 9: Erster Zeitpunkt TSH &gt; 10 mU/l als Diagnosekriterium Schilddrüsenunterfunktion .....</b>	<b>64</b>
<b>Abbildung 10: Erster Zeitpunkt FT4 &lt; 13 pmol/l als Diagnosekriterium Schilddrüsenunterfunktion .....</b>	<b>64</b>
<b>Abbildung 11: Dauer zwischen Therapiebeginn LT4 und Normalisierung (FT4 ≥ 13 und TSH ≤ 10).....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildung 12: LT4-Dosis zum Zeitpunkt der Normalisierung (FT4 ≥ 13 und TSH ≤ 10) .....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildung 13: FT4 ≥ 20 pmol/l als Kriterium für Überdosierung LT4-Therapie .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildung 14: FT4 &lt; 13 pmol/l und/oder TSH &gt; 10 mU/l als Kriterium für Unterdosierung LT4 .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildung 15: LT4 Dosierung bei Unterdosierung (FT4 &lt; 13 und/oder TSH &gt; 10) vs. Dosis bei Überdosierung (FT4 ≥ 20 pmol/l) .....</b>	<b>70</b>

<b>Abbildung 16: FT4 Werte bei Unterdosierung (FT4 &lt; 13 und/oder TSH &gt; 10) vs. FT4 Werte bei Überdosierung (FT4 ≥ 20 pmol/)</b> .....	70
<b>Abbildung 17: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von LT4+ / LT4- (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)</b> .....	72
<b>Abbildung 18: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von LT4+ / LT4- .....</b>	72
<b>Abbildung 19: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von Dopa+ / Dopa- (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)</b> .....	73
<b>Abbildung 20: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von Dopa+ / Dopa-.....</b>	74
<b>Abbildung 21: Höchste TSH Werte in Abhängigkeit von LT4- und Dopamin Therapiekombinationen (P100 aus Übersichtsgründen nicht dargestellt)</b> .....	76
<b>Abbildung 22: Tiefste FT4 Werte in Abhängigkeit von LT4- und Dopamin Therapiekombinationen</b> .....	77
<b>Abbildung 23: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf LT4-Therapie/ keine Therapie</b> .....	78
<b>Abbildung 24: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf höchstes TSH &gt; 10 / ≤ 10 mU/l.....</b>	79
<b>Abbildung 25: Dopamin-Therapie/keine Therapie bezogen auf tiefstes FT4 &lt; 13 / ≥ 13 pmol/l .....</b>	79

### 6.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	<b>Postnataler TSH / FT4 Verlauf nach GA.....</b>	<b>18</b>
<b>Tabelle 2:</b>	<b>Generelle und perinatale Charakteristika .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabelle 3:</b>	<b>TSH / FT4 Perzentilen nach GA bei Geburt, Zeitpunkt BE 1, BE ENT, BE AMB .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabelle 4:</b>	<b>Verteilung der Therapieformen bezogen auf Gestationsalter bei Geburt .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabelle 5:</b>	<b>Therapieverlauf stationär.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabelle 6:</b>	<b>Erstes TSH &gt; 10 / FT4 &lt; 13 in Bezug zu entsprechender Blutentnahme .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabelle 7:</b>	<b>LT4-Dosis zum sowie Dauer zwischen Therapiebeginn und Normalisierung.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabelle 8:</b>	<b>Überdosierung/Unterdosierung LT4 Therapie .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabelle 9:</b>	<b>Höchste TSH / tiefste FT4 Konzentration bezogen auf Dopamin oder LT4 Therapie .....</b>	<b>71</b>
<b>Tabelle 10:</b>	<b>Höchste TSH / tiefste FT4 Konzentration bezogen auf D/L Therapiekombinationen .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabelle 11:</b>	<b>LT4 Therapie, höchstes TSH, und tiefstes FT4 bezogen auf Dopamin Therapie .....</b>	<b>77</b>
<b>Tabelle 12:</b>	<b>Vergleich von TSH/FT4 Referenzwert-Studien .....</b>	<b>89</b>

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung IV unter Betreuung von Prof. Dr. Axel Franz und Dr. Anja Bialkowski durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Axel Franz und Dr. Anja Bialkowski.

Die Bereitstellung der verwendeten Datensätze erfolgte durch Dr. Arand (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung IV) sowie Prof. Dr. Peter (Universitätsklinik Tübingen, Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie).

Die statistische Auswertung der bereitgestellten Daten erfolgte eigenständig unter Anleitung durch Prof. Dr. Axel Franz.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 10.08.2020