

Aus dem Institut der Experimentellen Pädiatrischen Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die TSH-Einstellung junger Erwachsener mit konnataler
Hypothyreose im Vergleich zu Patienten mit erworbener
Hypothyreose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Marie Stoehr

aus Blankenburg(Harz)

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	8
1.1 Konnatale Hypothyreose	8
1.2 Transition	9
1.3 Transition in Deutschland	10
1.4 CH-Transition	10
1.5 Fragestellung	11
2 Methodik	13
2.1 Studienpopulation	13
2.1.1 Kohorte 1: Patienten mit konnataler Hypothyreose (CH)	13
2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.2 Kohorte 2: Patienten mit erworbener Hypothyreose	14
2.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Einteilungen der Parameter beider Kohorten	15
2.3 Ethikvotum	16
2.4 Dauer der Studie	16
2.5 Verfahren zur statistischen Datenauswertung	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Beschreibung der Kohorten	18
3.2 TSH, fT4 und BMI der Kohorten 1 und 2	19
3.2.1 TSH	19
3.2.2 fT4	20
3.2.3 BMI	20
3.2.4 Korrelation zwischen TSH und BMI	22
3.3 Einfluss des Schweregrades der Hypothyreose auf die aktuellen TSH-Werte	23
3.3.1 Einteilung in Schweregrade	23
3.3.1.1 Kohorte 1	23
3.3.1.2 Kohorte 2	25
3.3.2 Unterschiede bezüglich des Schweregrades	25
3.3.2.1 Kohorte 1: Milde vs. schwere Variante	25

3.3.2.2 Kohorte 2: Milde vs. schwere Variante	25
3.3.2.3 Vergleich der Patienten mit schwerer Hypothyreose aus Kohorte 1 und Kohorte 2	26
3.4 Geschlechtsunterschiede	27
3.4.1 TSH	27
3.4.2 BMI	28
3.5 Verhältnis der L-T4-Dosierung zu TSH und Schweregrad	28
3.5.1 L-T4-Dosierung bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage	28
3.5.2 L-T4-Dosierung bei Patienten mit schwerer Hypothyreose	29
3.6 Verhältnis des fT4 zu TSH und Schweregrad	30
3.6.1 fT4 bei normalem TSH	30
3.6.2 fT4 bei schwerer Variante und normalem TSH	30
3.7 Korrelation zwischen TSH-Werten vor der Transition und aktuellen TSH-Werten (Kohorte 1)	31
3.7.1 Korrelation zwischen TSH-Werten mit 7 Jahren und aktuellen TSH-Werten	31
3.7.2 Korrelation der TSH-Werte direkt vor dem Transfer auf die aktuellen TSH-Werte	32
3.8 Einfluss der Transition auf die TSH-Einstellung	34
4 Diskussion	36
4.1 Unterschiede zwischen den beiden Kohorten bezüglich TSH, fT4 und BMI	36
4.2 Einfluss des Schweregrades der Hypothyreose auf die TSH-Einstellung	37
4.3 Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich TSH und BMI	38
4.4 Verhältnis der L-T4-Dosierung zu TSH und Schweregrad	39
4.5 Verhältnis des fT4 zu TSH und Schweregrad	40
4.6 Unterschiede der aktuellen TSH-Werte zu früheren TSH-Werten	40
4.7 Vergleich pädiatrische vs. erwachsenenorientierte Betreuung	41
4.8 Stärken und Limitationen	42
4.9 Transition in Deutschland	43
4.10 Schlussfolgerungen	44

5 Literaturverzeichnis	46
6 Abkürzungsverzeichnis	50
Eidesstattliche Versicherung	51
Danksagung	52
Lebenslauf	53

Zusammenfassung

Einleitung: Die vorliegende Studie untersucht die TSH-Einstellung junger Erwachsener mit konnataler, primärer Hypothyreose (CH) im Vergleich zu Patienten mit einer nicht-angeborenen Hypothyreose. Ergänzend wurde neben dem Einfluss des Schweregrades der Erkrankung auch ein möglicher Einfluss der Transition, also des Übergangs von der kinderzentrierten in die erwachsenenorientierte Versorgung, auf die TSH-Einstellung innerhalb der CH-Patientengruppe untersucht. In bisherigen Studien deuteten sich Versorgungsdefizite der CH-Patienten sowie eine unzureichende TSH-Einstellung an.

Methodik: Die Datenerhebung der CH-Patientengruppe erfolgte auf Basis der CH-Outcome-Studie. Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte von Patienten mit nicht-angeborener Hypothyreose aus der Ambulanz der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte rekrutiert. Als Grundlage zur Evaluierung der Qualität der TSH-Einstellung wurden die Parameter TSH und fT4 im Blut gemessen sowie BMI und L-Thyroxindosis ermittelt. Zur Beurteilung des Langzeitverlaufs wurden Daten des Kindes- und Jugendalters in der CH-Kohorte ermittelt.

Ergebnisse: In dieser Studie konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass Patienten mit CH häufiger TSH-Werte außerhalb des Normbereichs aufwiesen als Patienten der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). CH-Patienten nahmen eine signifikant höhere L-Thyroxin-Dosis ein als Patienten mit erworbener Hypothyreose. Das zeigte sich sowohl in der Untersuchung der höchsten Schweregrade ($p < 0,001$) als auch im Vergleich bei normwertigem TSH ($p < 0,001$). Die Analyse des fT4 bei normwertigem TSH zeigte, dass Patienten mit CH bei höherer Dosis auch einen signifikant höheren fT4-Spiegel aufwiesen ($p = 0,048$). Patienten, die sich noch in pädiatrischer Betreuung befanden, wiesen tendenziell häufiger TSH-Werte außerhalb des Normbereichs auf als Patienten, die den Transfer bereits vollzogen hatten.

Diskussion: Diese Studie konnte die Ergebnisse anderer Studien weitestgehend reproduzieren. Die TSH-Werte der Patienten mit CH sind häufiger außerhalb des Normbereichs. Patienten mit CH nehmen vergleichsweise mehr L-Thyroxin ein um ein normwertiges TSH zu erreichen. Hierbei ist auch der fT4-Spiegel im Blut signifikant höher als in der Kohorte 2, was für einen Mehrbedarf an L-Thyroxin spricht. Es lässt sich vermuten, dass die Hypothyreose der Patienten mit CH schwieriger zu behandeln ist als bei Patienten mit nicht-angeborener Hypothyreose.

An Hand der Ergebnisse dieser Studie ist die Einführung, Weiterentwicklung und Bewertung von Transitionsprogrammen auch für Patienten mit konnataler Hypothyreose zu erwägen um eine Verbesserung der Versorgungslage zu erzielen.

Stichworte:

Konnatale Hypothyreose, CH, Chronische Erkrankungen, Transition, TSH, ft4, L-Thyroxin, BMI, schwere Hypothyreose, erworbene Hypothyreose

Abstract

Introduction: This thesis studies, analysis and compares the treatment of young adults with congenital hypothyroidism (CH) and patients with acquired hypothyroidism measured by TSH. We studied the influence of the severity of hypothyroidism on the outcome as well as the influence of a concluded transition. Previous studies showed that treatment was often insufficient. Methods: The collection of data for the CH-group was achieved in line with the CH-outcome-study. Data for the comparison group was collected at the outpatient care center of the “Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsellmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin”. To evaluate the quality of treatment we measured TSH as well as fT4 and calculated the BMI and the dosage of l-thyroxine. To evaluate the development of patients we also collected data from childhood and adolescence of those patients. Results: We were able to prove that TSH-values of those with CH were significantly more often out of range than TSH-values of the comparison group ($p < 0,001$). Patients with CH took a significantly higher dosage of l-thyroxine than those in the comparison group. The results were consistent between patients with a high severity of condition as well as those with normal TSH ($p < 0,001$). Analysing the fT4 in patients with normal TSH, we were able to show that those with CH taking a higher dosage also had higher fT4 values in their blood. ($p = 0,048$). Patients who were still treated by a pediatricist were more likely to have a TSH value out of range than those patients who already completed transition. Discussion: We were able to reproduce the results of other study groups. In addition we were able to show that TSH-values of those with CH are significantly more often out of range as compared with other patients having hypothyroidism. Also patients with CH need a higher dosage of l-thyroxine to achieve a normal TSH. Hence the measured fT4 in their blood is also significantly higher than in the comparison group, implicating a higher need for l-thyroxine. This could also mean that treatment of patients with CH is more complex than treatment of the comparison group. This results of this study call for the implementation and development of programs organizing the transition of patients to improve the quality of treatment in the near future.

Key words: Congenital hypothyroidism, CH, transition, TSH, fT4, L-Thyroxine

1 Einleitung

Die primäre konnatale Hypothyreose (CH) ist eine chronische, angeborene Erkrankung und betrifft 1 von 3000-4000 Neugeborenen. Sie ist damit die häufigste angeborene, endokrine Störung [1, 2]. Die CH wird in Deutschland frühzeitig nach der Geburt durch eine routinemäßige TSH-Screeninguntersuchung im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchung (U2) erfasst. Sie ist gekennzeichnet durch erniedrigte oder fehlende Spiegel der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) sowie Erhöhung des TSH-Spiegels im Blut. Um eine adäquate und umfassende Behandlung zu gewährleisten, wird empfohlen diese Patienten an spezialisierte Versorgungsinstitutionen anzubinden und möglichst früh zu therapieren. Durch den Fortschritt der Medizin erreichen immer mehr junge Menschen mit chronischen Erkrankungen das Erwachsenenalter und gehen in die Erwachsenenversorgung über [3]. Studien zeigen, dass dieser Übergang, die sogenannte Transition, ein besonderes Hindernis einer guten Weiterbehandlung darstellen kann und dass es an evidenzbasierten Konzepten und Anerkennung der besonderen Versorgungssituation dieser Patienten mangelt [4, 5].

1.1 Konnatale Hypothyreose

In den letzten 30 Jahren wurden Screeningprogramme für Neugeborene in den Industriestaaten erfolgreich etabliert und schwerwiegende Erkrankungen des Neugeborenen früh erkannt und behandelt. Mit der Einführung des Screenings für CH konnte die Rate der mentalen Retardierung sowie die Morbidität dieser Patientengruppe erfolgreich gesenkt werden [1]. Das Screening wird am 3. Lebenstag durch die Bestimmung des TSH-Basalwertes aus 1-2 Blutstropfen des Neugeborenen durchgeführt. Bei CH ist dieser Wert pathologisch erhöht. Ursächlich für diese angeborene Form der Schilddrüsenunterfunktion sind Schilddrüsendysgenesien (Athyreose, Hypoplasie oder Ektopie) sowie seltenere Hormonsynthesedefekte. Postnatal können beim Neugeborenen ein Ikterus neonatorum prolongatus, Trinkfaulheit, Bewegungsarmut, abgeschwächte Muskelreflexe sowie Obstipation auffallen. Ohne Behandlung kommt es zum Vollbild des Kretinismus mit Wachstums- und Reifungsrückstand, geistiger Retardierung sowie Schwerhörigkeit und Sprachstörungen. Bei einem späteren Behandlungsbeginn nach dem 3. Lebensmonat

lässt sich der Kleinwuchs kompensieren, die geistige Entwicklung ist jedoch irreversibel beeinträchtigt [2].

Neben den aufgeführten Symptomen, konnten weitere Beeinträchtigungen in Studien nachgewiesen werden. Psychische Auffälligkeiten wie Depressionen, Aufmerksamkeitsdefizite oder Angststörungen kommen bei jugendlichen Patienten mit kongenitaler Hypothyreose im Vergleich zur gesunden Population häufiger vor [6,7]. Eine inadäquate Therapie der CH ist ein Risikofaktor für eine verzögerte psychomotorische und kognitive Entwicklung [8,9]. Trotz frühzeitiger Diagnose besteht die Gefahr eines IQ-Defizits von ca. acht Punkten im Vergleich zur gesunden Population [10-12]. Jedoch können bei frühzeitiger Behandlung nach Diagnosestellung 90% der Patienten einen normalen IQ erreichen [11,12]. Es zeigte sich, dass CH mit dem gehäuftem Auftreten von Komorbiditäten, Hörbeeinträchtigung, Sehstörungen und Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) einhergeht [6]. Weiterhin gibt es eine positive Korrelation zwischen inadäquater Therapie im Kindes- und Jugendalter und einem niedrigen Bildungsabschluss [6,13]. Patienten mit kongenitaler Hypothyreose erreichen seltener einen hohen sozioökonomischen Status und Vollzeitbeschäftigung [6].

Die Behandlung der kongenitalen Hypothyreose besteht in einer lebenslangen Levothyroxintherapie (L-T4). Es wird empfohlen die Therapie so früh wie möglich nach Diagnosestellung zu beginnen. Unsachgemäße Einnahme des L-T4 sowie mangelhafte Compliance können zu dem klinischen Bild einer Über- oder Unterfunktion führen. Ein regelmäßiger Arzt-Patientenkontakt kann durch Feststellung einer Fehldosierung und nachfolgender Therapieanpassung dazu beitragen, Risiken zu minimieren.

1. 2 Transition

Die Transition, definiert als Übergang des Patienten aus der pädiatrischen Behandlung in die Erwachsenenmedizin, stellt ein besonderes Hindernis in der Patientenversorgung dar. Der erstmalige Anstoß zu einer wissenschaftlichen Debatte des Themas „Transition von jungen Erwachsenen mit besonderem medizinischem Bedarf“ erfolgte 1989 im „Surgeon General’s Report“ [14]. In den folgenden Jahrzehnten wurden zahlreiche Artikel veröffentlicht, die sich mit dem Transfer und der Transition beschäftigten.

Eine der ersten wissenschaftlichen Definitionen von Transition wurde 1993 von Blum et al. entwickelt: „Transition ist die geplante Bewegung junger Erwachsener mit chronischen Erkrankungen von der kinderzentrierten in die erwachsenenorientierte

Gesundheitsversorgung – ein Vorgang, der ununterbrochen, koordiniert und allumfassend vonstattengehen sollte“ [15]. Nach Mc Donagh [16] ist die „Transition ein ganzheitlicher, multidimensionaler, multidisziplinärer und aktiver Prozess, der die medizinischen, psychosozialen und schulischen/beruflichen Bedürfnisse eines Jugendlichen betrifft, sobald dieser von der kinder- in die erwachsenenorientierte Versorgung übertritt“. Als Transfer gilt der Zeitpunkt des Wechsels der Versorgungseinrichtung. Die Transition ist damit nicht abgeschlossen. Sie dauert fort bis der Patient in die erwachsenenorientierte Medizin integriert ist.

Der Transition kommt hiermit eine besondere Bedeutung zu – „sie ist nicht nur die Überschreitung einer Alterschranke sondern auch ein Meilenstein der persönlichen Entwicklung“ [17]. Zu häufig wird dabei der Fokus auf administrative Prozesse gelegt, anstatt die Übergangsvorsorge als Gesamtprozess zu betrachten, der als Entwicklungsschritt zum Erwachsenwerden und zur Unabhängigkeit wirkt [18]. Viele Patienten gehen außerdem im Prozess der Transition der Nachbeobachtung verloren. Die Einschätzung der Versorgungssituation war deshalb bislang schwierig [19].

1.3 Transition in Deutschland

Hinweise auf ein Versorgungsdefizit in der Phase der Transition finden sich bei verschiedenen chronischen Erkrankungen. So zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [20,21] und juveniler Arthritis [22]. In Deutschland wurden daher bereits Transitionsprogramme in die Versorgung etabliert um einen geregelten Übergang zu schaffen. Ein Beispiel ist das Berliner Transitionsprogramm. Jugendliche, die sich zwischen dem 16.-21. Lebensjahr befinden, können in Abhängigkeit vom Angebot der Region und Krankenversicherung an dem Programm teilnehmen [23]. Indikationen sind Diabetes mellitus Typ 1, rheumatologische Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die Diagnose „Konnatale Hypothyreose“ wurde in dieses Programm jedoch noch nicht aufgenommen. In dieser Studie wurde daher untersucht, ob man eine Empfehlung aussprechen kann.

1.4 CH-Transition

Bisher ist in Deutschland über erwachsene Patienten mit konnataler Hypothyreose wenig bekannt. In Frankreich wurden 2011 zur Einschätzung der Versorgungssituation 1202 erwachsene Patienten mit CH über Gesundheitsstatus, TSH-Level, Hör- und

Sehstatus, sozioökonomischen Status, Bildungsstatus und Beruf sowie Lebensqualität befragt [6]. Léger et al. stellten verschiedene Beeinträchtigungen dieser Patientengruppe fest, die Hinweise auf eine suboptimale Compliance und/oder nicht ausreichende Patientenversorgung gaben. Hauptindikatoren für das eingeschränkte Outcome der Patienten waren der Schweregrad der Erkrankung, die Behandlungsqualität sowie vorhandene Komorbiditäten. Léger et al. empfahlen die Behandlungsqualität in Kindheit und Erwachsenenalter zu optimieren, die Entwicklung von Gewicht und neurosensorischen Funktionen verstärkt zu überwachen und weitere Indikatoren heranzuziehen, die Aufschluss über den Schweregrad der Erkrankung geben könnten. Es stellte sich die Frage, ob eine Verbesserung des Outcomes durch verstärkte Patientenschulung erzielt werden könne.

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der TSH-Einstellung junger Erwachsener mit konnataler Hypothyreose sowie die Untersuchung eines möglichen Einflusses der Transition. Hierzu wurden aktuelle und zurückliegende TSH, fT4 und BMI-Werte sowie die L-T4-Dosierung dieser Patienten ausgewertet. Die Hypothese, dass auf Grund des langwierigen Behandlungsprozesses Patienten mit konnataler Hypothyreose eine geringere Compliance aufweisen, der nachfolgenden Versorgung häufiger verloren gehen und somit eine schlechtere Einstellung der TSH-Werte aufweisen, veranlasste zu einem Vergleich der CH-Patienten mit einer Gruppe von erwachsenen Patienten mit nicht-angeborener Hypothyreose ohne Transition. Folgende Fragen sollten in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

- 1) Unterscheiden sich die beiden Kohorten bezüglich TSH, fT4 und BMI? Lassen sich daraus Rückschlüsse auf die Einstellungsqualität in den jeweiligen Gruppen ziehen?
- 2) Besteht ein Einfluss des Schweregrades der konnatalen Hypothyreose auf die TSH-Einstellung im Verlauf der Behandlung?
- 3) Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich TSH und BMI?
- 4) Inwiefern beeinflussen sich TSH und L-Thyroxin-Dosierung? Gibt es zwischen den Kohorten Unterschiede in der Höhe der Dosis und inwiefern ist dies vom Schweregrad der Hypothyreose abhängig?

5) Inwiefern beeinflussen sich TSH und fT4-Spiegel? Gibt es zwischen den Kohorten Unterschiede in der Höhe des fT4 und besteht eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypothyreose?

6) Inwiefern unterscheiden sich die aktuellen TSH-Werte von TSH-Werten vor dem Eintritt in die Pubertät und vor dem Transfer bei Patienten, die die Transition vollzogen haben? Kann man somit Parallelen im Behandlungsverlauf erkennen?

7) Besteht ein Einfluss der Transition auf die aktuellen TSH- Werte innerhalb der CH-Kohorte? Bestehen Unterschiede in der TSH-Einstellung zwischen Patienten, die noch pädiatrisch betreut werden und Patienten, die bereits in die erwachsenenorientierte Versorgung übergegangen sind?

Der Vergleich der beiden Kohorten sowie die Betrachtung des Therapieverlaufs bei Patienten mit CH ergänzen vorherige Studien über die Behandlung von Patienten mit kongenitaler Hypothyreose. Insgesamt sollte ein Beitrag zur Einschätzung der Versorgungssituation und zur Dringlichkeit der Gewährleistung und Finanzierung von Transitionsprogrammen bei CH-Patienten geleistet werden.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Kohorte 1: Patienten mit kongenitaler Hypothyreose (CH)

Die Datenerhebung der CH-Patientengruppe erfolgte maßgeblich auf Basis einer parallel durchgeführten Studie zur Ermittlung des kognitiven Outcomes einer CH-Kohorte („CH-Outcome-Studie“). Die CH-Outcome-Studie untersuchte das kognitive Outcome, die Lebensqualität und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit kongenitaler Hypothyreose am Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. In dieser Studie wurden TSH- und fT4-Werte durch eine Nüchtern-Blutentnahme erhoben und ausgewertet. Desweiteren wurden Gewicht und Größe festgestellt und der BMI berechnet. Anamnestisch wurde die aktuelle L-T4-Dosis erhoben. Neben den ersten TSH und T4-Werten im Neugeborenenalter sowie dem ersten Ultraschallbefund wurden Verlaufskontrollen zum Zeitpunkt des letzten Besuches vor dem Transfer sowie im Alter von 7 Jahren aus vorliegenden Akten erhoben und ausgewertet.

Aktuelle und ältere Verlaufskontrollen	Parameter des Neugeborenen
Alter, Größe, Gewicht und BMI	Morphologie der Schilddrüse
TSH in mU/l	TSH in mU/l bei Erstdiagnose
fT4 in ng/l	Gesamt-T4 in µg/dl bei Erstdiagnose
L-Thyroxin-Tagesdosis in µg/kgxd	

Tabelle 1: Studienparameter, Kohorte 1

2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- die kongenitale Hypothyreose wurde durch die in Berlin durchgeführte Screening-Untersuchung für Neugeborene im Rahmen der U2 diagnostiziert
- die Patienten wurden frühzeitig und mit hoher Dosis (>10 µg/kg KG) behandelt
- die Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung ≥18 Jahre alt
- eine Einverständniserklärung lag für die Teilnahme an der CH-Outcome-Studie vor
- Akteneinsicht (frühere Verlaufskontrollen) war möglich

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Datenerhebung

2.1.2 Kohorte 2: Patienten mit erworbener Hypothyreose

Die Daten der Vergleichsgruppe mit nicht-angeborener Hypothyreose wurden anonymisiert aus der Datenbank der Ambulanz der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (Charité Campus Mitte) erhoben. Es wurden alle Patienten unter der Diagnose „Hypothyreose“, die vor 2010 behandelt wurden und die den Einschluss-Ausschlusskriterien der Studie entsprachen in die Studie aufgenommen. Für nähere Untersuchungen und den Vergleich mit der Kohorte 1 wurden das Datum der letzten Verlaufskontrolle und die dazugehörigen Parameter herangezogen.

Letzte Verlaufskontrolle
Alter, Größe, Gewicht und BMI
TSH in mU/l
fT4 in ng/l
L-Thyroxin-Tagesdosis in µg/kgxd

Tabelle 2: Studienparameter, Kohorte 2

2.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten mit erworbener primärer Hypothyreose
- Erstdiagnose ≥ 18 Jahre alt
- Patienten mit einer Erstdiagnose vor 2010 (Hypothyreose mind. 2 Jahre bestehend)

Ausschlusskriterien:

- Patient > 65 Jahre
- L-Thyroxin-Dosis ≤ 50 µg/d als Ausdruck einer nur geringen Hypothyreose
- Struma nodosa und/oder L-Thyroxin als supprimierende Therapie
- tägliche Einnahme mehrerer Hormonpräparate (z.B. zusätzlich Thybon®)
- Beeinträchtigung der hypophysären Funktion
- Morbus Basedow mit thyreostatischer Behandlung

- Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Karzinome oder Infektionserkrankungen in der Anamnese
- Schwangerschaft im Zeitraum der Verlaufskontrolle

2.2 Einteilungen der Parameter beider Kohorten

Um eine Beurteilung der TSH-Einstellung vornehmen zu können, wurden folgende Normwerte für TSH und fT4 zu Hilfe genommen. Diese Normwerte wurden in beiden Kohorten angewandt. Die Bestimmung erfolgte im gleichen Labor der Charité.

TSH	Klassifikation
<0,27 mU/l	TSH erniedrigt
0,27 – 4,2 mU/l	TSH im Normbereich
>4,2 mU/l	TSH erhöht

Tabelle 3: Einteilung des TSH

fT4	Klassifikation
<7,3 ng/l	fT4 erniedrigt
7,3-19,5 ng/l	fT4 im Normbereich
>19,5 ng/l	fT4 erhöht

Tabelle 4: Einteilung des fT4

Um den BMI zu beurteilen und zwischen den Kohorten zu vergleichen, wurden altersabhängige Perzentilenkurven nach Rolland-Cacherat [24] zu Hilfe genommen (siehe <http://www.a-g-a.de/leitlinien>). Folgende Unterteilungen wurden vorgenommen:

BMI-Perzentile	Klassifikation
<3. Perzentile	starkes Untergewicht
3.-10. Perzentile	leichtes Untergewicht
10.-90. Perzentile	Normalgewicht
90.-97. Perzentile	leichtes Übergewicht
>97. Perzentile	starkes Übergewicht

Tabelle 5: Klassifikation der BMI-Perzentilen

2.3 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum für die Datenerhebung der Kohorte 1 liegt mit der Nummer EA2/149/11 vor. Die Beratung zu ethischen Fragen erfolgte durch Frau Dr. med. K. Orzechowski (Geschäftsstelle der Ethikkommission, Charité Campus Mitte).

Die Kohorte 2 setzt sich anonymisiert aus bereits vorliegenden Daten zusammen und bedurfte somit keines Ethikvotums.

2.4 Dauer der Studie

Die Erhebung der Studiendaten begann am 30. Juni 2012 und endete am 30. Juni 2013.

2.5 Verfahren zur statistischen Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 21 (© Copyright IBM Corporation 1989, 2012). Die Beschreibung der untersuchten Parameter erfolgte durch den Median, den Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie den kleinsten (MIN) und den größten Wert (MAX). Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde benutzt um die Normalverteilung zu testen. Im Falle von normalverteilten Testvariablen wurden folgende Tests angewandt:

unverbundene Paare	t-Test für unverbundene Stichproben
verbundene Paare	t-Test für verbundene Stichproben

Folgende Testverfahren zur Ermittlung der statistischen Signifikanz wurden erhoben, wenn Parameter nicht normalverteilt waren:

unverbundene Paare, kategorialer Skalierung	Pearson Chi ² Test
verbundene Paare, kategorialer Skalierung	Mc Nemar Test
ordinale oder quantitative nicht normalverteilte unverbundener Paare, Skalaierung,	Mann-Whitney-U-Test

ordinaler oder quantitativ nicht normalverteilte Skalierung, verbundene Paare	Wilcoxon Test für Paardifferenzen
---	-----------------------------------

Der Zusammenhang zwischen unabhängigen Variablen wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt und durch Streudiagramme grafisch dargestellt. Zur weiteren grafischen Darstellung wurden Balken- und Kreisdiagramme sowie Box-Whisker-Plots verwendet, die mit Hilfe der Programme SPSS 21 (© Copyright IBM Corporation 1989, 2012) und Microsoft Office Excel (2007) erstellt wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Kohorten

Von 48 Patienten mit kongenitaler Hypothyreose der CH-Outcome-Studie erfüllten 36 die Einschlusskriterien. Es konnten somit von 36 Patienten aktuelle Werte durch eine Nüchtern-Blutentnahme erhoben und ausgewertet werden.

Für die Kohorte 2 wurden retrospektive Daten von insgesamt 573 Patienten mit im Erwachsenenalter erworbener Hypothyreose ausgewertet. 139 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Erfasst wurden die Daten der jüngsten, in der Akte erfassten Verlaufskontrolle. Jedem Patienten konnte eine von fünf Diagnosen zugeteilt werden. Bei 51,1% (n=71) der Patienten wurde eine „Hashimoto-Thyreoiditis“ diagnostiziert. 26,6% (n=37) der Patienten hatten eine „Hypothyreose unklarer Ätiologie“, 13,7% (n=19) eine „Hypothyreose nach Thyreidektomie“, 5,8% (n=8) eine „Hypothyreose nach Radiojodtherapie“ und vier Patienten eine „Hypothyreose nach subtotaler Thyreidektomie“.

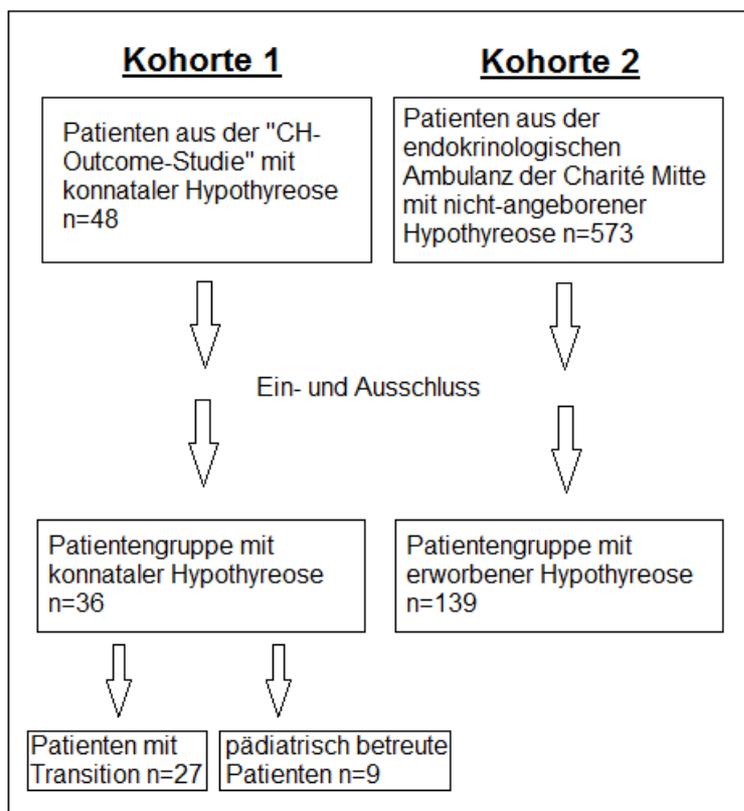


Abb. 1: Erfassung und Einteilung der Studienkohorten

Von den 36 Patienten der Kohorte 1 waren 13,9% (n=5) männlich und 86,1% (n=31) weiblich. Von 139 Patienten der Kohorte 2 waren 16,5% (n=23) männlich und 83,5% (n=116) weiblich. Das Alter der Patienten mit konnataler Hypothyreose betrug im Mittel 24 Jahre (MIN: 18; MAX: 32; n=36). Die Patienten der Kohorte 2 waren im Mittel 48 Jahre alt (MIN: 21; MAX: 65; n=139). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

3.2 TSH, fT4 und BMI der Kohorten 1 und 2

Zunächst wurden die TSH, fT4 und die BMI-Werte der beiden Kohorten verglichen.

3.2.1 TSH

Der Median des TSH in Kohorte 1 betrug 2,74 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 207,9; MW: 13,89; SD: 37,51). Bei 22,2% (n=8) der Patienten war das TSH erniedrigt und bei 33,3% (n=12) erhöht. Bei 16 Patienten lag das TSH im Normbereich (44,4%).

Der Median des TSH in Kohorte 2 betrug 1,32 mU/l (MIN: <0,01; MAX: 11,87; MW: 2,15; SD: 2,35). 12,2% der Patienten (n=17) hatten ein supprimiertes TSH und 10,1% (n=14) ein erhöhtes. Bei 77,7% (n=108) lag der TSH-Wert im Normbereich.

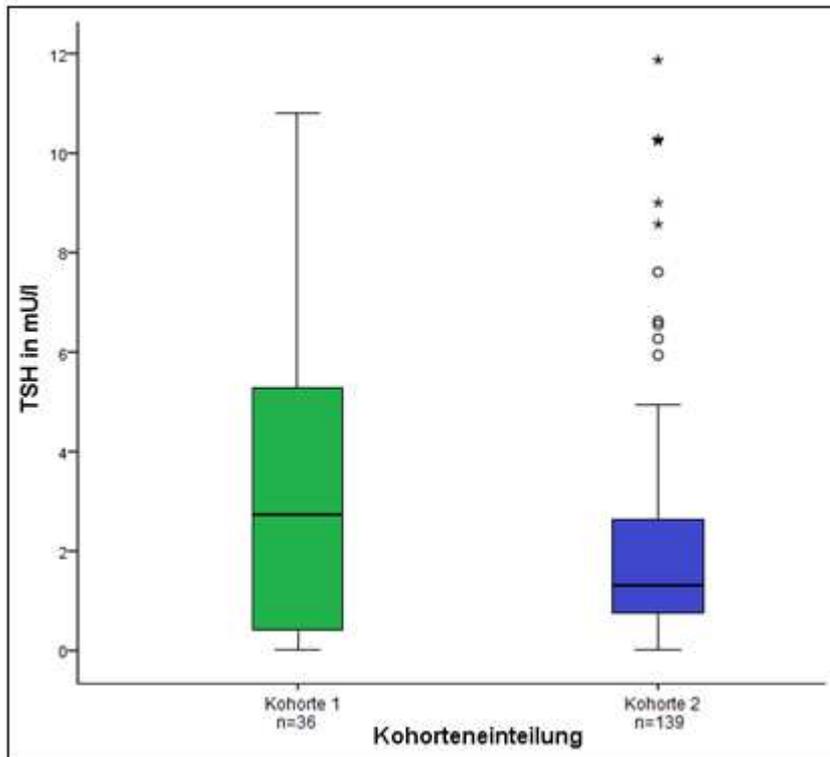


Abb. 2: Boxplot bzgl. des TSH, Vergleich zwischen Kohorte 1 und 2 (zur besseren Übersicht wurde der TSH-Bereich nur bis 12 mU/l dargestellt)

Es stellte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Vergleich der beiden Kohorten heraus. Ein normwertiges TSH konnte bei Patienten der Kohorte 2 häufiger als bei Patienten der Kohorte 1 gefunden werden.

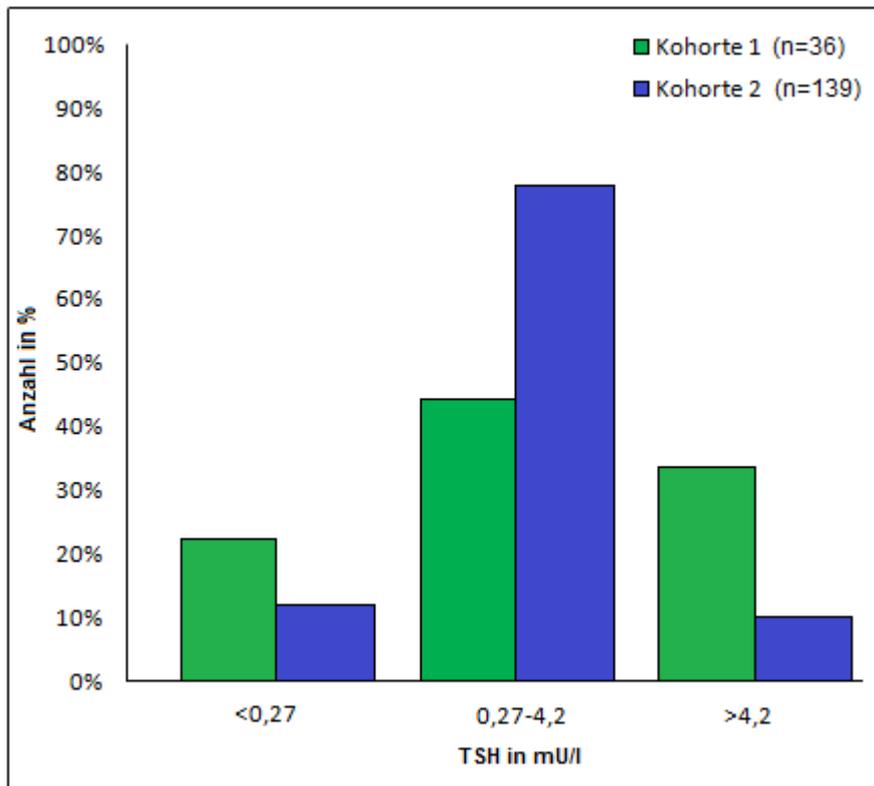


Abb. 3: Balkendiagramm bzgl. des TSH, Vergleich zwischen Kohorte 1 und 2

3.2.2 fT4

Zur Beurteilung der hormonellen Situation der Patienten, wurde fT4 erhoben und ausgewertet. Patienten mit kongenitaler Hypothyreose hatten einen medianen fT4-Wert von 15,39 ng/l ($n=35$; MIN: 8,08; MAX: 23,30; MW: 14,44; SD: 3,42). In Kohorte 2 betrug der Median 14,21 ng/l ($n=134$; MIN: 7,99; MAX: 21,99; MW: 14,47; SD: 2,6). Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p=0,125$). Weitere Analysen der fT4-Werte in Abhängigkeit zu den Schweregraden der Hypothyreose und den TSH-Werten wurden unter 3.6 vorgenommen.

3.2.3 BMI

Um eine Beurteilung des Gewichts der Patienten vorzunehmen, wurde der BMI erhoben. Der Median des BMI in Kohorte 1 betrug 21,99 kg/m² ($n=35$; MIN: 17,54; MAX: 37,75; MW: 23,73; SD: 4,26). In Kohorte 2 betrug der Median 25,87 kg/m²

(n=138; MIN: 15,24; MAX: 50,12; MW: 27,1; SD: 6,01). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

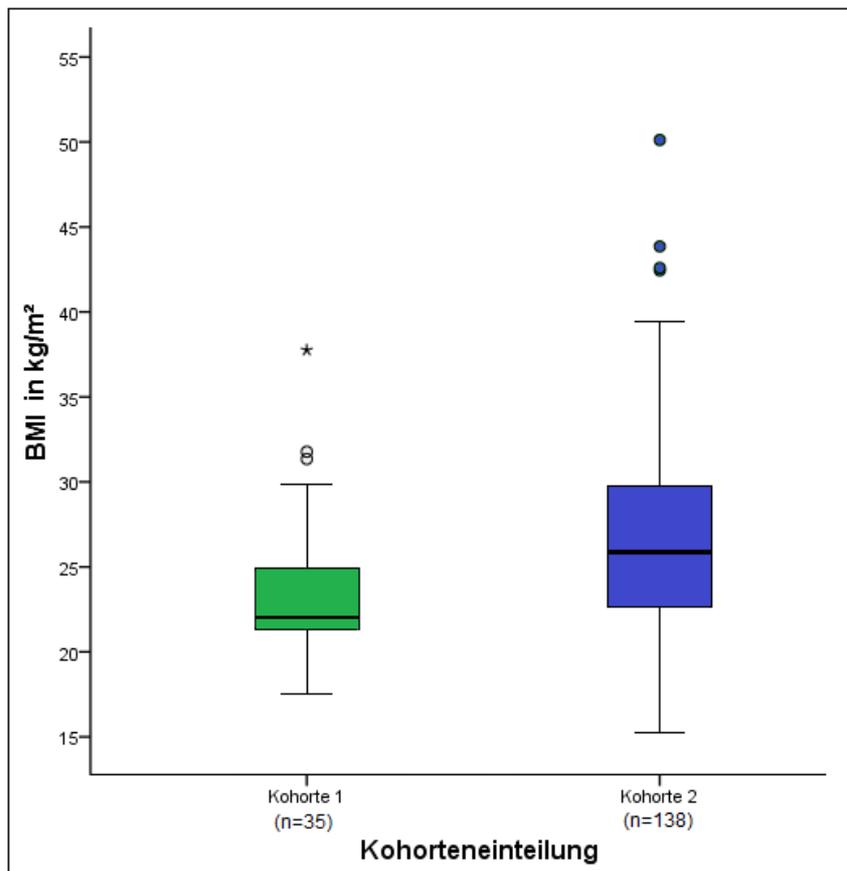


Abb. 4: Boxplot bzgl. des BMI, Vergleich zwischen Kohorte 1 und 2

Auf Grund des signifikanten Altersunterschiedes und der positiven Korrelation zwischen Alter und BMI ($p < 0,001$) erfolgte zum Vergleich der beiden Kohorten die Bewertung des BMI an Hand von BMI-Perzentilen.

Bei Patienten der Kohorte 1 zeigte sich unter Zuhilfenahme der Perzentileinteilung, dass 71,4% (n=25) der Patienten mit kongenitaler Hypothyreose normalgewichtig waren. Starkes Untergewicht kam bei einem Patienten vor (2,9%), leichtes Übergewicht bei 14,3% (n=5) und starkes Übergewicht bei 11,4% (n=4).

Normalgewicht lag bei 65,94% (n=91) der Patienten der Kohorte 2 vor, starkes Untergewicht bei 1,45% (n=2), leichtes Untergewicht bei 3,62% (n=5), leichtes Übergewicht bei 13,04% (n=18) und starkes Übergewicht bei 15,94% (n=22).

Bei der Bewertung des Körpergewichts unter Zuhilfenahme der BMI-Perzentilen lag zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied mehr vor ($p = 0,713$).

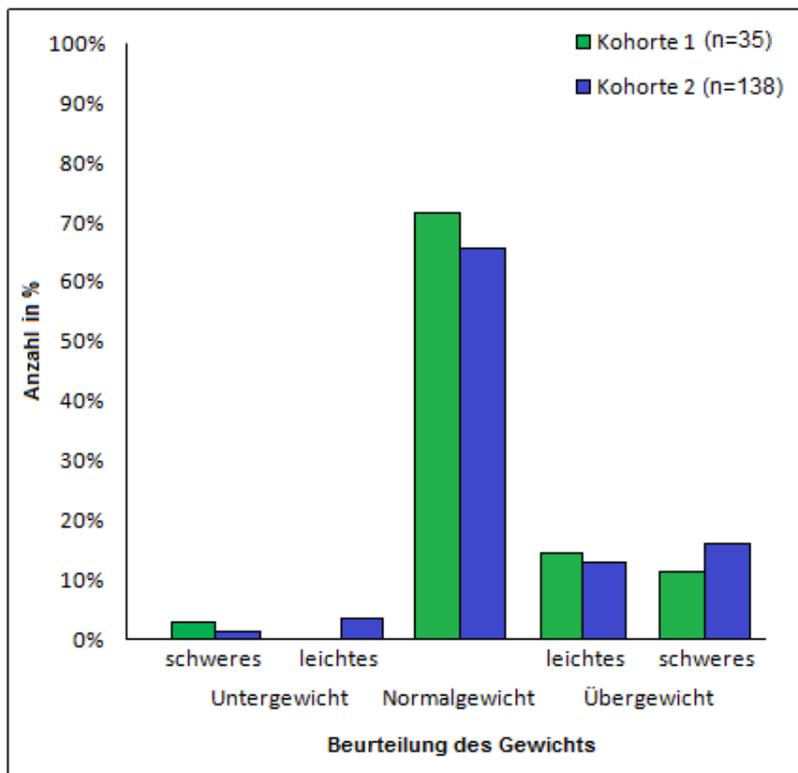


Abb. 5: Balkendiagramm bzgl. der BMI-Perzentilen, Vergleich zwischen Kohorte 1 und 2

3.2.4 Korrelation zwischen TSH und BMI

Um einen Einfluss des TSH-Wertes bzw. der Schilddrüsenhormonsituation auf das aktuelle Körpergewicht zu untersuchen, wurde ein Zusammenhang zwischen TSH- und BMI-Werten untersucht. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,044$ ($p=0,560$) lag keine signifikante Korrelation vor ($n=173$).

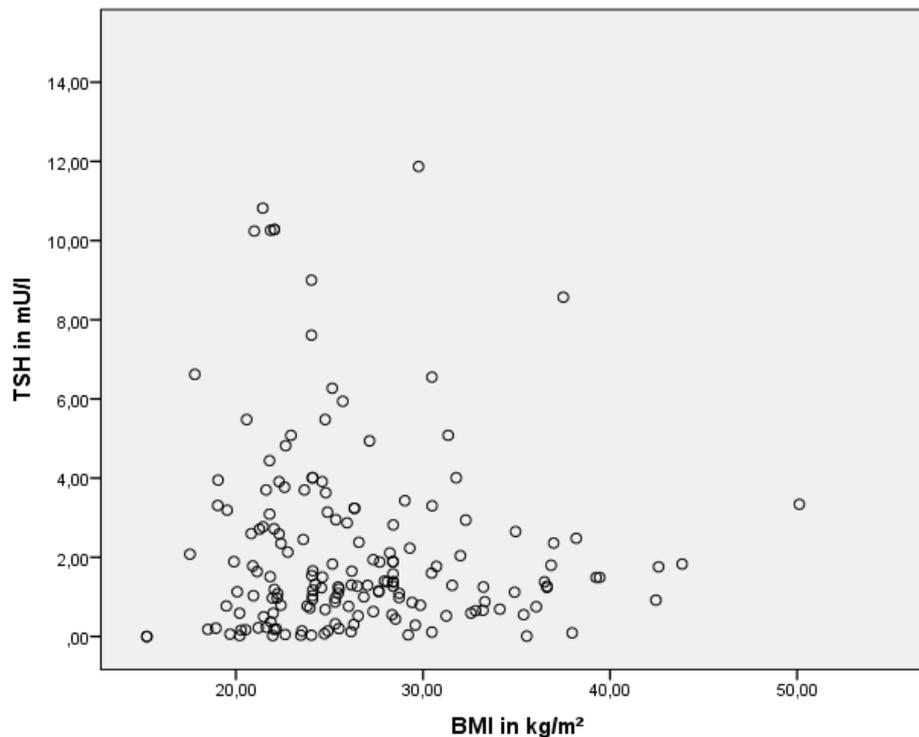


Abb. 6: Streudiagramm, Korrelation zwischen BMI und TSH (zur Übersicht TSH-Werte nur bis 14 mU/l)

3.3 Einfluss des Schweregrades der Hypothyreose auf die aktuellen TSH-Werte

Die Vermutung, dass Patienten mit dem höchsten Schweregrad am schwierigsten zu therapieren sind, veranlasste zur Einteilung der verschiedenen Formen der Hypothyreose. Nachfolgend wurden die TSH-Werte zwischen den Hypothyreose-Schweregraden innerhalb der Kohorten als auch die TSH-Werte der höchsten Schweregrade zwischen den Kohorten verglichen.

3.3.1 Einteilung in Schweregrade

3.3.1.1 Kohorte 1

Nach der Diagnosestellung der CH im Rahmen des Neugeborenen Screenings erfolgte eine Schilddrüsen Sonografie, die das Fehlen von SD-Gewebe als „Aplasie“ dokumentierte. Zunächst wurde daher untersucht, ob die Variante „Aplasie“ einem hohen Schweregrad des Funktionsausfalls zuzuordnen ist. Dazu wurden die TSH-Werte und T4-Werte nach der Geburt und vor Therapiebeginn analysiert (initiale Werte).

Die Diagnose „Aplasie“ wurde bei 52,8% (n=19) der Patienten gestellt. 41,7% (n=15) der Patienten mit kongenitaler Hypothyreose wurde eine eutopie Dysplasie oder ektopie Dysplasie zugeteilt. Bei zwei Patienten konnte eine normale Schilddrüsen-Binnenstruktur gefunden werden. Der Median des erstmalig gemessenen TSH bei

Patienten mit Aplasie betrug 324 mU/l (MW: 382,42; SD: 186,43; MIN:89; MAX: 869, n=19), bei den anderen Formen 207 mU/l (MW: 239,08; SD: 154,71; MIN: 21; MAX: 520, n=17). Somit war das Serum-TSH signifikant höher bei Patienten mit Aplasie ($p=0,019$).

Der Median des initialen T4 bei Patienten mit Aplasie der Schilddrüse betrug 2,5 $\mu\text{g/dl}$ (MW: 3,00; SD: 1,84; MIN: 0,5; MAX: 7,3, n=19), bei den anderen Varianten 6 $\mu\text{g/dl}$ (MW: 6,14; SD: 3,16; MIN: 2,5; MAX: 12, n=16). Das Serum-T4 war somit signifikant niedriger bei Patienten mit Aplasie ($p=0,001$).

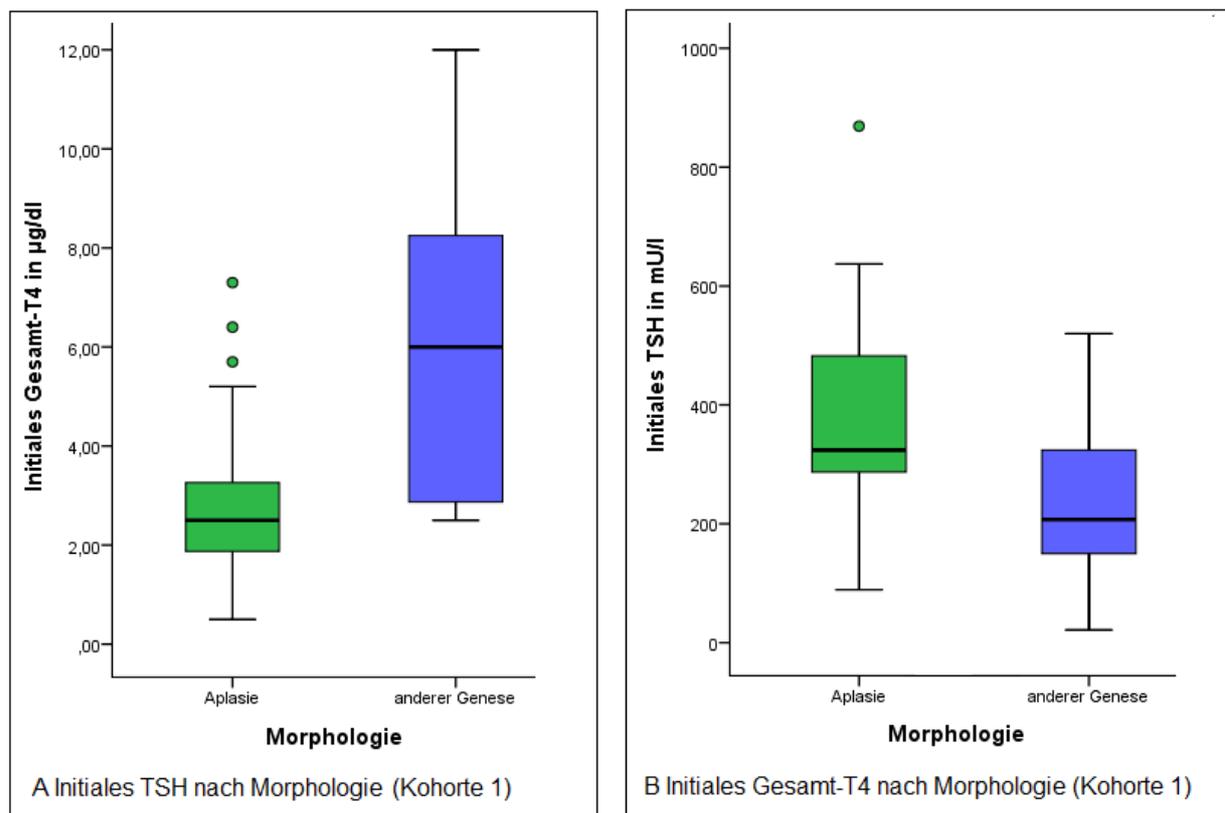


Abb. 7: Boxplot bzgl. TSH und Gesamt-T4 im Säuglingsalter, Kohorte 1

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde festgelegt, dass Patienten mit der Variante „Aplasie“ dem höchsten Schweregrade der konnatalen Hypothyreose zugeordnet werden.

3.3.1.2 Kohorte 2

Um den Einfluss des Schweregrades der Hypothyreose auf die TSH-Einstellung beurteilen zu können, würde man TSH- und fT4-Wert vor Behandlungsbeginn

auswerten. Leider lagen diese Werte für die Kohorte 2 nicht vor. Daher wurden die Kohorten bezüglich des noch vorhandenen, funktionsfähigen Schilddrüsengewebes unterteilt. Die anamnestische Variante „Hypothyreose nach kompletter Thyreoidektomie“ (n=19) wurde der Aplasie aus Kohorte 1 gleichgesetzt und dem höchsten Schweregrad zugeordnet.

3.3.2 Unterschiede bezüglich des Schweregrades

Im Folgenden wurde ein möglicher Unterschied bezüglich der TSH-Werte zwischen den beiden Schweregraden sowohl innerhalb der Kohorten als auch zwischen den beiden Kohorten zum Zeitpunkt der aktuellen Verlaufskontrolle untersucht.

3.3.2.1 Kohorte 1: Milde vs. schwere Variante

Innerhalb der Kohorte 1 wurden durch die unter 3.3.1.1 erfolgte Einteilung 19 Patienten der schweren Variante und 17 Patienten der milden Variante der CH zugeordnet.

Der Median der TSH-Werte der aktuellen Verlaufskontrolle betrug bei den 19 Patienten mit schwerer Variante 2,77 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 45,85; MW: 9,18; SD: 16,29). Somit waren 57,89% (n=11) der Patienten außerhalb des Normbereichs. Bei 26,32% war das TSH supprimiert (n=5) und bei 31,58% (n=6) erhöht. Im Normbereich waren 42,11% (n=8) der Patientin. Im Vergleich dazu betrug der Median des TSH bei den 17 Patienten mit milder Variante 2,71 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 207,9; MW: 19,15; SD: 52,19).

52,94% (n=9) der Patienten waren außerhalb des Normbereichs. Das TSH war bei 17,65% (n=3) supprimiert und bei 35,29% (n=6) erhöht. TSH-Werte im Normbereich waren bei 47,06% (n=8) der Patienten festzustellen.

Im Vergleich der Schweregrade in der Patientengruppe mit konnataler Hypothyreose konnte kein signifikanter Unterschied der aktuellen TSH-Werte festgestellt werden ($p=0,765$).

3.3.2.2 Kohorte 2: Milde vs. schwere Variante

Der Median der TSH-Werte betrug bei den 19 Patienten mit schwerer Variante 1,27 mU/l (MIN: 0,22; MAX: 5,94; MW: 1,81; SD: 1,33). Bei einem Patienten war das TSH supprimiert und bei einem Patienten erhöht. Bei 89,47% (n=17) der Patienten lag das TSH im Normbereich. Im Vergleich lag der Median der 120 TSH-Werte bei den Patienten mit milder Variante bei 1,38 mU/l (MIN: <0,01; MAX: 11,87; MW: 2,21; SD: 2,47). Das TSH war bei 13,33% (n=16) der Patienten supprimiert und bei 10,83%

(n=13) erhöht. Ein normwertiges TSH war bei 75,83% (n=91) der Patienten festzustellen. Im Vergleich der beiden Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,412$).

3.3.2.3 Vergleich der Patienten mit schwerer Hypothyreose aus Kohorte 1 und Kohorte 2

Im Folgenden wurden die Patientengruppen mit dem höchsten Schweregrad verglichen. Patienten mit angeborener Aplasie der Schilddrüse aus Kohorte 1 (n=19) und Patienten mit Zustand nach Thyreoidektomie aus Kohorte 2 (n=19).

Der Median des TSH bei Patienten der Kohorte 1 (n=19) betrug 2,77 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 45,85; MW: 9,18; SD: 16,29). Im Vergleich dazu lag der Median der 19 TSH-Werte bei den Patienten der Kohorte 2 bei 1,27 mU/l (MIN: 0,22; MAX: 5,94; MW: 1,81; SD: 1,33).

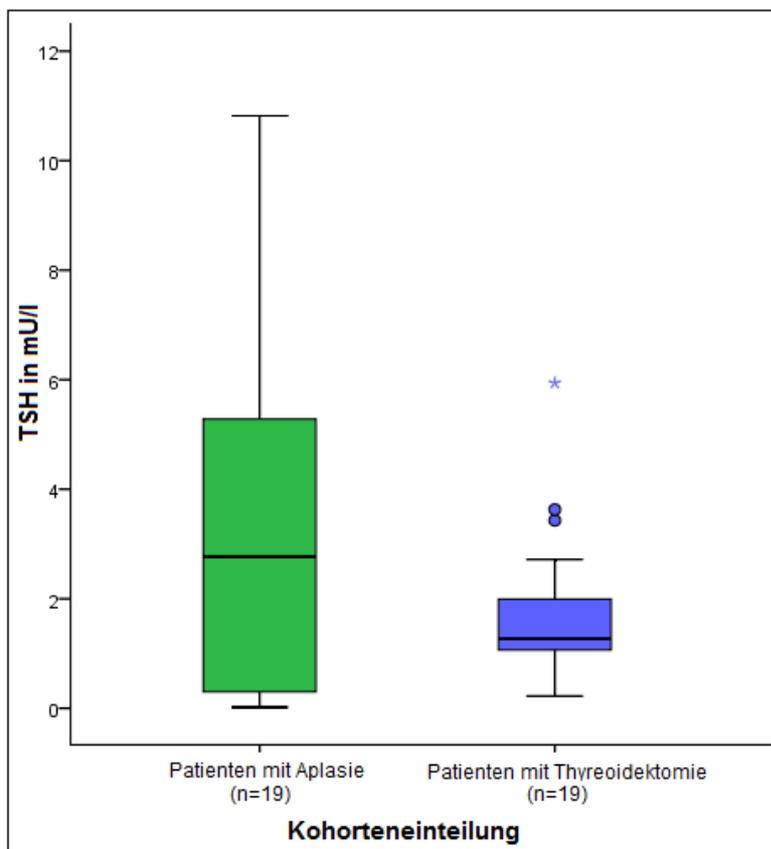


Abb. 8: Boxplot bzgl. des absoluten TSH-Wertes, Vergleich zwischen Patienten mit Aplasie und Patienten mit Thyreoidektomie (zur besseren Übersicht TSH < 13mU/l)

89,47% (n=17) der TSH-Werte der Patientin aus Kohorte 2 lagen im Normbereich, dahingegen nur 42,11% (n=8) der TSH-Werte bei Patienten aus Kohorte 1. In der Kohorte 2 war das TSH jeweils bei einem Patienten supprimiert und bei einem Patienten erhöht. Dahingegen waren 57,89% (n=11) der Patienten aus Kohorte 1 außerhalb des TSH-Normbereichs. Bei 26,32% (n=5) war das TSH supprimiert und bei 31,58% (n=6) der Patienten erhöht. Dieser Unterschied war signifikant (p=0,009).

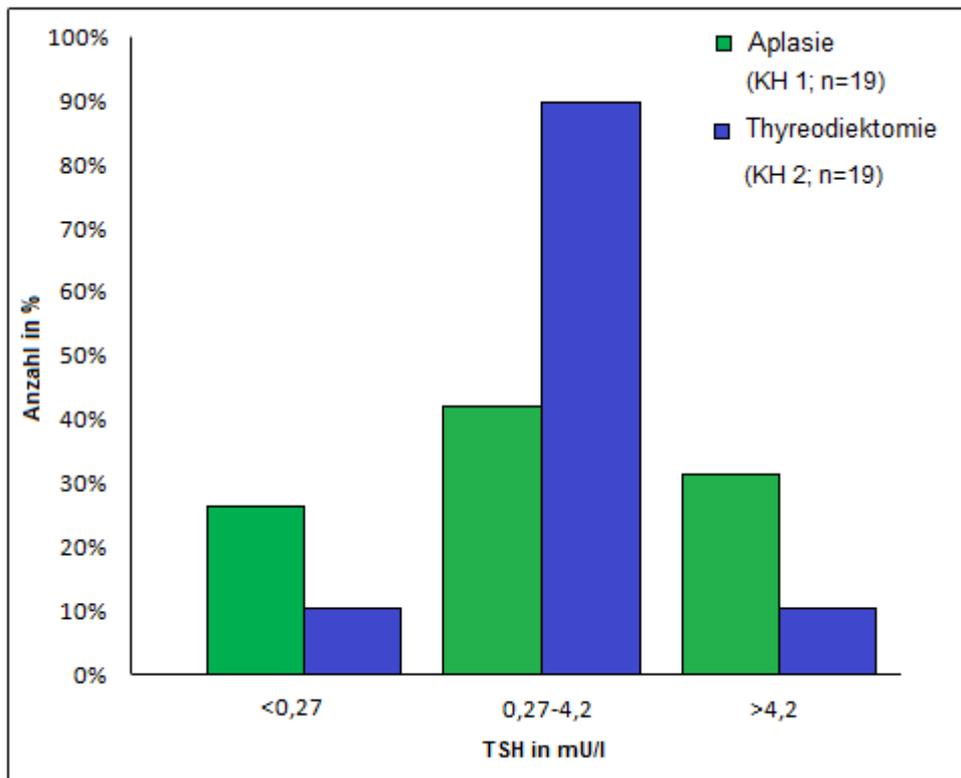


Abb. 9: Balkendiagramm bzgl. des TSH, Vergleich zwischen Patienten mit Aplasie und Patienten mit Thyreoidiektomie

3.4 Geschlechtsunterschiede

Im Folgenden wurde untersucht, ob sich die TSH- und BMI-Werte der letzten Verlaufskontrolle zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden.

3.4.1 TSH

Insgesamt wurden 175 TSH-Werte aus beiden Kohorten untersucht.

Der Median der TSH-Werte betrug bei den Frauen 1,29 mU/l (n=147; MIN: <0,01; MAX: 80,25; MW: 3,49; SD: 9,14). Im Vergleich dazu lag der Median der TSH-Werte der Männer bei 1,96 mU/l (n=28; MIN: 0,44; MAX: 207,9; MW: 10,21; SD: 38,82).

31,29% (n=46) der Frauen waren unzureichend therapiert. 17% (n=25) wiesen ein supprimiertes TSH und 14,29% (n=21) ein erhöhtes TSH auf. Dahingegen war bei 17,86% (n=5) der Männer das TSH erhöht. TSH im Normbereich waren bei 82,14% (n=23) der Männer und bei 68,71% (n=101) der Frauen festzustellen. Es lag kein signifikanter Unterschied vor (p=0,062).

3.4.2 BMI

Männliche Patienten wiesen einen mittleren BMI von 26,83 kg/m² auf (n=27; MIN: 17,54; MAX: 43,85; SD:5,81) wohingegen Frauen einen mittleren BMI von 26,34 kg/m² (n=146; MIN: 15,24; MAX: 50,12; SD: 5,88) aufwiesen. Die BMI-Werte wurden mit Hilfe der BMI-Perzentilen bewertet.

Bei den Männern hatte ein Patient starkes Untergewicht, leichtes Untergewicht hatten 7,41% (n=2) Patienten, Normalgewicht hatten 62,96% (n=17), leichtes Übergewicht 11,11% (n=3) und starkes Übergewicht 14,81% (n=4).

Bei den Frauen hatten zwei Patientinnen starkes Untergewicht, 2,05% (n=3) hatten leichtes Untergewicht, 67,81% (n=99) hatten Normalgewicht, leichtes Übergewicht hatten 13,7% (n=20) und starkes Übergewicht 15,07% (n=22).

Bezüglich der Gewichtsbeurteilung ergab der Vergleich zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied (p=0,530).

3.5 Verhältnis der L-T4-Dosierung zu TSH und Schweregrad

Wir untersuchten, ob sich die L-Thyroxin-Dosis insgesamt und die L-Thyroxin-Dosis in euthyreoter Stoffwechsellage zwischen den Patientengruppen unterschieden.

Die Tagesdosis pro kg Körpergewicht (KG) wurde bei 36 Patienten der Kohorte 1 ermittelt. Der Median der Tagesdosis/kg KG betrug in dieser Kohorte 2,29 µg/d x kg (MW: 2,17; MIN: 0,13; MAX: 3,16; SD: 0,54).

In Kohorte 2 betrug der Median 1,36 µg/d x kg (n=138; MW: 1,41; MIN: 0,08; MAX: 2,91; SD: 0,45). Die Kohorte 2 nahm somit eine signifikant niedrigere Tagesdosis L-Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht ein als Kohorte 1 (p<0,001).

3.5.1 L-T4-Dosierung bei Patienten mit euthyreoter Stoffwechsellage

Die Tagesdosis pro kg Körpergewicht wurde bei Patienten mit einer euthyreoten Stoffwechsellage ermittelt (normales TSH). Es konnten 16 Patienten aus Kohorte 1 mit

Angaben zur Tagesdosis L-Thyroxin pro kg Körpergewicht bei normwertigem TSH ausgewertet werden. Der Median der Tagesdosis/kg KG betrug 2,23 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (MW: 2,18; MIN: 1,3; MAX: 2,91; SD: 0,44). In Kohorte 2 waren 107 Patienten euthyreot. Bei ihnen betrug der Median 1,3 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (n=107; MW: 1,33; MIN: 0,08; MAX: 2,34; SD: 0,39). Die Kohorte 2 nahm somit eine signifikant niedrigere Tagesdosis L-Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht ein als die Kohorte 1 um ein TSH im Normbereich zu erreichen ($p < 0,001$).

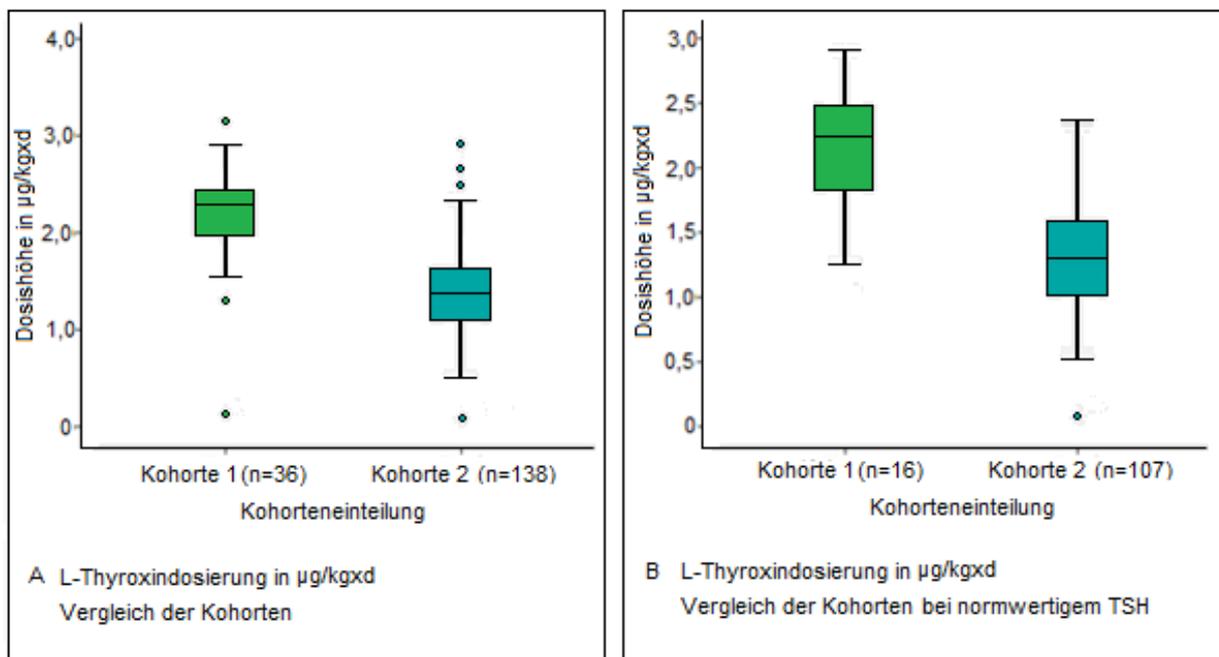


Abb. 10: Boxplot bzgl. L-Thyroxin-Dosierung insgesamt und bei normwertigem TSH, Kohorte 1 vs. Kohorte 2

3.5.2 L-T4-Dosierung bei Patienten mit schwerer Hypothyreose

Der Median der Tagesdosis/kg KG betrug in der Gruppe mit Aplasie (KH 1) 2,27 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (MW: 2,21; MIN: 1,29; MAX: 2,55; SD: 0,29, n=19). In der Kohorte mit Thyreoidektomie (KH 2) betrug der Median 1,47 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (MW: 1,53; MIN: 0,72; MAX: 2,34; SD: 0,46, n=19). Es stellte sich somit auch ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen mit schwerer Hypothyreose heraus ($p < 0,001$). Die Tagesdosis pro kg Körpergewicht war bei den Patienten mit Aplasie (KH 1) höher als bei Patienten mit Thyreoidektomie (KH 2).

Anschließend wurde die L-T4-Dosis nur bei den euthyreoten Patienten mit schwerer Hypothyreose verglichen. Der Median der Tagesdosis/kg KG betrug in der euthyreoten

Gruppe mit Aplasie 2,32 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (n=8; MIN: 1,9; MAX: 2,54; MW: 2,27; SD: 0,24). In der euthyreoten Gruppe mit Thyreoidektomie betrug der Median 1,45 $\mu\text{g/d} \times \text{kg}$ (n=17; MIN: 0,72; MAX: 2,34; MW: 1,49; SD: 0,46).

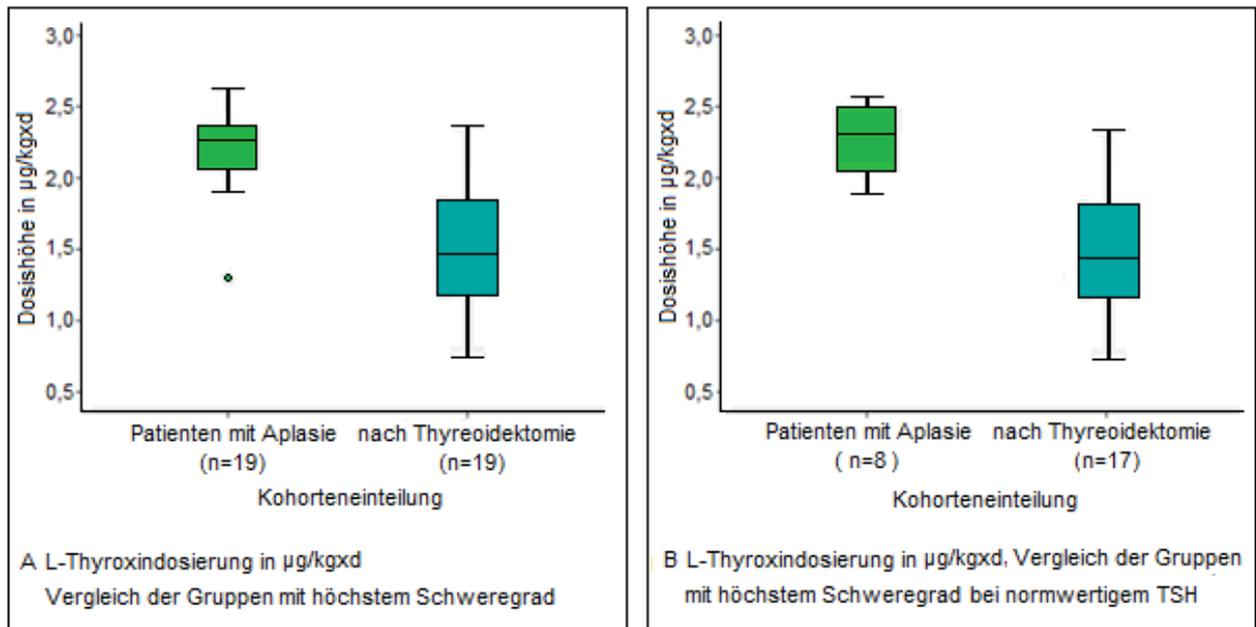


Abb. 11: Boxplot bzgl. L-Thyroxin-Dosierung insgesamt und bei normwertigem TSH, Vergleich zwischen Patienten mit Aplasie und nach Thyreoidektomie

3.6 Verhältnis des fT4 zu TSH und Schweregrad

3.6.1 fT4 bei normalem TSH

Bei 16 Patienten mit konnataler Hypothyreose und einem TSH im Normbereich lag der fT4-Spiegel vor. Der Median des fT4 betrug 17,16 ng/l (MIN: 10,66; MAX: 21,66; MW: 16,34; SD: 3,24). Bei den Patienten mit erworbener Hypothyreose und normwertigem TSH konnte das fT4 105-mal ausgewertet werden. Hier betrug der Median 14,20 ng/l (MIN: 9,66; MAX: 20,74; MW: 14,55; SD: 2,33). Die Signifikanzanalyse zeigte, dass das fT4 bei Patienten mit konnataler Hypothyreose signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe (p=0,048).

3.6.2 fT4 bei schwerer Variante und normalem TSH

Bei 8 Patienten aus Kohorte 1 und einer Aplasie konnte der fT4-Spiegel im Blut bei normwertigem TSH ausgewertet werden. Der Median betrug 17,95 ng/l (MIN: 10,66; MAX: 19,64; MW: 17,01; SD: 3,02). Bei 17 Patienten aus Kohorte 2 mit

Thyreoidektomie und normwertigem TSH konnte das fT4 ausgewertet werden. Hier betrug der Median 13,87 ng/l (MIN: 11,43; MAX: 19,85; MW: 14,69; SD: 2,52).

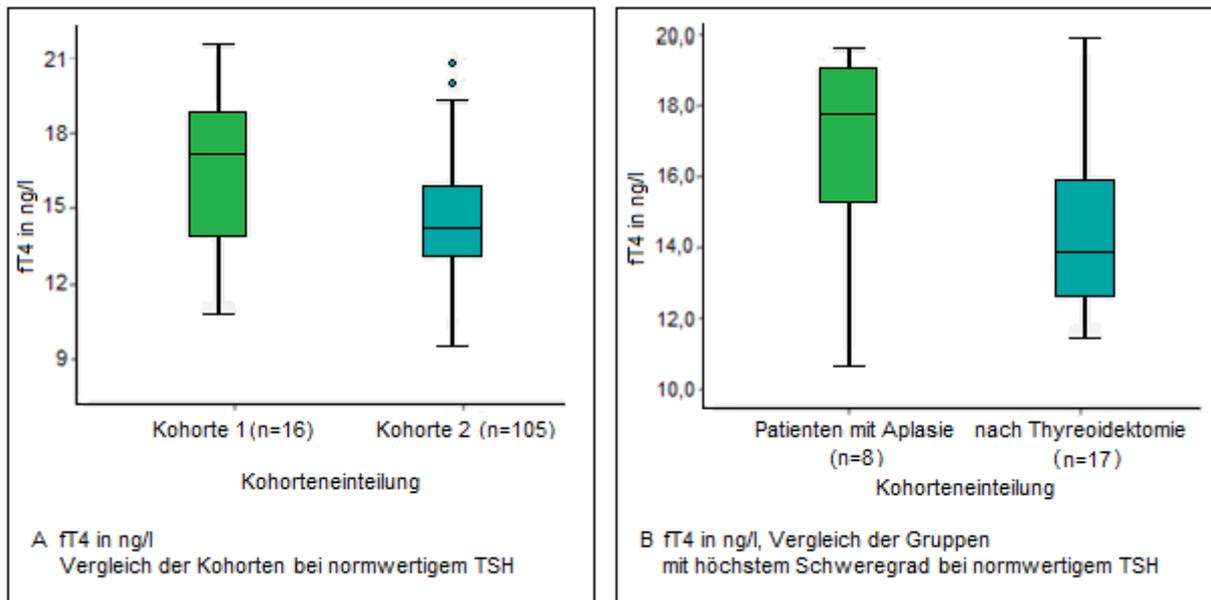


Abb. 12: Boxplot bzgl. L-Thyroxin, fT4 insgesamt und bei normwertigem TSH, Vergleich zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 sowie zwischen Patienten mit Aplasie und nach Thyreoidektomie

3.7 Korrelation zwischen TSH-Werten vor der Transition und aktuellen TSH-Werten (Kohorte 1)

In Kohorte 1 wurden die TSH-Werte vor der Pubertät (mit 7 Jahren) sowie direkt vor dem Transfer mit den aktuellen TSH-Werten verglichen. Es konnten Daten von 27 Patienten analysiert werden, die die Transition vollzogen hatten.

3.7.1 Korrelation zwischen TSH-Werten mit 7 Jahren und aktuellen TSH-Werten

Das TSH vor Beginn der Pubertät betrug median 2,68 mU/l (n=27; MIN:0,05; MAX: 18,8; MW: 3,8; SD: 4,29). Von diesen 27 Werten waren 51,9% (n=14) im Normbereich und 48,1% (n=13) außerhalb der Norm. 18,5% (n=5) der TSH-Werte waren supprimiert und 29,6% (n=8) erhöht. Zwischen dem TSH-Wert mit 7 Jahren und dem TSH-Wert der aktuellen Verlaufskontrolle konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,157 keine signifikante Korrelation festgestellt werden (n=27; p=0,433).

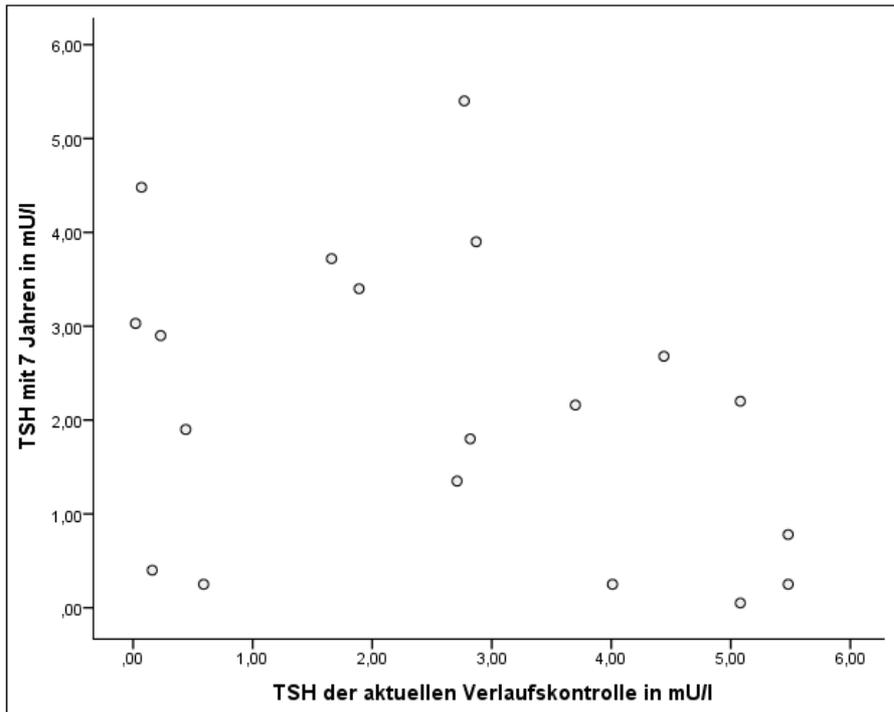


Abb. 13: Streudiagramm bzgl. Korrelation zwischen TSH mit 7 Jahren und zur aktuellen Verlaufskontrolle (zur besseren Übersicht Werte nur bis 6 mU/l)

3.7.2 Korrelation der TSH-Werte direkt vor dem Transfer auf die aktuellen TSH-Werte

Bei der letzten Verlaufskontrolle vor dem Transfer waren die Patienten im Median 17 Jahre alt. Das TSH vor dem Transfer betrug median 1,72 mU/l (MIN:0,03; MAX: 75,6; MW: 5,95; SD: 14,97). Von 27 untersuchten TSH-Werten vor der Transition waren 14,8% supprimiert (n=4) und 18,5% erhöht (n=5). 66,7% (n=18) hingegen waren im Normbereich. Zwischen dem TSH-Wert vor dem Transfer und dem TSH-Wert der aktuellen Verlaufskontrolle konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,003 keine signifikante Korrelation festgestellt werden (n=27; p=0,988).

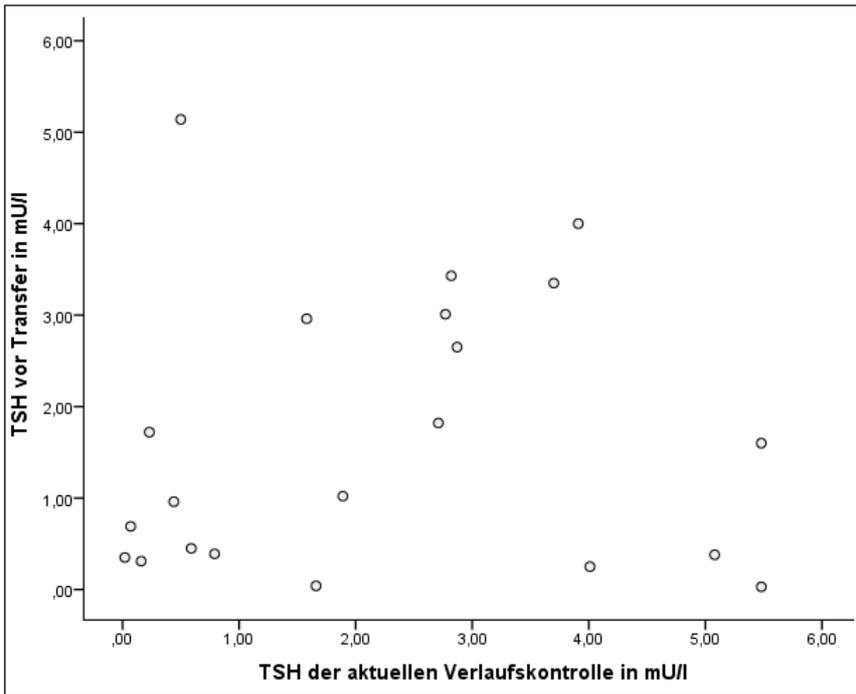


Abb. 14: Streudiagramm bzgl. Korrelation zwischen TSH vor Transfer und zur aktuellen Verlaufskontrolle (zur besseren Übersicht Werte nur bis 6 mU/l)

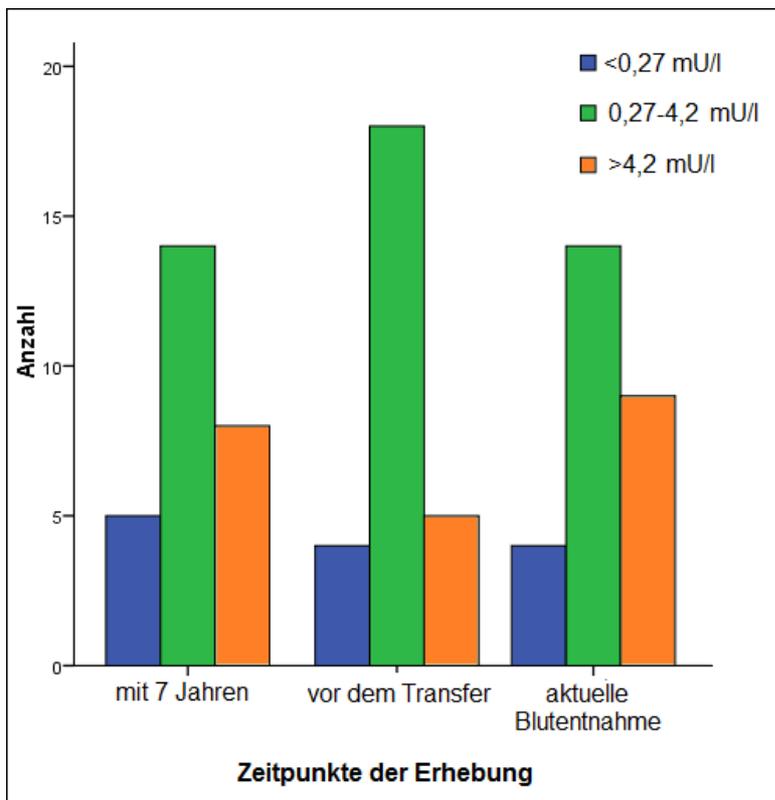


Abb. 15: Säulendiagramm bzgl. TSH-Einstellung der Patienten mit Transition zu verschiedenen Zeitpunkten der Erhebung

3.8 Einfluss der Transition auf die TSH-Einstellung

Von den 36 Patienten mit konnataler Hypothyreose wurden 9 Patienten weiterhin pädiatrisch betreut. Diese Patienten waren median 20 Jahre alt (MIN: 18; MAX: 21; MW: 19,56; SD: 1,13; n=9). Im Folgenden wurde untersucht, ob sich diese beiden Gruppen bezüglich der TSH-Werte unterscheiden.

Das TSH der 9 pädiatrisch betreuten Patienten (demnach Patienten ohne Transfer) betrug im Median 0,37 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 45,85; MW: 7,27; SD: 14,93). Im Vergleich betrug das aktuelle TSH der 27 Patienten mit erfolgter Transition im Median 2,82 mU/l (MIN: 0,02; MAX: 207,88; MW: 16,09; SD:42,49).

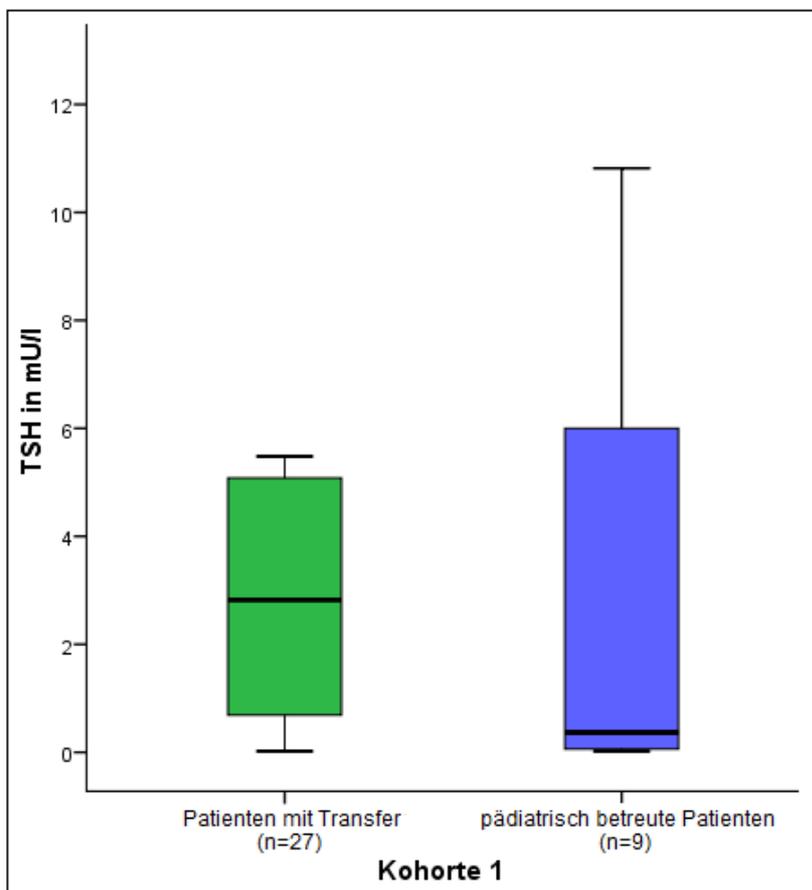


Abb. 16: Balkendiagramm bzgl. des TSH (absolut), Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Transfer (zur besseren Übersicht nur bis TSH<13 dargestellt)

Betrachtet man die Einstellung der TSH-Werte, hatten 14,81% (n=4) der Patienten mit Transfer supprimierte TSH-Werte, 51,86% (n=14) TSH-Werte im Normbereich und 33,33% (n=9) erhöhte TSH-Werte. Dahingegen waren die TSH-Werte der Patienten

ohne Transfer bei 22,22% (n=2) im Normbereich, bei 44,44% (n=4) supprimiert und bei 33,33% (n=3) erhöht.

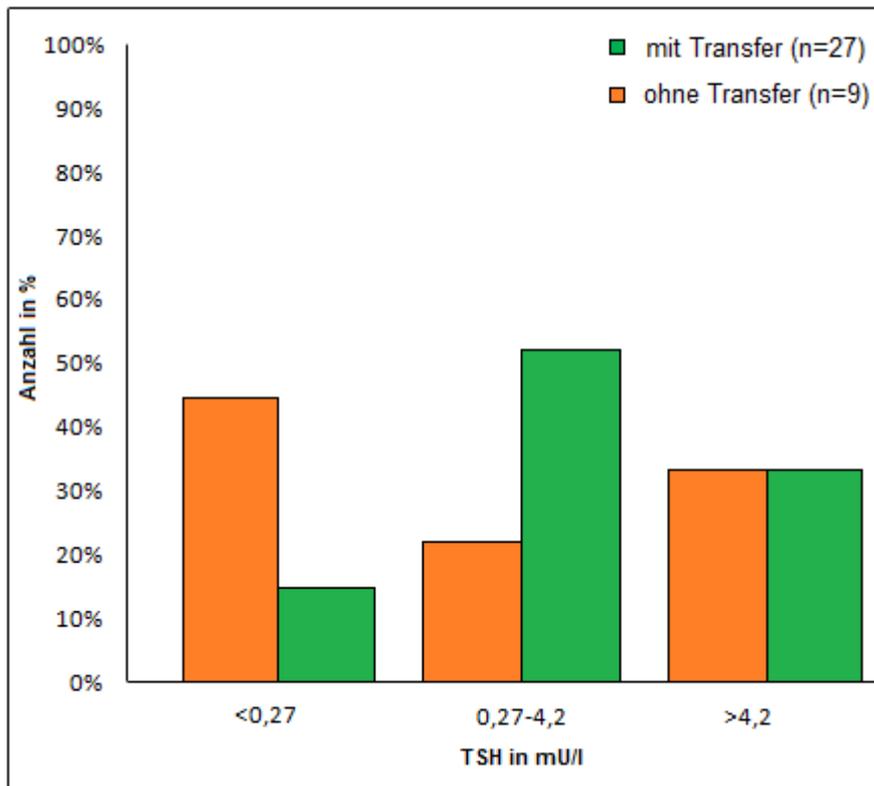


Abb. 17: Balkendiagramm bzgl. des TSH, Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Transfer

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der TSH-Einstellung junger Erwachsener mit konnataler, primärer Hypothyreose im Vergleich zu Patienten mit erworbener Hypothyreose. Untersucht wurden die Laborparameter TSH und fT4, die anamnestisch erhobene L-Thyroxin-Dosierung und das Körpergewicht mittels BMI-Perzentilen. Neben dem Einfluss des Schweregrades der Erkrankung, wurde auch ein möglicher Einfluss der Transition auf die TSH-Einstellung innerhalb der CH-Patientengruppe untersucht.

4.1 Unterschiede zwischen den beiden Kohorten bezüglich TSH, fT4 und BMI

Es stellte sich ein signifikanter Unterschied der TSH-Werte zwischen der Patientengruppe mit konnataler Hypothyreose und der Gruppe mit nicht-angeborener Hypothyreose heraus. Patienten mit konnataler Hypothyreose hatten signifikant häufiger von der Norm abweichende TSH-Werte als die Vergleichsgruppe. Der TSH-Wert war signifikant häufiger erhöht oder supprimiert. Des Weiteren wiesen die TSH-Werte der Kohorte 1 eine starke Streuung auf. Sehr hohe TSH-Werte (>10 mU/l) kamen in dieser Kohorte häufiger vor und wiesen auf eine schwere Unterfunktion zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle hin. Ursachen dafür könnten ein unzureichendes Follow-up oder eine geringere Compliance-Rate der Patienten mit CH sein. Auch eine erschwerte TSH-Einstellung der Patienten mit CH ist denkbar und wird nachfolgend diskutiert. Ursache für supprimierte TSH-Werte könnte eine Überdosierung des Medikaments L-Thyroxin sein. Eine zu hohe Dosis könnte auf einen Einnahmefehler seitens des Patienten oder eine zu hohe Verabreichung durch den Arzt hinweisen.

Patienten mit CH waren bei der aktuellen Blutentnahme signifikant jünger als Patienten mit erworbener Hypothyreose. Es wurde vermutet, dass Patienten höheren Alters sorgfältiger mit der Medikamenteneinnahme und der Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen umgehen.

Auf Grund der niedrigen Prävalenz des Krankheitsbildes gibt es nur wenige Untersuchungen zum Outcome von Patienten mit konnataler Hypothyreose im Erwachsenenalter. Léger, Ecosse, Roussey et al. befragten 1748 französische Patienten mit konnataler Hypothyreose zu ihren Gesundheitsbeeinträchtigungen [6]. Anders als in dieser Dissertation galt dort ein TSH-Referenzbereich bis 5 mU/l als

normwertig. Patienten mit supprimierten TSH wurden nicht näher betrachtet. Vergleicht man diesen Referenzbereich mit dem Referenzbereich von $>4,2\text{mU/l}$, stellt sich ein ähnliches Bild dar. Insgesamt hatten 20,6% der untersuchten Patienten in der französischen Studie ein erhöhtes TSH. In dieser Studie zeigte sich bei 33,3% der Patienten ein erhöhtes TSH.

Die BMI-Werte waren in Kohorte 2 signifikant höher als in Kohorte 1. Dies war auf Grund der positiven Korrelation zwischen Alter und BMI jedoch zu erwarten, da die Kohorte 2 signifikant älter war. Bei Zuhilfenahme der BMI-Perzentilen waren jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zu erkennen. Patienten mit konnataler Hypothyreose waren somit nicht signifikant über- oder untergewichtiger als Patienten mit erworbener Hypothyreose. Insgesamt gab es keine signifikante Korrelation zwischen TSH- und BMI-Werten. Ein erhöhtes TSH ist somit in den untersuchten Kohorten nicht mit einem erhöhten Body-Mass-Index verbunden.

Unter Zuhilfenahme der Perzentilen von Rolland-Cachera (1991) lassen sich 25,7% der Patienten mit CH in die Kategorie „übergewichtig bis adipös“ einordnen. Ein Anstieg der BMI-Werte ist in aktuelleren Referenzwerten zu verzeichnen. Das zeigen Vergleiche bezogen auf die Referenzwerte von Rolland-Cacherat und den neuen Referenzen der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) [25]. Somit würde sich der Anteil, der als übergewichtig und als adipös eingeordneten Patienten unter Anwendung neuerer Referenzwerte wahrscheinlich verringern. Um das Gewicht zu normalisieren und mögliche Folgekrankheiten zu vermeiden, wären das Angebot einer Ernährungsberatung sowie regelmäßige Gewichtskontrollen durch den behandelnden Arzt ratsam.

4.2 Einfluss des Schweregrades der Hypothyreose auf die TSH-Einstellung

Die Krankheitsbilder der Patienten beider Kohorten wurden in Schweregrade eingeteilt um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Es wurde untersucht, ob Patienten mit konnataler Hypothyreose und der Variante „Aplasie der Schilddrüse“ der schweren Variante der konnatalen Hypothyreose zuzuordnen sind und ob sich die TSH-Einstellung zu Patienten mit milder Variante unterscheidet.

Bei den Patienten der Kohorte 1 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Aplasie der Schilddrüse, wie zu erwarten, ein signifikant niedrigeres T4 nach der Geburt aufwiesen

als Neugeborene mit anderer Klassifikation der konnatalen Hypothyreose. Auch das TSH war signifikant höher, was ebenfalls bezeichnend für eine schwere Unterfunktion der Schilddrüse war. Zum Studienzeitpunkt konnte allerdings innerhalb der Kohorte 1 zwischen schwerer und milder Variante kein signifikanter Unterschied, bezogen auf die TSH-Werte, festgestellt werden. Patienten mit Aplasie der Schilddrüse und Patienten anderer Genese der CH unterschieden sich somit im Verlauf bezüglich der TSH-Einstellung nicht mehr voneinander.

Die Einteilung in eine schwere und eine leichte Variante der Hypothyreose in der Kohorte 2 erfolgte unter Zuhilfenahme der Diagnoseneinteilung. Hierbei wurde die totale Thyreoidektomie als schwere Variante einer Hypothyreose klassifiziert. Diese Diagnose gleicht gewissermaßen der CH in einem völligen Verlust der Schilddrüsenfunktion. Auch innerhalb der Kohorte 2 konnte zwischen den beiden Schweregraden „schwere Variante“ und „milde Variante“ kein signifikanter Unterschied der TSH-Werte festgestellt werden.

Im Vergleich der beiden Patientengruppen aus Kohorte 1 und 2 mit „schwerer Variante“, zeigte sich in der Studienuntersuchung ein normwertiges TSH signifikant häufiger bei Patienten nach totaler Thyreoidektomie (aus Kohorte 2) als bei Patienten mit angeborener Aplasie der Schilddrüse (aus Kohorte 1) obwohl beide einen vergleichbaren kompletten Verlust der Schilddrüsenfunktion aufwiesen. Patienten mit schwerer Variante der konnatalen Hypothyreose hatten häufiger supprimierte oder erhöhte TSH-Werte. Ursachen könnten, wie schon in Punkt 4.1 erwähnt, mit einer erschwerten TSH-Einstellung der CH-Patienten zusammenhängen, auf eine geringe Compliance-Rate oder auf unzureichende Verlaufskontrollen zurückzuführen sein. Diese und weitere Gründe sollten in Folgestudien durch Fragebögen eruiert werden.

4.3 Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich TSH und BMI

Frauen sind insgesamt häufiger von Schilddrüsenerkrankungen betroffen [26]. Das spiegelte sich auch in dieser Studie wieder. Zwischen männlichen und weiblichen Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der TSH- oder BMI-Werte. Jedoch deutete sich an, dass Männer häufiger ein normwertiges TSH aufwiesen als Frauen.

4.4 Verhältnis der L-T4-Dosierung zu TSH und Schweregrad

Um die TSH-Einstellung weiter zu beurteilen, wurde untersucht, ob es Unterschiede in der L-T4-Dosierung zwischen den Kohorten gab. Die Kohorte 2 nahm eine signifikant niedrigere Tagesdosis L-Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht ein als die Kohorte 1. Um dieses Ergebnis bei einem häufigeren Vorkommen eines normwertigen TSH in der Kohorte 2 sowie Patienten mit supprimiertem TSH in Kohorte 1 zu relativieren, wurden in beiden Gruppen L-Thyroxin-Dosierungen bei normwertigem TSH untersucht. Bei normwertigem TSH war die Tagesdosis L-Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht in der Kohorte 2 ebenfalls kleiner als bei Patienten mit kongenitaler Hypothyreose. Auch die Schweregrade wurden in diese Untersuchung einbezogen. Die Tagesdosis L-Thyroxin war bei den Patienten mit Aplasie signifikant höher als bei Patienten nach Thyreoidektomie. Zu vermuten wäre somit ein erhöhter Bedarf an L-Thyroxin bei Patienten mit CH um einen TSH im Normbereich zu erzielen. Um diesen „Mehrbedarf“ zu untersuchen und mögliche Unterschiede in der TSH-Regulation aufzudecken, wurden parallel zu den L-Thyroxin-Dosen die fT4-Werte ausgewertet und unter 4.5 diskutiert.

4.5 Verhältnis des fT4 zu TSH und Schweregrad

Das fT4 ergab insgesamt zwischen den beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied, jedoch unterschied es sich signifikant in einem Vergleich der Gruppen bei normwertigem TSH. Patienten mit kongenitaler Hypothyreose nahmen deutlich mehr L-Thyroxin ein und hatten gleichzeitig einen signifikant höheren Wirkspiegel fT4 als die Patienten der Vergleichsgruppe um einen TSH-Wert im Normbereich zu erzielen. Betrachtet man nur die L-Thyroxin-Dosis pro kg Körpergewicht ließe sich schlussfolgern, dass Probanden mit kongenitaler Hypothyreose einen erhöhten L-Thyroxin-Tagesbedarf gegenüber Probanden mit erworbener Hypothyreose haben. Aufgrund des gleichzeitig erhöhten fT4-Spiegels, stellt sich allerdings die Frage, ob es in dieser Patientengruppe einen wirklichen Mehrbedarf an L-Thyroxin gibt. Ein im Vergleich erhöhter fT4-Spiegel bei gleichzeitig erhöhter L-Thyroxin-Einnahme könnte ein Zeichen dafür sein, dass bei den Patienten auf Grund der angeborenen Hypothyreose die hypophysären/hypothalamischen Strukturen eine milde Resistenz gegenüber T4 besitzen und somit trotz adäquater L-Thyroxin-Therapie mehr TSH

ausgeschüttet würde, als für den T4-Metabolismus notwendig wäre. Somit würde im Körper des Patienten zwar ein ausreichendes Angebot an Schilddrüsenhormonen zur Verfügung stehen, jedoch auf Grund einer Resistenz der hypophysären/hypothalamischen Strukturen eine Minderversorgung durch das TSH „angezeigt“ werden. Dieses Phänomen wurde im Jahr 2000 durch Fisher et al. beschrieben. Es zeigte sich bei 18 von 42 Babys und bei 6 von 63 Kindern ein vergleichsweise erhöhter fT4-Spiegel zum vorliegenden TSH-Level. Dies ließ auf eine milde bis moderate zentrale Hormonresistenz schließen [27].

Neben der zentralen Resistenz wäre auch eine milde globale Resistenz denkbar, die für dieses Ergebnis verantwortlich sein könnte. Somit wäre es denkbar, dass nicht nur Zellen des hormonellen Regulationsmechanismus im Gehirn, sondern auch andere Körperzellen von einer milden Resistenz betroffen sind. Um dieser Vermutung nachzugehen, wäre ein Studiendesign sinnvoll, das neben dem TSH auch andere Körperparameter sowie das subjektive Empfinden der Patienten untersucht. Im Zusammenhang mit einer zentralen Resistenz könnte diese Vermutung bedeuten, dass einige Patienten eine zu hohe Dosis für ihren eigentlichen körperlichen Bedarf erhalten. Das TSH wäre dann ein unzureichender Parameter zur Einschätzung der TSH-Einstellung und das verhältnismäßig unzureichende Therapieergebnis bei Patienten mit konnataler Hypothyreose würde sich relativieren. Im Zusammenhang mit einer globalen Resistenz würde dies bedeuten, dass der Patient unzureichend mit Schilddrüsenhormonen versorgt ist. Hier müsste empfohlen werden, verstärkt auf die Klinik des Patienten zu achten um die Versorgung mit L-T4 anzupassen.

4.6 Unterschiede der aktuellen TSH-Werte zu früheren TSH-Werten

27 Patienten mit CH haben die Transition vollzogen, wohingegen neun der insgesamt 36 Patienten noch pädiatrisch betreut wurden. In dieser Studie wurden aktuelle TSH-Werte der CH-Patienten, die die Transition vollzogen haben (n=27), mit früheren Daten verglichen, die den Akten entnommen wurden. Zeitpunkte waren das Alter von 7 Jahren und die letzte Verlaufskontrolle vor dem Transfer. Durch diese Analysen konnten Rückschlüsse auf mögliche Parallelitäten im Behandlungsverlauf gezogen werden. Das Alter von 7 Jahren wurde gewählt, weil sich hier am ehesten auf eine präpubertäre Entwicklung des Kindes – bei fehlenden Parametern – schließen ließ.

In Bezug auf die TSH-Einstellung mit sieben Jahren und zum Zeitpunkt der aktuellen Blutentnahme ließ sich keine Korrelation feststellen. Der Vergleich der TSH-Bewertung vor dem Transfer zur aktuellen Blutentnahme zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation. Das bedeutet, dass die TSH-Einstellung zu den drei Zeitpunkten der Verlaufskontrollen sehr unterschiedlich bei vielen Patienten ausfiel und sich kein „roter Faden“ durch die Behandlung zog. So zeigten z.B. Patienten, die zum Zeitpunkt des Transfers gut eingestellt waren, bei der aktuellen Verlaufskontrolle eine Über- oder Unterfunktion und umgekehrt. Es bestätigt sich somit die Hypothese, dass Patienten mit kongenitaler Hypothyreose schwer einzustellen sind und ein enges Fenster für eine gute Einstellung vorliegt. Es wäre somit zu empfehlen, dass der weiterbehandelnde Endokrinologe die TSH-Einstellung engmaschig kontrolliert um eine Über- oder Unterfunktion zu vermeiden.

4.7 Vergleich pädiatrische vs. erwachsenenorientierte Betreuung

Von 36 Patienten wurden im Studienzeitraum noch neun Patienten ≥ 18 Jahre pädiatrisch betreut. Gründe für den Wechsel oder auch Gründe für einen nicht erfolgten Wechsel in eine erwachsenenorientierte Versorgungseinrichtung wurden anamnestisch nicht erhoben. Die pädiatrisch betreuten Patienten waren zu 77,8% (n=7) in einer hypo- oder hyperthyreoten Stoffwechsellage eingestellt. Patienten, die die Transition bereits vollzogen hatten, waren in nur 48,1% der Fälle unzureichend therapiert.

Es ist zu vermuten, dass Patienten, die einen komplizierten Therapieerlauf in der Vergangenheit hatten, von einem Wechsel abgesehen haben. Auch Komorbiditäten, die den Behandlungsverlauf erschweren, könnten für eine fehlende Transition ausschlaggebend gewesen sein. Das langjährige Behandlungs- und somit Vertrauensverhältnis zwischen jungem Patienten und Pädiatern könnte ein individueller Grund für die Weiterführung der Behandlung in der Pädiatrie sein.

Neben der Frage nach Gründen für oder gegen den Transfer wären auch bei Patienten mit erfolgter Transition die Erhebung der neuen Versorgungseinrichtung sowie die Frage nach erfolgter Teilnahme an einem Transitionsprogramm sinnvoll. Eine Anamnese zur Versorgungssituation mit Angaben von Versorgungseinrichtungen und Fachdisziplin sowie Frequenz des Arztkontaktes wären ebenso interessant. Es wäre wünschenswert den Trend, dass erwachsenen Patienten ohne Transfer schlechter

eingestellt sind, mit höheren Fallzahlen und an Hand von Fragebögen bezüglich der Gründe für die pädiatrische Weiterbehandlung zu untersuchen.

4.8 Stärken und Limitationen

Es finden sich nur wenige Untersuchungen zur TSH-Einstellung erwachsener Patienten mit konnataler Hypothyreose. Diese Dissertation bietet einen Anhaltspunkt über die Versorgung der Patienten mit CH, die an der Berliner Charité diagnostiziert und behandelt wurden. Es ist die einzige Studie, die Patientendaten vor und nach der Transition vergleicht und auch der einzige Vergleich mit erworbenen Hypothyreosen.

Die Limitation dieser Studie liegt in der retrospektiven Erhebung eines Großteils der Daten sowie in der geringen Fallzahl. Eine deutschlandweite Erhebung sowie ein prospektives, randomisiertes Studiendesign wären für diese Fragestellung wünschenswert.

Die Studie beurteilt Aspekte der Therapiequalität erwachsener Patienten. Es wäre ebenso interessant eine Gruppe jugendlicher Hashimoto-Patienten mit jugendlichen CH-Patienten zu vergleichen um eine Aussage über die Entwicklungen in der Pubertät bei Patienten mit unterschiedlichen Formen einer Hypothyreose zu erhalten.

Die Vergabe von Terminen zur Studienteilnahme der Kohorte 1 könnte das Ergebnis beeinflusst haben, da sich der Patient eventuell stärker auf seine Therapie konzentrierte und L-Thyroxin regelmäßiger einnahm. So wäre es möglich, dass das Therapieergebnis positiver ausfällt, als bei einer zufälligen Stichprobe.

Bei der Datenerhebung des Patientenkollektivs der Kohorte 2 fehlten Vordaten, die Aufschluss über die Schilddrüsenfunktion vor Therapiebeginn hätten geben können. Es ließe sich vermuten, dass die Beurteilung der Werte dadurch beeinflusst war, dass manche Probanden eine geringe Restfunktion der Schilddrüse aufwiesen. Wir entschieden uns daher für die Untergrenze einer täglichen Einnahme von 50 µg L-Thyroxin pro Tag um von einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose auszugehen und analysierten 19 Patienten ohne Schilddrüse.

4.9 Transition in Deutschland

Um die Entwicklung der jungen Patienten mit einer chronischen Erkrankung möglichst positiv zu beeinflussen, sollte die Behandlung innerhalb der Transition möglichst geregelt verlaufen, um auch im Erwachsenenalter eine optimale Versorgung sicherzustellen. Die Transition gestaltet sich allerdings häufig problematisch und zur Unzufriedenheit von Patient und Therapeuten. Viele Faktoren nehmen in dieser Entwicklung Einfluss. So bestehen große Unterschiede zwischen dem Konzept der Kinderheilkunde und der Versorgung für Erwachsene, was den Übergang erschweren könnte. Fleming et al. stellten 2002 folgende Unterschiede fest [20].

Kinderzentriertes Gesundheitssystem	Erwachsenenorientiertes Gesundheitssystem
Fokus liegt auf der Familie	Personenzentriert
Sozial orientiert	Krankheitsorientiert
Informell und locker	Formal und direkt

Tabelle 6: Unterschiede der Gesundheitssysteme, Modifiziert nach Fleming et al.

Der Stellenwert einer Übergangsversorgung sollte auch in der Politik mehr Beachtung finden. Es wäre wünschenswert Strategien und Konzepte zu entwickeln um eine Transition von hoher Qualität zu fördern und finanzieren zu können [28,29]. An den Universitätskliniken ist dabei eine umfassende Versorgung durch den zunehmenden ökonomischen Druck gefährdet [30]. 2009 wurde ein Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen einberufen um das Gesundheitswesen im demografischen Wandel zu beurteilen. Hierzu zählte auch die Begutachtung der Versorgungslage von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen. Zusammenfassend wurden folgenden Empfehlungen ausgesprochen:

1. Verstärkte Förderung von Modellversuchen
2. Aufnahme in den Katalog hochspezialisierter Leistungen nach § 116b SGB V
3. Stärkung der multiprofessionellen Perspektive
4. Entwicklung der Qualitätssicherung
5. Erhöhung des Vernetzungsgrades der beteiligten Institutionen
6. Anpassung der Vergütung für eine interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit komplexen Krankheitsbildern

Tabelle 7: Tabelle erstellt aus den Empfehlungen des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen [31]

Im Rahmen des Symposiums „Transition – Spezielle Versorgungsanforderungen an die medizinische Betreuung im Übergang vom Kindes- und Jugendalter zum Erwachsenenalter“ der Bundesärztekammer waren sich Fachleute im März 2011 einig, dass viele Transitionsprojekte bestehen, diese aber nur unzureichend vernetzt und evaluiert sind [32]. Der 114. Deutsche Ärztetag, der in Kiel vom 31.05.-03.06.2011 tagte, forderte seinen Vorstand auf, sich für patientengerechte Transition und für die bedarfsweise Weiterbehandlung der Patienten ≥ 18 Jahre durch Pädiater einzusetzen, wenn der Zustand des Patienten oder die Versorgungslage eine Transition nicht zulässt [33]. 2012 wurde die Arbeitsgruppe „Transition“ unter Vorsitz von Prof. Dr. med. Britta Siegmund ins Leben gerufen. Dieses sogenannte „Task-Force Transition“ soll Rahmenbedingungen für die Entwicklung von Transitionskonzepten erarbeiten. Als gutes Beispiel für ein Transitions-Konzept gilt dabei das „Berliner Transitionsprogramm“ (BTP), das von den DRK-Kliniken erarbeitet wurde. Seit dem 1. Juli 2009 werden in Berlin und Brandenburg Jugendliche und Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Epilepsie im Alter von 16 bis 21 Jahren in dieses Programm aufgenommen. Andere chronische Erkrankungen sollen folgen [34].

4.10 Schlussfolgerungen

Patienten mit konnataler Hypothyreose sollten von erfahrenen Endokrinologen behandelt werden, da sich die TSH-Einstellung schwieriger gestaltet, als bei Patienten anderer Genese einer Hypothyreose. Neben Zuständen schwerer Unterfunktionen kann es auch zu einer medikamentenbedingten Überfunktion kommen. Um eine gute Therapie zu ermöglichen, sollten die Patienten daher engmaschig einbestellt werden.

In dieser Studie stellte sich des Weiteren heraus, dass CH-Patienten eine höhere Dosis L-Thyroxin benötigen um ein TSH im Normbereich zu erreichen. Darüber sollten neben Pädiatern auch Erwachsenenmediziner informiert werden. Es wäre wünschenswert, dass Folgestudien die Ursachen für diese Entwicklung untersuchen.

Mit 25,7% der Patienten ist die Rate an übergewichtigen Patienten recht hoch. Regelmäßiger Patientenkontakt und Patientenschulung könnten dazu beitragen, das Gewicht zu regulieren um Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Sollten sich Transitionsprogramme wie das BTP als erfolgreich herausstellen, wäre eine Aufnahme der Diagnose „Konnatale Hypothyreose“ zur gezielten Koordination der Transition und eine Evaluation der Verbesserung der Versorgungslage wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Glorieux, J., et al., Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr*, 1985. 107(6): p. 913-5.
2. Klein, A.H., S. Meltzer, and F.M. Kenny, Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*, 1972. 81(5): p. 912-5.
3. Peter, N.G., et al., Transition from pediatric to adult care: internists' perspectives. *Pediatrics*, 2009. 123(2): p. 417-23.
4. Betz, C.L., Health care transition for adolescents with special healthcare needs: Where's nursing? *Nurs Outlook*, 2012.
5. Bates, K., L. Bartoszesky, and A. Friedland, As the child with chronic disease grows up: transitioning adolescents with special health care needs to adult-centered health care. *Del Med J*, 2003. 75(6): p. 217-20.
6. Leger, J., et al., Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(6): p. 1771-82.
7. Tinelli, F., et al., Behavioural disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism. *Funct Neurol*, 2003. 18(3): p. 161-4.
8. Rovet, J.F., R.M. Ehrlich, and D.L. Sorbara, Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol*, 1992. 17(2): p. 187-213.
9. Derksen-Lubsen, G. and P.H. Verkerk, Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res*, 1996. 39(3): p. 561-6.
10. Dimitropoulos, A., et al., Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*, 2009. 65(2): p. 242-8.
11. Oerbeck, B., et al., Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics*, 2003. 112(4): p. 923-30.

12. Rovet, J. and D. Daneman, Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs*, 2003. 5(3): p. 141-9.
13. Azar-Kolakez, A., et al., All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(2): p. 785-93.
14. Magrab, P.R. and H.E.C. Millar, Surgeon General's Conference: Growing Up and Getting Medical Care: Youth with Special Health Care Needs: A Summary of Conference Proceedings. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, 1989. 54.
15. Scal, P., et al., Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *J Adolesc Health*, 1999. 24(4): p. 259-64.
16. McDonagh, J.E. and R.M. Viner, Lost in transition? Between paediatric and adult services. *BMJ*, 2006. 332(7539): p. 435-6.
17. Vostanis, P., Patients as parents and young people approaching adulthood: how should we manage the interface between mental health services for young people and adults? *Curr Opin Psychiatry*, 2005. 18(4): p. 449-54.
18. Kirk, S., Transitions in the lives of young people with complex healthcare needs. *Child Care Health Dev*, 2008. 34(5): p. 567-75.
19. Singh, S.P., Transition of care from child to adult mental health services: the great divide. *Curr Opin Psychiatry*, 2009. 22(4): p. 386-90.
20. Fleming, E., B. Carter, and W. Gillibrand, The transition of adolescents with diabetes from the children's health care service into the adult health care service: a review of the literature. *J Clin Nurs*, 2002. 11(5): p. 560-7.
21. Garvey, K.C., J.T. Markowitz, and L.M. Laffel, Transition to adult care for youth with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2012. 12(5): p. 533-41.
22. Robertson, L.P., et al., Growing up and moving on. A multicentre UK audit of the transfer of adolescents with juvenile idiopathic arthritis from paediatric to adult centred care. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(1): p. 74-80.
23. Dr. jur. Rolf-Ulrich Schlenker (2013): Presseportal der Barmer GEK: Online in Internet: URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2013/130618-Medizinkongress/PDF-Praesentation-Transition-Schlenker,property=Data.pdf> (Stand 28.05.2014)

24. Rolland-Cachera, M.F., et al., Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*, 1991. 45(1): p. 13-21.
25. Wiegand, S., et al., [Who needs what? New approaches to multidisciplinary diagnostics and therapy for adipose children and youths in a multiethnic city]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2005. 48(3): p. 307-14.
26. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200–35.
27. Fisher, D.A., et al., The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(8): p. 2722-7.
28. Coleman, E.A. and R.A. Berenson, Lost in transition: challenges and opportunities for improving the quality of transitional care. *Ann Intern Med*, 2004. 141(7): p. 533-6.
29. Volta, C., et al., Transition from pediatric to adult care of children with chronic endocrine diseases: a survey on the current modalities in Italy. *J Endocrinol Invest*, 2003. 26(2): p. 157-62.
30. Gruters, A., [The pediatric-to-adult transit clinic as a quality-securing measure in endocrinological diseases]. *MMW Fortschr Med*, 2005. 147(10): p. 29, 31-2.
31. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2009): Sondergutachten zur Koordination und Integration - Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens: Online in Internet: URL: http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2009/Kurzfassung-2009.pdf (Stand 11.06.2014)
32. Bundesärztekammer (2011): Pressemitteilung der Bundesärztekammer zum Symposium im Rahmen der Förderinitiative der BÄK zur Versorgungsforschung: Online in Internet: URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=3.71.8899.9061.9118> (Stand 17.11.2013).
33. Bundesärztekammer (2011): Beschlussprotokoll des 114. Deutschen Ärztetags vom 31.05.-03.06.2011 in Kiel; VI - 111 Transition von Jugendlichen mit Behinderungen oder chronischen Erkrankungen: Online in Internet: URL:

<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.2.23.9278.9427.9545.9550>
(Stand 17.11.2013).

34.DRK Kliniken Berlin (2012): Das Berliner Transitions Programm: Online in Internet:

URL:

http://www.kindernetzwerk.de/admin/files/pictures/126136/126136_16441_1352573150.pdf (Stand 17.11.2013).

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BTP	Berliner Transitionsprogramm
CH	konnatale Hypothyreose
Def	Definition
fT4	freies Tetrajodthyronin
KG	Körpergewicht
KH	Kohorte
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité Campus Virchow Klinikum
Z.n.	Zustand nach

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne-Marie Stoehr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die TSH-Einstellung junger Erwachsener mit konnataler Hypothyreose im Vergleich zu Patienten mit erworbener Hypothyreose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. H. Krude für sein großes Engagement, seine Geduld und Zeit sowie seine Kreativität. Durch ihn wurde diese Arbeit erst möglich.

Ich danke herzlich Prof. Dr. med. M. Ventz und Prof. Dr. med. M. Quinkler für die Bereitstellung der Daten der Vergleichsgruppe und die kollegiale Beratung.

Ganz besonders möchte ich auch meinem Mann danken, der mich tatkräftig unterstützt hat und mit dem ich viel über diese Arbeit diskutieren konnte.

Ich danke meinem Sohn Nils Erik Alexander, der als kleines Baby immer an meiner Seite war und die Momente des Schreibens durch ein Lächeln erheiterte.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.