

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

“Outcome der konnatalen Hypothyreose bei Jugendlichen
und jungen Erwachsenen
nach hoher initialer L-Thyroxin Dosis”

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paulina Elżbieta Aleksander

aus Turek/Polen

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung/Abstract	3
	Deutsch	3
	Englisch	5
II.	Manteltext	7
	Darstellung des Forschungsstandes	7
	Methodik	10
	Ergebnisse	18
	Klinische Anwendung und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	24
	Literatur	26
III.	Eidesstattliche Versicherung	30
IV.	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	31
V.	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	35
VI.	Ausgewählte Publikation	36
VII.	Lebenslauf	53
VIII.	Publikationsliste	55
IX.	Danksagung	56

I. Zusammenfassung

Einleitung: Die Implementierung des Neugeborenen Screenings auf konnatale Hypothyreose (CH) in den 1970er Jahren resultierte in einem frühen Beginn der Schilddrüsenhormonsubstitution bei den betroffenen Kindern und führte zu einer deutlichen Verbesserung deren körperlichen sowie geistigen Entwicklung. Dennoch bleibt die aktuell empfohlene initiale L-Thyroxin (LT4) Dosis von 10-15 µg/kg/Tag umstritten. Kürzlich veröffentlichte Studien implizieren einen möglichen negativen Einfluss dieser hohen LT4 Anfangsdosis auf die kognitive Entwicklung der CH-Patienten.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war eine Evaluation der psychomotorischen Entwicklung, Lebensqualität sowie des metabolischen Status von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit konnataler Hypothyreose nach Therapie mit einer hohen L-Thyroxin Anfangsdosis.

Methodik: Diese Querschnittsstudie befasste sich mit CH-Patienten, die durch das Berliner Neugeborenen Screening in den Jahren 1979-2003 diagnostiziert wurden. Kognitives Outcome (IQ, Gedächtnis, komplexe Aufmerksamkeit sowie weitere kognitive Parameter), Feinmotorik, Lebensqualität und metabolische Parameter (BMI, Intima-Media-Dicke, laborchemische Parameter des Fett- und Zuckerstoffwechsels) der CH-Patienten wurden dokumentiert und mit den Ergebnissen ihrer gesunden Geschwister verglichen. Es wurden Indikatoren für eine vermeintliche Übertherapie (Prozent der Episoden mit erhöhten T4 und T3 oder supprimierten TSH Werten) in den ersten zwei Lebensjahren berechnet und deren Zusammenhang mit den IQ Werten evaluiert. Zusätzlich erfolgte eine Metaanalyse der bisher veröffentlichten Studien zum IQ Outcome von Patienten mit schwerer vs. moderater/milder konnataler Hypothyreose, abhängig von der Höhe der initialen L-Thyroxin Dosis (niedrig, mittel, hoch).

Ergebnisse: Sechundsiebzig Patienten im Alter von 10.1- 31.6 Jahren, die im Medianalter von 8 Tagen mit einer durchschnittlichen LT4 Dosis von 13.5 µg/kg/Tag behandelt wurden, sowie 40 ihrer gesunden Geschwister, beendeten die Studie. Es gab keinen signifikanten Unterschied in IQ, Lebensqualität sowie den restlichen Outcomeparametern zwischen CH-Patienten und Kontrollen. Die durchschnittlichen T4 Werte in den ersten zwei Lebensjahren sowie die fT4 Werte während der kognitiven

Testung zeigten sich erhöht, während die durchschnittlichen T3 und TSH Werte im Referenzbereich lagen. Die berechneten Indikatoren für die Übertherapie in den ersten zwei Lebensjahren hatten keinen signifikanten Einfluss auf die während der Studie dokumentierten IQ Werte. Die Metaanalyse zeigte, dass nur die Patienten mit schwerer Hypothyreose, die mit einer hohen initialen LT4 Dosis von $> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ behandelt wurden, keinen wesentlichen IQ Unterschied im Vergleich mit Patienten mit moderater/milder Hypothyreose aufwiesen.

Schlussfolgerung: Die Therapie mit einer hohen initialen L-Thyroxin Dosis führt zu einer optimalen kognitiven Entwicklung von Patienten mit konnataler Hypothyreose, auch beim Vorliegen einer schweren CH-Form. Erhöhte T4 Werte im Säuglingsalter wirken sich nicht nachteilig auf die Ergebnisse der IQ-Testung im Jugend- sowie frühen Erwachsenenalter aus.

Abstract

Background: The introduction of the neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH) in the late 1970s led to an early thyroid hormone substitution in affected children and as a result, a great improvement in their physical and mental development. However, the currently recommended starting L-thyroxine (LT4) dose of 10-15 µg/kg/day remains controversial, with studies suggesting an unfavorable cognitive outcome of CH patients after this initial high dose treatment.

Objective: The objective of this study was to examine psychomotor outcome, metabolic status and quality of life of adolescent and young adult CH-patients treated with a mean high starting LT4 dose.

Methods: A cross-sectional cohort study of CH-patients identified through the Berlin newborn screening between 1979 and 2003 was performed. Cognitive outcome (IQ, memory, complex attention and other), motor coordination, quality of life and metabolic parameters (BMI, intima media thickness, laboratory parameters for lipid and sugar metabolism) were examined and compared to healthy siblings. Potential indicators of overtreatment occurring before the age of two years (percent of elevated thyroxin (T4) and triiodothyronine (T3) or suppressed TSH levels) were calculated and their correlation with the final IQ values was analyzed. Furthermore, a meta-analysis of CH treatment studies was performed and IQ values of patients with severe vs. moderate/mild CH in three treatment groups (treated with low, median and high starting LT4 dose) were reported.

Results: Seventy six patients aged 10.1- 31.6 years, treated at a median age of 8 days with an initial mean LT4 dose of 13.5 µg/kg/day as well as 40 healthy siblings completed the study. There were no significant differences in IQ, quality of life or other outcome measures in patients with CH compared to controls. Mean T4 levels in the first two years of life as well as fT4 (free thyroxine) levels during cognitive testing were elevated while mean T3 and TSH remained normal. No significant influence of the overtreatment indicators in the first two years of life on the final IQ outcome was reported. The meta-analysis showed no significant IQ difference between patients affected by severe vs.

moderate/mild CH only in the subgroup treated with a high starting LT4 dose of > 10 mg/kg/day.

Conclusions: High-dose initial LT4 treatment is efficient and safe to achieve an optimal cognitive development in patients with CH, including those severely affected. No evidence for a negative effect of elevated T4 levels during infancy on IQ outcome in adolescence and young adulthood was found.

II. Manteltext

Darstellung des Forschungsstandes

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde mentale und körperliche Retardierung mit dem Fehlen der Schilddrüse assoziiert und die Gabe von Schilddrüsenextrakten als Therapie der konnatalen Hypothyreose (CH) eingeführt (1). Dies resultierte in deutlicher Verbesserung der erheblich beeinträchtigten motorischen Entwicklung, des stark verzögerten Wachstums sowie des Übergewichts der betroffenen Kinder. Dagegen konnte kaum ein positiver Einfluss von Schilddrüsenhormongaben auf die mentale Entwicklung, vor allem der Kinder mit schwerer Hypothyreose, beobachtet werden (2). Voraussetzung für eine verbesserte mentale Entwicklung war der Beginn einer Therapie in den ersten Lebensmonaten (3). Diese konnte mehrheitlich erst nach der Implementierung des Neugeborenen Screenings auf Hypothyreose in den 1970 Jahren realisiert werden. Mit Einführung einer Schilddrüsenhormontherapie im neonatalen Alter wurde eine Optimierung der kognitiven Entwicklung von Patienten mit konnataler Hypothyreose bis hin zu durchschnittlich normalen IQ Werten erzielt (4, 5). Dennoch zeigte die erste Generation der im Neugeborenen Screening diagnostizierten CH-Patienten bis ins Erwachsenenalter persistierend signifikante IQ- Unterschiede, sowohl im Vergleich mit Normalbevölkerung (6) als auch mit Geschwisterkontrollen (7).

Für dieses ungünstigere kognitive Outcome wurden unterschiedliche Ursachen diskutiert. Zum einen wurde vermutet, dass eine Hypothyreose bereits während der Fetalperiode die neuronale Entwicklung irreversibel beeinträchtigen könnte. Zum anderen stellte sich die Frage nach einer Optimierung von postnatalen Behandlungsregimen (8). Zahlreiche retrospektive Studien zeigten, dass geringere IQ Werte von CH-Patienten stark mit einem verspäteten Therapiebeginn und unzureichender initialer L-Thyroxin (LT4) Dosis zusammenhängen (9, 10). In Folge wurden Behandlungsleitlinien entwickelt, die einen Therapiebeginn in den ersten zwei Lebenswochen sowie eine höhere initiale LT4 Dosis von 10-15 µg/kg/Tag vorsehen (11). In einer Kohorte aus Neuseeland, in der Patienten in Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen behandelt wurden, konnte eine normale kognitive und somatische Entwicklung im Durchschnittsalter von 9.6 Jahren (Streubreite 4-18.6 Jahre) im Vergleich zur gesunden Geschwisterkontrollgruppe erreicht werden (12).

Dennoch ist es bekannt, dass hohe LT4 Anfangsdosen von $> 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$, zur erhöhten Thyroxin (T4) und freien Thyroxin (fT4) Spiegel bei Neugeborenen und Säuglingen führen (13, 14). Studien mit Nagetieren (15) sowie Berichte von Patienten mit neonataler Hyperthyreose (16) deuten auf eine gestörte Entwicklung des zentralen Nervensystems als mögliche Folge dieser supraphysiologischen Schilddrüsenhormonspiegel hin. Auch einzelne Studien mit CH-Patienten weisen auf einen Zusammenhang dieser „Übertherapie“ (Overtreatment, OT) mit verminderter Aufmerksamkeit (17) oder sogar Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung hin (18). Die letztere, kürzlich veröffentlichte Arbeit, beschreibt einen deutlichen Abfall der IQ Werte bei 11-jährigen CH-Patienten, trotz vorteilhaftes Outcomes im jüngeren Alter (18, 19). Nach Initialtherapie mit hohen LT4 Dosen zeigten die 25 Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren einem langen Einfluss einer „fT4-Übertherapie“ ausgesetzt wurden, IQ Werte im Jugendalter um 16 Punkte niedriger als die 12 Patienten ohne Exposition auf fT4 Erhöhung (18).

Aber nicht nur die kognitive Entwicklung stellt eine wichtige Herausforderung in der Betreuung von Patienten mit konnataler Hypothyreose dar. Es gibt Hinweise auf eine verminderte Lebensqualität der Betroffenen im Vergleich mit Normalbevölkerung (20). Zusätzlich kann eine schlechtere Compliance bei CH-Patienten zu erhöhten TSH Werten bei normalen Schilddrüsenhormonwerten führen und darüber Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck sowie koronare Herzkrankheit begünstigen (21, 22). Eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Karotiden bei Erwachsenen nach lebenslanger LT4 Substitution deutet auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten hin (23).

Die vorliegende Studie ist die erste, große, monozentrische Langzeitstudie zur Entwicklung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter 18.1 Jahre) mit konnataler Hypothyreose und initialer Behandlung mit hohen L- Thyroxin Dosen im Vergleich zu einer gesunden Geschwisterkontrollgruppe (24). Die Studie wurde kürzlich im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism veröffentlicht, die Autorin dieser Dissertation trägt bei der Publikation die Erstautorschaft. Gegenstand dieser Arbeit war die kognitive Entwicklung, Feinmotorik, Lebensqualität sowie der metabolische Status von 76 CH-Patienten im Alter von 10.1- 31.6 Jahren, die im Medianalter von acht Tagen mit einer durchschnittlichen L- Thyroxin Dosis von $13.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ behandelt worden waren. Zusätzlich wurde eine Metaanalyse der in der Literatur verfügbaren Daten zum IQ

Outcome von Patienten mit schwerer vs. moderater/milder konnataler Hypothyreose durchgeführt, abhängig von der Höhe der initialen L-Thyroxin Dosis. (24)

Methodik

Die vorliegende Studie, inklusive ausführlicher Beschreibung der Methodik, wurde bereits im *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103: 1459- 1469, 2018 veröffentlicht (24).

Studienkohorte

Die Patientenkohorte bestand aus Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die seit 1978 durch das Berliner Neugeborenen-Screeningprogramm mit konnataler Hypothyreose diagnostiziert und nachfolgend in der Kinderendokrinologie der Charité (ehemals Kaiserin Auguste Victoria Haus) betreut wurden (24). Der Verdacht einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion wurde anhand erhöhter TSH Werte im Trockenblut gestellt (TSH > 40 mU/L vor 1994 und > 15 mU/L nach 1994). In der darauffolgenden Konfirmationsdiagnostik wurde die Diagnose durch erniedrigte Thyroxin (T4) Werte beziehungsweise steigende TSH Werte bei normalen T4 Werten bestätigt. Eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin (LT4) wurde sofort nach Diagnosestellung begonnen, die initiale LT4 Dosis wurde von den Gründern des Berliner Neugeborenen Screenings auf 50 µg/kg/Tag (entsprechend ca. 12-15 µg/kg/Tag bei reifen Neugeborenen) festgelegt (25). Verlaufskontrollen fanden initial nach einer, zwei, vier und zwölf Wochen statt, dann alle drei Monate bis zum vollendeten ersten Lebensjahr, halbjährlich bis zum sechsten Lebensjahr und schließlich jährlich. Bei auffälligen Schilddrüsenparametern wurde die Dosis entsprechend angepasst und eine erneute Kontrolle nach ca. sechs Wochen vereinbart. Im Alter von ca. 24 Monaten erfolgte ein 4-wöchiger Therapieauslassversuch zur Bestätigung der permanenten Hypothyreose (25).

Patienten, die sich im Rekrutierungszeitraum (Januar 2012-Dezember 2013) in Betreuung in der Kinderendokrinologie der Charité befanden, wurden während einer Routinekontrolle auf die Studienteilnahme angesprochen. Alle anderen Patienten und deren Geschwister wurden auf postalischem Weg zur Studienteilnahme eingeladen. Einschlusskriterien für die Patientenkohorte waren: Mindestalter von 10 Jahren bei der Rekrutierung, Behandlung in der Kinderendokrinologie der Charité in den ersten zwei Lebensjahren und Verfügbarkeit der Behandlungsdaten aus diesem Zeitraum. Ausschlusskriterien umfassten das Vorliegen einer passageren Hypothyreose, Erkrankungen bzw. Syndrome, die mit einer beeinträchtigten mentalen Entwicklung

einhergehen sowie eine in den letzten zwei Jahren stattgehabte neurokognitive Testung mit einem der in der Studie verwendeten Tests. (24)

Bis Ende 2003 wurden im Rahmen des Berliner Neugeborenen Screenings 178 Kinder mit permanenter konnataler Hypothyreose identifiziert. Krankenakten von 153 dieser Patienten waren verfügbar. Einunddreißig der Patienten zeigten sich als „lost to follow-up“ und konnten aufgrund fehlender oder nicht aktueller Daten nicht mehr kontaktiert werden. Unter den verbliebenen 122 CH Fällen, erfüllten 104 die Einschlusskriterien. Ausgeschlossen wurden insgesamt sieben Patienten mit syndromalen Erkrankungen wie Trisomie 21 oder Goldenhar-Syndrom, NKX 2.1 Mutation, ausgeprägter Malformation des zentralen Nervensystems oder einer anderen, nicht näher bezeichneten syndromalen Erkrankung sowie sechs Patienten mit sensorineuralem Hörverlust in den ersten Lebensjahren. Fehlende Behandlungsdaten der ersten 24 Lebensmonate führten bei weiteren drei Patienten, eine stattgehabte neurokognitive Testung in den letzten zwei Jahren bei zwei Patienten zum Ausschluss. Achtundachtzig CH-Patienten konnten zur Teilnahme an der Studie rekrutiert werden, 76 von diesen Patienten beendeten die Studie. Daneben konnten 40 gesunde Geschwister der rekrutierten Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion und einem Mindestalter von 10 Jahren in die Kontrollkohorte eingeschlossen werden. (24)

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité geprüft und zugelassen (Vorgangnummer EA2/149/11). Alle Probanden sowie Sorgeberechtigten (im Fall von minderjährigen Teilnehmern) wurden, nach entsprechender mündlicher und schriftlicher Aufklärung, gebeten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zu unterschreiben. (24)

Nach einer Einführung in die Thematik und den Gegenstand der Studie durch den Betreuer dieser Dissertation Herrn Prof. Heiko Krude, leistete ich einen maßgeblichen Beitrag in der Ausarbeitung der Fragestellungen sowie Planung der Methodik und Gestaltung der Studie. Initial führte ich eine Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung durch. Dabei legte ich den Schwerpunkt besonders auf die in anderen CH-Outcome Studien verwendete Methodik und durchgeführte Untersuchungen, um eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu ermöglichen. Anhand der Ergebnisse dieser Recherche erarbeitete ich zusammen mit Herrn Prof. Krude ein detailliertes Studienkonzept und war anschließend für die Ausarbeitung dieses Konzepts und die

Studienkoordination verantwortlich. Ich verfasste den Ethikantrag sowie die Probandenaufklärungsbögen sowohl für die Patienten (unterteilt in drei Altersstufen: Kinder, Jugendliche und Erwachsene) als auch für die Sorgeberechtigten und Geschwister. Anschließend stellte ich die Studie der Ethikkommission vor.

Im Zuge der Vorbereitung der Studie leistete ich einen entscheidenden Beitrag zum Aufbau einer umfassenden Datenbank mit allen seit 1978 durch das Berliner Neugeborenencreening identifizierten Patienten mit konnataler Hypothyreose. Die Ermittlung aller Patienten aus der Datenbank, die die Einschlusskriterien für eine Studienteilnahme erfüllten, sowie deren Kontaktierung, Rekrutierung und Aufklärung erfolgten größtenteils eigenverantwortlich durch mich.

Studiendesign

Die Studie bestand aus zwei Teilen: einer Voruntersuchung und einer Hauptuntersuchung.

Während der Voruntersuchung erfolgte sowohl bei Patienten als auch bei den Kontrollen eine ausführliche Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion (TSH, freies Thyroxin (fT4), Triiodthyronin (T3)) und Bestimmung metabolischer Parameter sowie eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse und der Karotiden (zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke). Des Weiteren wurden alle Probanden gebeten, einen Fragebogen zum sozioökonomischen Status (SES) sowie, bei einem Alter von ≥ 15 Jahre, einen Fragebogen zur Lebensqualität (QoL, Quality of Life) auszufüllen. (24)

Bei Patienten, deren fT4 Werte bei der Voruntersuchung unterhalb des Referenzbereiches lagen (8.7-16.4 ng/l), wurde die L-Thyroxin Therapie angepasst und ein erneuter Termin für die Blutentnahme ca. 6 Wochen später vereinbart. Sobald die fT4 Werte oberhalb des unteren Referenzbereiches lagen, wurden die Patienten zur weiteren Studienteilnahme eingeladen. Geschwister, die bei der Voruntersuchung eine normale Schilddrüsenfunktion sowie Schilddrüsenmorphologie aufwiesen, wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. (24)

Während der Hauptuntersuchung wurden Tests zur Erfassung der kognitiven Entwicklung (IQ Testung, computerbasierte Testbatterie CNS Vital Signs (26)) sowie der Feinmotorik (Grooved-Pegboard Test (27)) durchgeführt (24).

Patientenakten lieferten Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, zu den Schilddrüsenwerten während der Konfirmationsdiagnostik, zum Alter und der LT4- Dosis bei Therapiebeginn, zur Schilddrüsenmorphologie vor Beginn der Behandlung bzw. während des Auslassversuchs sowie allen, über die Jahre der Betreuung in der Charité Kinderendokrinologie gemessenen Schilddrüsenfunktionsparametern und anthropometrischen Daten. Alle aus den Patientenakten entnommenen Behandlungsdaten sowie alle während der Studie erhobenen Daten und Testergebnisse aller Teilnehmer wurden anonymisiert in eine elektronische Datenbank eingegeben. (24)

Als Indikator für eine T4-, T3- und TSH-„Übertherapie“ (Overtreatment, OT) in den ersten 24 Lebensmonaten wurden Prozent der Episoden von T4 oder T3 oberhalb bzw. TSH unterhalb des Referenzbereiches (T4: 7.6-13.12 µg/dl, T3: 0.93-2.2 ng/ml, TSH: 0.7-6.0 mU/l (28)) berechnet. Schilddrüsenwerte, die vor Beginn der Therapie, während der initialen Therapiephase vor erstmaliger TSH-Normalisierung oder während des Auslassversuchs erhoben wurden, gingen nicht in die OT Berechnung ein. Als Dauer der OT-Exposition in den ersten 24 Lebensmonaten wurde der Zeitraum zwischen einer Verlaufskontrolluntersuchung mit supprimiertem TSH bzw. erhöhtem T3 oder T4 und der vorherigen Verlaufskontrolle bzw. die Summe dieser Zeiträume definiert. (24)

Bei einem Großteil der Studienteilnehmer war ich eigenverantwortlich zuständig für die Vereinbarung und Koordination der Termine, die Durchführung der klinischen Untersuchungen sowie die Gewinnung der Blutproben inklusive Interpretation der Ergebnisse. Ich beaufsichtigte die Feinmotorik-Testung sowie den Computer-Test CNS-Vital Signs bei einem Großteil der Probanden, war verantwortlich für die Berechnung der OT-Indikatoren sowie der OT-Dauer und die Eingabe aller anonymisierten Studiendaten und Ergebnisse in die Datenbank.

Ausführliche Beschreibung der Outcome- Parameter

Intelligenzquotient IQ

Die IQ-Bestimmung bei Studienteilnehmern im Alter von ≤ 16.9 Jahre erfolgte mit Hilfe der Deutschen Version des „Wechsler Intelligence Test for Children – IV“ (WISC-IV) (29). Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von > 16.9 Jahren wurden mit dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE), der Deutschen Version des „Wechsler Adult Intelligence Scale III“ Tests (WAIS-III) (30) untersucht. Bei beiden Tests handelt es sich

um standardisierte Testverfahren zur Intelligenzmessung mit einem IQ Mittelwert von 100 ± 15 SD (Standardabweichung). Bei allen Studienteilnehmern wurde die IQ-Testung durch eine erfahrene Kinderpsychologin durchgeführt, die bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer (CH-Patienten vs. Kontrollen) verblindet war (24).

Weitere kognitive Diagnostik und Feinmotorik

Weitere kognitive Funktionen wurden mittels einer computerbasierten Testbatterie CNS-VS (CNS Vital Signs) evaluiert. CNS-VS besteht aus sieben populären und gut etablierten neuropsychologischen Tests, die der Beurteilung des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses (verbal and visual memory), der psychomotorischen Geschwindigkeit (psychomotor speed), Reaktionszeit (reaction time), kognitiven Flexibilität (cognitive flexibility), komplexen Aufmerksamkeit (complex attention), Verarbeitungsgeschwindigkeit (processing speed) sowie exekutiven Funktionen (executive function) dienen. Die Ergebnisse werden als standardisierte Werte mit einem Durchschnitt von 90-109 eingegeben, Werte unter 70 deuten auf ein Defizit im entsprechenden Bereich hin. (26)

Zur Beurteilung der Feinmotorik diente Grooved Pegboard (GP), eine Stecktafel mit dazugehörigen Stäben, die in gewinkelte Löcher hineingesteckt werden müssen. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt in Sekunden, die ein Proband benötigt, um die Aufgabe mit der dominanten Hand zu vollenden. Niedrige Werte gelten als Indikator für eine bessere Leistung. (27)

Lebensqualität (Quality of Life, QoL)

Die Erhebung der Daten zur Lebensqualität erfolgte mittels des Fragebogens zum Gesundheitszustand SF-36, der Deutschen Version der Short Form-36 Health Survey (31). In diesem Selbsteinschätzungsformular werden Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen, allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit, emotionalen Rollenfunktion und zum psychischen Wohlbefinden in den letzten vier Wochen gestellt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in zwei übergeordneten Summenskalen: Körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und Psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS), jeweils mit einem Mittelwert von 50 ± 10 SD.

Sozioökonomischer Status (Socioeconomic Status, SES)

Der sozioökonomische Status der Eltern wurde anhand von Informationen zur deren Bildungs- und Erwerbsstatus bestimmt (32). Aus diesen Angaben wurde ein sozialer Schichtindex gebildet und die Probanden einer der drei Gruppen: mit niedrigerem, mittlerem oder höherem sozioökonomischen Status zugeordnet (24).

Somatische und metabolische Parameter

Größe und Gewicht wurden bis zu einer Dezimalstelle bestimmt und SDS (Standard Deviation Score) berechnet (33).

Laborchemisch wurden folgende metabolische Parameter bestimmt: Glukose, Insulin, HOMA-Index, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride. Die Blutentnahme für die metabolischen Parameter erfolgte nüchtern. Alle Laborwerte wurden im Labor Berlin unter Anwendung von kommerziellen Assays bestimmt. Zusätzlich wurden Herzfrequenz und Blutdruck als Parameter zur Beurteilung einer möglichen klinischen Hypo- oder Hyperthyreose ermittelt. (24)

Intima-Media-Dicke (Intima Media Thickness, IMT)

Die Messung der Intima-Media-Dicke wurde nach einer 10-minütigen Ruhephase in Rückenlage durchgeführt. Ein Mittelwert aus der IMT Messung der linken und rechten A. carotis communis diente als endgültiges IMT Ergebnis für die jeweilige Seite (34). Die Untersuchung wurde durch einen erfahrenen Kinderradiologen durchgeführt, der bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Probanden (CH Patienten vs. Kontrollen) verblindet war (24).

Statistik

Für die deskriptive Charakterisierung der Stichproben wurden bei normalverteilten Daten der Mittelwert \pm Standardabweichung und bei nicht-normalverteilten Daten der Median und die Extremwerte berechnet. Die Überprüfung der Korrelationen bei stetigen Variablen erfolgte für normalverteilte Daten mit Pearsons Korrelationskoeffizient und mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizient für nicht-normalverteilte Daten. (24)

Für Gruppenunterschiede bei der Kohorten-Beschreibung wurden für Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Status entsprechend der t-Test für unabhängige Stichproben, Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt (24).

Unterschiede zwischen der Patientenkohorte und der Geschwisterkohorte wurden mittels gemischter linearer Modelle analysiert, die die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Patienten und Kontrollen berücksichtigen (Abhängigkeit in den Daten). Es wurden für jede abhängige Variable Modelle mit zwei Ebenen verwendet. Dabei wurden jeweils ein unadjustiertes Modell und ein Modell mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und SES bei Ergebnissen der neurokognitiven und motorischen Testung, für BMI bei Blutdruck und Herzfrequenz, für SES und fT4 bei BMI sowie SES, BMI und fT4 bei metabolischen Parametern gerechnet. Berichtet werden modellbasierte Schätzer für Patienten und Kontrollen und die entsprechenden p-Werte. (24)

Zusätzlich wurde eine Matched-Pair Analyse zwischen Patienten-Geschwister Paaren für IQ (n= 36, t- Test für abhängige Stichproben), fT4 und T3 Werte bei Patienten mit normalem TSH bei Studienteilnahme (n=24 für fT4 und n=21 für T3, t-Test für abhängige Stichproben) sowie QoL (n=19, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) durchgeführt (24).

Für die Berechnung der gemischten Modelle wurde das Programm SAS PROC MIXED (SAS 9.4) verwendet, alle weitere Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS 22 (© Copyright IBM Corporation 1989, 2013) durchgeführt. In allen Verfahren galt $p < 0.05$ als signifikant (24).

Ich war zuständig für das Erstellen aller notwendigen Variablen, Durchführung aller statistischen Auswertungen außer den gemischten linearen Modellen und war beteiligt an der Interpretation der Ergebnisse.

Metaanalyse

Ziel der Metaanalyse war ein Vergleich der IQ Werte von Patienten mit schwerer vs. Patienten mit milder/moderater konnataler Hypothyreose abhängig von der L-Thyroxin Dosis bei Beginn der Behandlung (24).

Es erfolgte eine Literaturrecherche in PUBMED unter Verwendung des Begriffs "congenital hypothyroidism" sowie einer der folgenden Stichwörter: "outcome", "treatment", "dose", "dosage", "treatment + outcome", "starting + dose", "thyroxin + dosage". Zusätzlich wurde eine manuelle Suche der Referenzlisten verfügbarer Übersichtsartikel und Berichte der Expertengremien durchgeführt. Eine Liste von 1956 Publikationen wurde erzeugt. Diese wurden zunächst Anhand vom Titel und Abstrakt evaluiert. Im ersten Schritt wurden Artikel zum neurokognitiven Outcome von CH-

Patienten nach Diagnose durch das Neugeborenen-Screening ausgewählt (n=80). Im zweiten Schritt wurden Arbeiten selektiert, in denen IQ oder DQ (Developmental Quotient, Entwicklungsquotient) als zentrales Studienergebnis definiert wurden (n=54). (24)

Diese Artikel wurden gelesen und schließlich wurden 10 Arbeiten, die die Einschlusskriterien erfüllten, für die Metaanalyse ausgewählt. Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert: Beurteilung der kognitiven Entwicklung mit einem konventionellen, standardisierten Intelligenztest mit einem Mittelwert von 100, vorzugsweise mit einem der Wechsler-Tests oder einem Verfahren deren Ergebnisse mit den Ergebnissen der Wechsler-Tests korrelieren; Schwere der angeborenen Hypothyreose, bestimmt durch prätherapeutische T4 oder fT4 Werte; Verfügbarkeit der Daten zur initialen LT4 Dosis sowie der IQ Werte für Patienten mit schwerer vs. moderater/milder Hypothyreose oder Verfügbarkeit der Primärdaten. Zusätzlich wurden Ergebnisse der hier beschriebenen Berliner Outcome-Studie in die Metaanalyse einbezogen. (24)

Patienten aus allen Kohorten wurden anhand der L-Thyroxin Initialdosis in drei Behandlungsgruppen unterteilt: initiale Behandlung mit einer niedrigen (< 8 µg/kg/Tag), mittleren (8-10 µg/kg/Tag) oder hohen L-Thyroxin Dosis (>10 µg/kg/Tag). Eine Schwere Hypothyreose wurde durch den prätherapeutischen T4 Wert $\leq 2\mu\text{g/dl}$ oder fT4 Wert $\leq 3\text{ pmol/l}$ definiert. Durchschnittliche IQ Werte \pm SD von Patienten mit schwerer vs. milder/moderater Hypothyreose wurden ermittelt und mithilfe des Review Manager Programms, Version 5.1 analysiert. (24)

Das Erstellen der Metaanalyse, inklusive Durchführung der Literaturrecherche, Auswahl der Studien anhand der Einschlusskriterien, Verarbeitung der verfügbaren Primärdaten sowie Interpretation der Ergebnisse lagen in meiner Verantwortung.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103: 1459- 1469, 2018 veröffentlicht (24).

Charakteristik der Studienkohorten

Bei 36% der 88 an der Voruntersuchung teilnehmenden Patienten, musste aufgrund niedriger fT4 Werte zunächst die LT4 Dosis angepasst werden. Bei sechs dieser Patienten blieben die Schilddrüsenwerte unterhalb des altersbezogenen Referenzbereiches, so dass sie von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Sechs weitere Patienten hatten sich nach der Voruntersuchung gegen eine weitere Studienteilnahme entschieden. (24)

Sechundsiebzig (76) CH-Patienten (68% Frauen) beendeten die Studie. Das Alter der Patienten betrug bei Studienteilnahme 10.1 bis 31.6 Jahre (durchschnittlich 18.1 Jahre). Die Therapie wurde im Medianalter von 8 Tagen (Streubreite 1-77 Tage) mit einem LT4 Mittelwert von 13.5 µg/kg/Tag (Streubreite 4.4-20.8 µg/kg/Tag) begonnen. Die TSH Werte der Patienten während der Studienteilnahme betrugen im Median 1.68mU/l. Davon zeigten sich 26% der Werte supprimiert (mit einem minimalen Wert von 0.02 mU/l) und 13% erhöht (mit einem maximalen Wert von 24.6 mU/l). Die fT4 Werte betrugen durchschnittlich 16.7 ng/l (Streubreite 10.7-25.7ng/l) und lagen bei 53% der Patienten oberhalb des Referenzbereiches. (24)

Die Geschwisterkontrollgruppe (60% Frauen) bestand aus 40 Probanden im Alter von 10.4-37.3 Jahre (durchschnittlich 19.8 Jahre). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Alter oder in der Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Studiengruppen. Die Geschwisterkohorte wies einen niedrigeren sozioökonomischen Status im Vergleich zu der Patientenkohorte auf (p=0.037). (24)

Kognitive und motorische Outcomeparameter

Im Kohortenvergleich mittels gemischter linearer Modelle zeigte sich sowohl im unadjustierten als auch in dem für Alter, Geschlecht und SES adjustierten Modell kein signifikanter IQ Unterschied zwischen Patienten und Geschwistern (unadjustiertes Modell: IQ=102.8 bei Patienten, IQ=103 bei Geschwistern, p=0.935; adjustiertes Modell: IQ=102.5 für Patienten, IQ=102.3 für Geschwister, p=0.890). Eine direkte Matched-Pair

Analyse der verfügbaren 36 Patienten-Geschwister Paare zeigte ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen den erzielten IQ Werten ($p=0.487$). (24)

Die IQ Ergebnisse der Patienten wurden nicht durch TSH oder fT4 Werte während der kognitiven Testung beeinflusst ($p=0.318$ für TSH Werte, $p=0.281$ für fT4 Werte) und wiesen auch keinen statistischen Zusammenhang mit der initialen LT4 Dosis oder dem Alter der Patienten bei Therapiebeginn auf (24).

Sowohl in unadjustierten als auch in adjustierten Modellen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in allen weiteren Parametern der kognitiven sowie motorischen Testung zwischen Patienten und Kontrollen (24).

Lebensqualität, somatische, metabolische und kardiovaskuläre Parameter

Eine direkte Matched-Pair Analyse ergab keinen wesentlichen statistischen Unterschied in der physischen sowie psychischen Komponente der Lebensqualität zwischen Patienten und deren Geschwistern. Die beiden Gruppen wiesen in adjustierten Modellen der gemischten linearen Modellanalyse keine statistische Differenz in den somatischen, metabolischen und kardiovaskulären Parametern auf. (24)

Schilddrüsenhormonstatus in den ersten 24 Lebensmonaten und der Einfluss auf IQ

Die durchschnittlichen TSH Werte der ersten 24 Lebensmonate lagen im Normbereich (3.49 mU/l, Streubreite 0.28-32.7 mU/l), genauso wie die durchschnittlichen T3 Werte (1.79 ng/ml, Streubreite 1.38-2.3ng/ml), während die durchschnittlichen T4 Werte oberhalb des altersbezogenen Referenzbereiches lagen (14.9 $\mu\text{g/dl}$, Streubreite 10.3-19 $\mu\text{g/dl}$) (24, 28).

Bei 70 Patienten konnte in den ersten 24 Lebensmonaten mindestens eine Episode mit supprimiertem TSH dokumentiert werden, durchschnittlich waren bei den Studienpatienten 45% der TSH Werte in diesem Zeitraum supprimiert. Erhöhte T4 Werte traten bei 75 Patienten auf, durchschnittlich bei 58% der Messungen. Erhöhte T3 Werte wurden bei 37 Patienten und 11% der gemessenen T3 Werte aller Patienten dokumentiert. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit von supprimierten TSH Werten oder erhöhten T4 oder T3 Werten in den ersten 24 Lebensmonaten und dem IQ (Abbildung 1: Einfluss der Schilddrüsenwerte in den ersten 24 Lebensmonaten auf IQ der Patienten“, Panel B, D und F). Auch die individuellen,

durchschnittlichen TSH, T4 und T3 Werte (Abbildung 1, Panel A, C und E) sowie die Dauer der Exposition auf Übertherapie in den ersten zwei Lebensjahren hatten keinen Einfluss auf die im Rahmen der Studie dokumentierten IQ Werte. Bei 33 Patienten musste die L-Thyroxin Dosis in den ersten zwei Lebensjahren mindestens einmal reduziert werden. Nur einer dieser Patienten präsentierte sich mit erhöhter Reizbarkeit als mögliches Zeichen einer therapieinduzierten Hyperthyreose. Bei allen anderen Patienten wurden keine eindeutigen Symptome einer Übertherapie dokumentiert. (24)

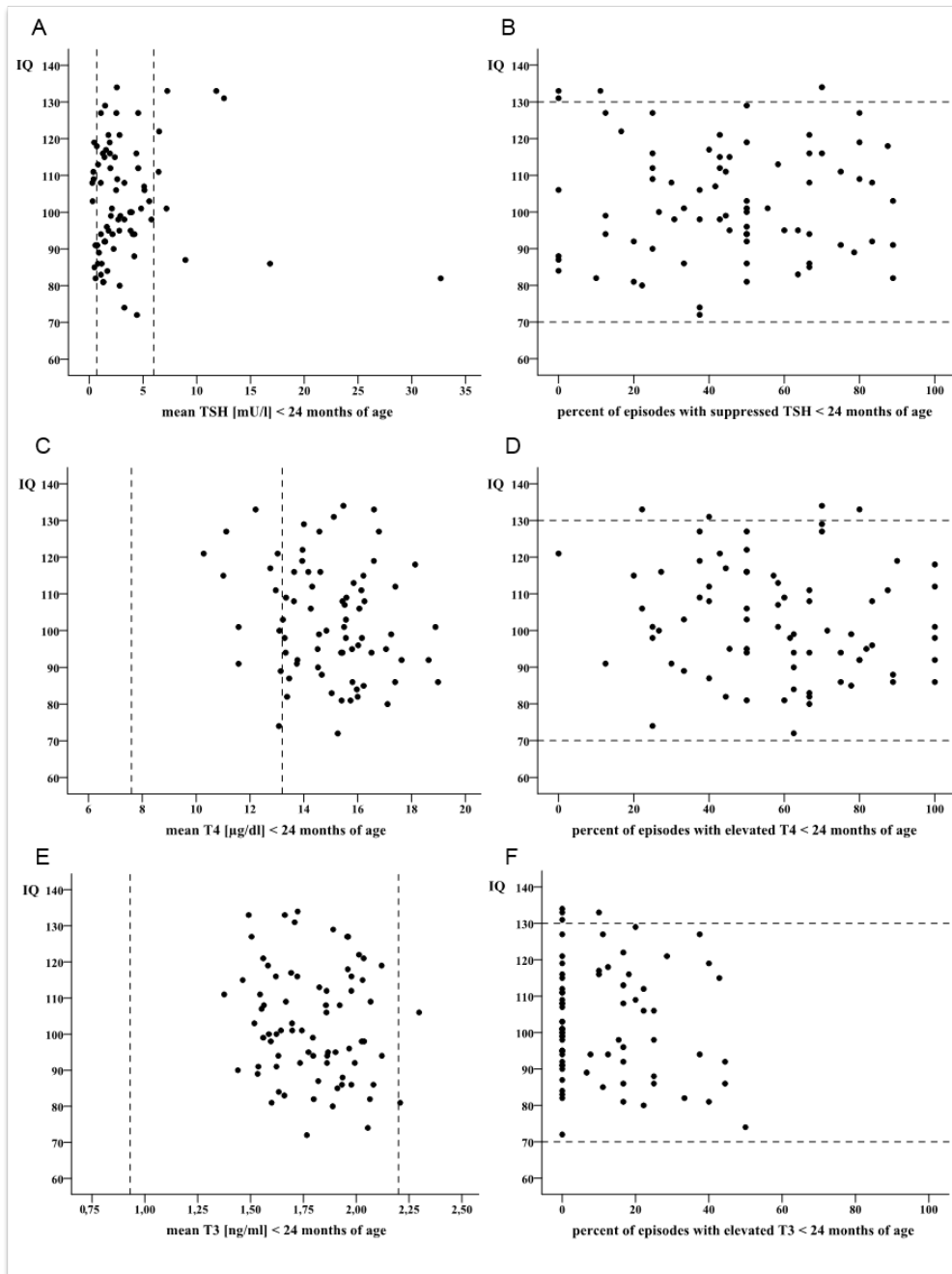


Abb. 1 Einfluss der Schilddrüsenwerte in den ersten 24 Lebensmonaten auf IQ der Patienten (verändert nach: „Figure 3. Impact of thyroid values in the first 24 months of life on IQ” in (24)). Panel A-F: Korrelation zwischen IQ und den individuellen, durchschnittlichen TSH Werten (A), T4 Werten (C), T3 Werten (E), Korrelation zwischen IQ und dem Prozent der Episoden mit TSH Werten unterhalb des Referenzbereiches (B), T4 Werten oberhalb des Referenzbereiches (D), T3 Werten oberhalb des Referenzbereiches (F). Gestrichelte Linien markieren den Referenzbereich für TSH, T4 und T3 im Alter von 2 Jahren (A, C, E) bzw. die IQ Werte der Normalbevölkerung (- 2SD, + 2SD) (B, D, F).

Schilddrüsenhormonwerte bei Studienteilnahme

Im direkten Vergleich der fT4 und T3 Werte von Patienten, deren TSH Werte bei der Studienteilnahme im Referenzbereich lagen (61%), mit den Werten ihrer Geschwister, zeigten sich die fT4 Werte der Patienten signifikant höher als die Werte der Kontrollen und lagen oberhalb des Referenzbereiches. Die T3 Werte blieben wiederum innerhalb des Referenzbereiches und zeigten sich signifikant niedriger bei den CH-Patienten als bei den Geschwistern. Diese Ergebnisse, zusammen mit der Erhöhung der T4 Werte bei gleichzeitig normalen durchschnittlichen T3 und TSH Werten in den ersten 24 Lebensmonaten, könnten für das Vorliegen einer „T4-Resistenz“ sprechen, die höhere T4 Spiegel für die Normalisierung der TSH Werte bei Patienten mit konnataler Hypothyreose notwendig macht. (24)

Metaanalyse

Zehn bisher veröffentlichte Studien (6, 35-43) sowie Daten dieser Studie konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Insgesamt wurden die IQ Werte von 438 Patienten evaluiert, davon 156 mit schwerer Hypothyreose (initiales T4 \leq 2 μ g/dl oder fT4 \leq 3 pmol/l) und 282 mit moderater/milder Hypothyreose (initiales T4 $>$ 2 μ g/dl oder fT4 $>$ 3 pmol/l). Bei 200 Patienten (davon 77 mit schwerer und 123 mit moderater/milder CH) wurde die Therapie mit einer niedrigen initialen LT4 Dosis begonnen, bei 81 mit einer mittleren LT4 Dosis (32 mit schwerer und 49 mit moderater/milder CH) und bei 157 mit einer hohen initialen LT4 Dosis (47 mit schwerer und 110 mit moderater/milder Hypothyreose). Patienten mit schwerer CH, die initial mit einer niedrigen oder mittleren LT4 Dosis behandelt wurden, hatten signifikant niedrigere IQ Werte im Vergleich zu Patienten mit moderater/milder CH (gepoolte Mittelwertedifferenz von 6 IQ Punkten für niedrige initiale LT4 Dosis und 9.2 IQ Punkte für mittlere initiale LT4 Dosis). Nur in der Gruppe, die mit einer initialen L-Thyroxin Dosis von $>$ 10 μ g/kg/Tag behandelt wurde, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit schwerer und Patienten mit moderater/milder Form der angeborenen Schilddrüsenunterfunktion (Abbildung 2: Metaanalyse zum durchschnittlichen IQ Unterschied zwischen Patienten mit schwerer vs. Patienten mit moderater/milder konnataler Hypothyreose). (24)

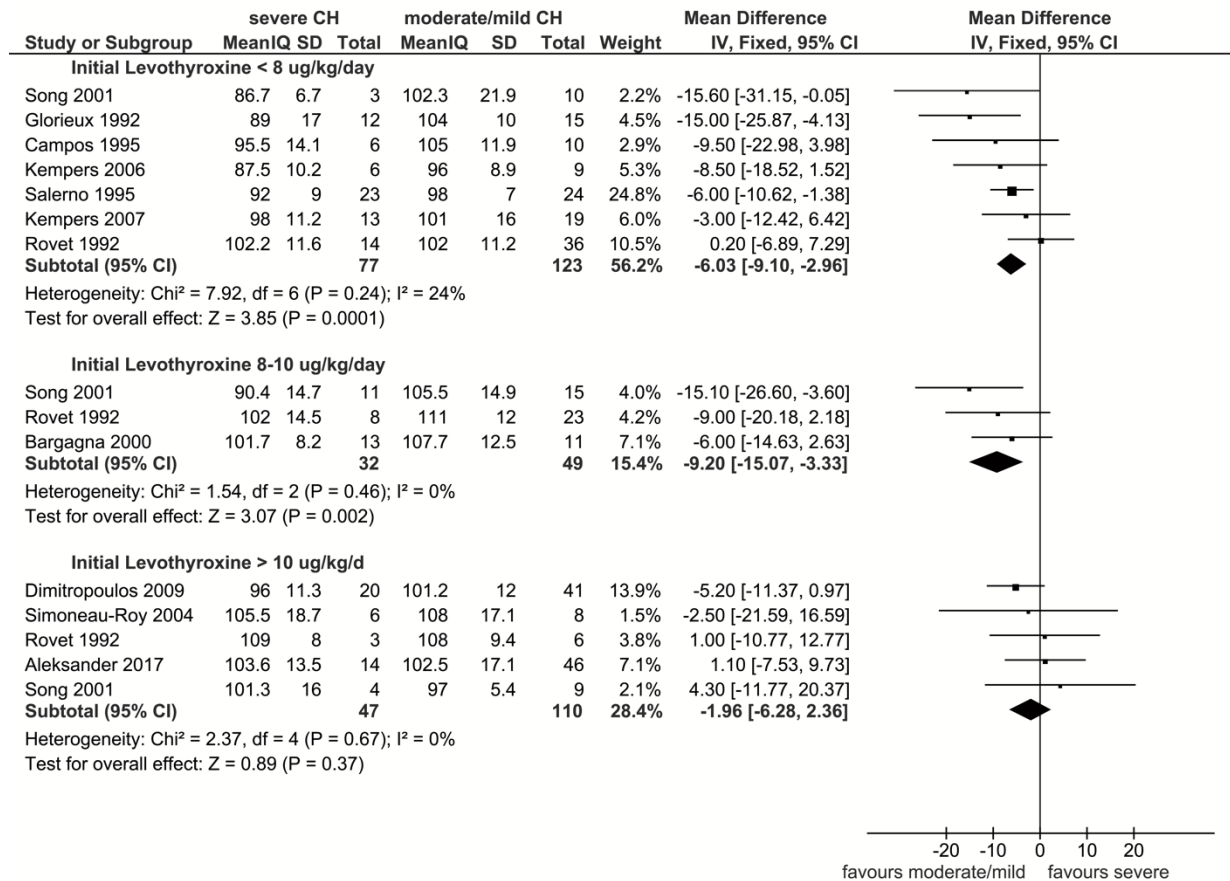


Abb. 2 Metaanalyse zum durchschnittlichen IQ Unterschied zwischen Patienten mit schwerer vs. Patienten mit moderater/milder kongenitaler Hypothyreose (verändert nach: "Figure 4. Forest plot of mean IQ difference between patients with severe vs moderate/mild CH" in (24)).

Klinische Anwendung und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

In dieser longitudinalen Studie aus Berlin (24), konnte das erste Mal eindeutig gezeigt werden, dass eine hohe initiale L-Thyroxin Dosis bei Neugeborenen mit konnataler Hypothyreose, zu einer normalen somatischen sowie kognitiven Entwicklung dieser Patienten im Erwachsenenalter führt, ohne erkennbare Unterschiede im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in einer Arbeit aus Neuseeland erzielt werden (12), jedoch bei einer kleineren und deutlich jüngeren Patientenkohorte. Auch die Evaluation der Lebensqualität sowie den metabolischen und kardiovaskulären Parametern dokumentiert ein günstiges Outcome für dieses Therapieregime (24).

Diese Ergebnisse, zusammen mit den Ergebnissen der durchgeführten Metaanalyse, liefern starke Argumente für einen Therapiebeginn mit einer L-Thyroxin Dosis von $> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$. Diese hohe Dosis scheint für eine optimale Entwicklung der CH-Patienten notwendig zu sein, so dass sich die Betroffenen im Erwachsenenalter nicht von ihren gesunden Geschwistern unterscheiden und Patienten mit schweren CH-Formen keinen kognitiven Entwicklungsrückstand gegenüber Patienten mit moderaten/milden Formen aufweisen. (24)

Die kürzlich in einer Arbeit aus den Niederlanden (18) aufgestellte Hypothese, dass die im Säuglingsalter erhöhten fT_4 Werte - eine Folge der hohen initialen L-Thyroxin Dosierung - die spätere kognitive Entwicklung der CH-Patienten negativ beeinflussen könnten, wurde mit der hier beschriebenen Studie nicht bestätigt. Hohe T_4 Werte in den ersten zwei Lebensjahren, die von durchschnittlich normalen T_3 und TSH Werten begleitet wurden, gingen mit keinem zusätzlichen Risiko für klinisch relevante Überdosierung einher und wirkten sich nicht nachteilig auf die kognitive Leistung im Jugend- bzw. frühen Erwachsenenalter aus. (24)

Erhöhte T_4 bzw. fT_4 Werte, trotz normaler TSH und T_3 Werte, scheinen CH-Patienten die gesamte Therapiedauer hindurch zu begleiten. Eine Analyse der Schilddrüsenwerte von CH-Patienten, die bei der Studienteilnahme normale TSH Werte zeigten, ergab durchschnittliche fT_4 Werte oberhalb des Referenzbereiches, die signifikant höher als die gemessenen fT_4 Werte der Geschwisterkontrollen lagen. Dabei zeigten sich die T_3 Werte der Patienten, obwohl innerhalb des Referenzbereiches, signifikant niedriger als bei den Geschwisterkontrollen. (24)

In CH-Kohorten, in denen die L-Thyroxin Therapie primär auf eine TSH Normalisierung gerichtet ist, wurde bereits mehrfach von einer T4 Erhöhung berichtet (13, 44-46). Auch im Vergleich mit Patienten mit erworbener Hypothyreose zeigen erwachsene CH-Patienten signifikant höhere fT4 Werte bei ähnlichen fT3 Werten sowie zusätzlich signifikant höhere LT4 Dosen, um normale TSH Werte zu erreichen (47). Diese Daten, gemeinsam mit den Ergebnissen der hier beschriebenen Berliner Studie, legen nahe, dass erhöhte T4 Werte keine Folge einer Übertherapie sondern vielmehr Ausdruck eines, für das Erzielen normaler T3 Spiegel notwendigen, erhöhten T4 Bedarfs sind, zumindest in den Gehirnstrukturen, die in die Regulation der TSH Sekretion involviert sind. (24)

Die Ursache für diesen besonderen T4 Bedarf von Patienten mit kongenitaler Hypothyreose bleibt bis jetzt unklar und stellt eine neue Herausforderung in der Schilddrüsenforschung dar. Eine mögliche Reduktion der Deiodinasen- Aktivität, die bei Patienten mit dem seltenen SBP2-Defekt zu einer ähnlichen laborchemischen Konstellation führt (48), sowie das Fehlen der schilddrüseigenen T3 Produktion in athyreoten Patienten, könnten für diesen Zustand mitverantwortlich sein und bedürfen weiterer Untersuchung.

Ein letzter wichtiger Aspekt in der zukünftigen Betreuung von CH-Patienten, der in der hier beschriebenen Studie beleuchtet wurde, ist die ausgeprägte Therapie non-Compliance, die sich in der hohen Anzahl von Patienten (n=32) mit der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei der Voruntersuchung äußerte (24). Das Problem scheint vor allem junge Erwachsene zu betreffen (49) und signalisiert einen Optimierungsbedarf in der Betreuung dieser Patienten, vor allem nach der Transition in die Erwachsenenmedizin.

Literatur

1. **Osler W** 1897 Sporadic cretinism in America. In: Transactions of the Congress of American Physicians and Surgeons, Fourth Triennial Session May 4-5. Washington DC; 169-206
2. **Smith DW, Blizzard RM, Wilkins L** 1957 The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood; a review of 128 cases. *Pediatrics* 19:1011-1022
3. **Klein AH, Meltzer S, Kenny FM** 1972 Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 81:912-915
4. **Klein AH, Agustin AV, Foley TP, Jr.** 1974 Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 2:77-79
5. **Glorieux J, Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Morissette J** 1983 Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detected by the Quebec Screening Program. *J Pediatr* 102:19-22
6. **Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulsma T** 2006 Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab* 91:418-424
7. **Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S** 2003 Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 112:923-930
8. **Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G** 1996 Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 81:222-227
9. **Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE** 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* 61:228-233
10. **Rovet JF, Ehrlich RM** 1995 Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 126:380-386
11. **Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G** 2014 European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99:363-384
12. **Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, Mathai S, Webster D, Jefferies C, Gunn AJ, Hofman PL** 2013 Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3663-3670
13. **Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH** 2000 The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2722-2727
14. **Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB** 2012 In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12 mug/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:849-852
15. **Marta CB, Adamo AM, Soto EF, Pasquini JM** 1998 Sustained neonatal hyperthyroidism in the rat affects myelination in the central nervous system. *J Neurosci Res* 53:251-259

16. **Kopp P, van Sande J, Parma J, Duprez L, Gerber H, Joss E, Jameson JL, Dumont JE, Vassart G** 1995 Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 332:150-154
17. **Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin L, Liguez E, Rodriguez Arnao MD** 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* 74:114-120
18. **Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM** 2013 Cognitive development in congenital hypothyroidism: is over-treatment a greater threat than under-treatment? *J Clin Endocrinol Metab*
19. **Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM** 2005 Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 147:768-774
20. **Leger J** 2015 Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 172:R67-77
21. **Klein I, Ojamaa K** 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509
22. **Duntas LH, Biondi B** 2011 New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost* 37:27-34
23. **Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, Capalbo D, Lucariello A, Sacca L, Cittadini A** 2008 Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2486-2491
24. **Aleksander P, Bruckner-Spieler M, Stohr AM, Lankes E, Kuhnen P, Schnabel D, Ernert A, Stablein W, Craig ME, Blankenstein O, Gruters A, Krude H** 2018 Mean high dose L-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*
25. **Gruters A, Liesenkotter KP, Zapico M, Jenner A, Dutting C, Pfeiffer E, Lehmkuhl U** 1997 Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 Suppl 4:28-31
26. **Gualtieri CT, Johnson LG** 2006 Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol* 21:623-643
27. **Lezak MD** 1995 *Neuropsychological assessment*. 3 ed. New York: Oxford Univ. Press
28. **Grüters A** 1999 Störungen der Schilddrüse. In: Kruse K ed. *Pädiatrische Endokrinologie*. 2 ed. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 30- 72
29. **Wechsler D, Petermann F, Petermann U** 2011 *WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children*. Fourth ed. Frankfurt/M.: Pearson Assessment & Information GmbH
30. **Von Aster M, Neubauer A, Horn R** 2009 *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE)*. 2 ed. Frankfurt/M.: Pearson Assessment & Information GmbH
31. **Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M**. 2011 SF- 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand Manual. 2 ed. Göttingen: Hogrefe Verlag
32. **Oberwöhrmann S, Bettge S** 2008 Gesundheitsberichterstattung Berlin Spezialbericht Grundauswertung der Einschulungsdaten 2006 zur gesundheitlichen und sozialen Lage von Kindern in Berlin. Berlin: Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz
33. **Kromeyer-Hauschild K WM, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-**

- Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J.** Springer- Verlag 2001 Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*:807-818
34. **Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Troger J, Schaefer F** 2005 Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 23:1707-1715
35. **Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL** 1992 Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 17:187-213
36. **Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH** 1995 Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* 34:514-520
37. **Salerno M, Di Maio S, Militerni R, Argenziano A, Valerio G, Tenore A** 1995 Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 18:774-779
38. **Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Millepiedi S, Montanelli L, Pinchera A, Chiovato L** 2000 Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: a problem-oriented approach. *Thyroid* 10:243-249
39. **Song SI, Daneman D, Rovet J** 2001 The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 22:376-384
40. **Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G** 2004 Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 144:747-752
41. **Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ, Grootenhuis MA, Vulsma T** 2007 Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 92:919-924
42. **Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, Largo RH, Latal B** 2009 Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res* 65:242-248
43. **Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G** 1992 Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 121:581-584
44. **Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, Nelson JC, Lafranchi SH** 2002 Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 141:786-792
45. **Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A** 2002 Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 12:45-52
46. **Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, de Vijlder JJ, Vulsma T** 2005 Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4094-4100
47. **Bagattini B, Cosmo CD, Montanelli L, Piaggi P, Ciampi M, Agretti P, Marco GD, Vitti P, Tonacchera M** 2014 The different requirement of L-T4 therapy in

congenital athyreosis compared with adult-acquired hypothyroidism suggests a persisting thyroid hormone resistance at the hypothalamic-pituitary level. *Eur J Endocrinol* 171:615-621

48. **Dumitrescu AM, Refetoff S** 2013 The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et biophysica acta* 1830:3987-4003
49. **Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B** 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* 96:1771-1782

III. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paulina Aleksander, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Outcome der konnatalen Hypothyreose bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nach hoher initialer L- Thyroxin Dosis“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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

IV. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grüters A, Krude H.

Mean high-dose L-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1459–1469.

Beitrag zu dem Projekt:

Die Publikation, die als Grundlage für meine Promotion dient, entstand im Rahmen der klinischen Studie „Kognitives Outcome, Lebensqualität und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit konnataler Hypothyreose“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Heiko Krude.

Nach initialer Einführung in die Thematik der Studie durch Herrn Prof. Krude war ich maßgeblich beteiligt an der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellungen sowie Zielsetzung der Studie. Als wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie und bereits approbierte Ärztin, übernahm ich die Rolle der Studienärztin und war eigenverantwortlich zuständig für die detaillierte Ausarbeitung des Studienkonzepts, Studienkoordination, Betreuung der teilnehmenden Probanden sowie Auswertung der Ergebnisse. Ich wurde von Herrn Prof. Krude über die gesamte Dauer der Studie betreut, stand mit ihm im regelmäßigen Austausch bei allen Problemen sowie kritischen Entscheidungen und erarbeitete mit ihm gemeinsam die notwendigen Lösungsstrategien.

Beitrag im Einzelnen:

Vorbereitung:

Im Zuge der Vorbereitung dieser Studie führte ich eine umfangreiche Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung durch. Ich nahm an der Entscheidung, welche Untersuchungen im Rahmen der aktuellen Studie durchgeführt werden, teil. Die Auswahl der Untersuchungen basierte auf meiner Literaturrecherche mit dem Ziel einer Vergleichbarkeit der erhobenen Daten mit den Ergebnissen anderer internationaler Arbeiten. Schließlich war ich maßgeblich beteiligt an der Gestaltung des Studiendesigns, Definierung der Outcomeparameter sowie Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien. Ich verfasste den Ethikantrag, die Probandenaufklärungsbögen für Patienten und

Geschwister in drei Altersgruppen (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) und die Sorgeberechtigten sowie den Einwilligungserklärungsbogen. Anschließend stellte ich die Studie der Ethikkommission vor.

Parallel erstellte ich eine umfassende Datenbank mit allen, seit 1978 durch das Berliner-Neugeborenenenscreeningprogramm identifizierten Patienten mit konnataler Hypothyreose. Ich war verantwortlich für die Auffindung von verfügbaren Patientenakten und führte die Eingabe eines entscheidenden Teils der Verlaufskontrolldaten in die Datenbank durch.

Studienkoordination und -ablauf:

Nach Ermittlung aller Patienten aus der Datenbank, die die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme erfüllten, war ich eigenverantwortlich zuständig für die Kontaktierung, Rekrutierung und Aufklärung eines großen Teils der Patienten sowie deren Geschwister. Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer vereinbarte ich und koordinierte die Termine für die Vor- und Hauptuntersuchung, führte die klinische Untersuchung, die Blutentnahme, die Feinmotorik-Testung sowie den Computer-Test CNS-Vital Signs durch. Die IQ-Testung wurde bei allen Studienteilnehmern durch die Psychologin, Frau Michaela Brückner-Spieler, durchgeführt.

Anschließend fügte ich alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten und Testergebnisse anonymisiert in die Datenbank ein.

Auswertung der Ergebnisse:

Im Vorfeld der Studie nahm ich, als Vorbereitung für die Auswertung der Studienergebnisse, an dem Seminar „SPSS für Windows“ teil.

Ich erstellte alle für die Auswertung notwendigen Variablen. Mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS 22 (© Copyright IBM Corporation 1989, 2013) führte ich selbstständig alle statistischen Berechnungen, bis auf die Berechnung der gemischten linearen Modelle (die von der Statistikerin Frau Andrea Ernert durchgeführt wurde) durch. Ich stand bezüglich der statistischen Vorgehensweise im ständigen Austausch mit Herrn Prof. Krude und Frau Ernert, nahm an der Diskussion über die Ergebnisse der Auswertung teil und war beteiligt an deren kritischen Interpretation. In enger Abstimmung mit Herrn Prof. Krude legte ich fest, welche Ergebnisse in einer grafischen Form dargestellt werden und erstellte mit den Programmen IBM SPSS 22 (© Copyright IBM Corporation 1989, 2013) und Microsoft Office Word (2010) selbstständig mehrere Abbildungen. Ein Teil dieser Abbildungen wurde anschließend zur Veranschaulichung der Ergebnisse in der Publikation verwendet. Die Kernaussagen der Auswertung fasste ich in Form von Tabellen zusammen.

Metaanalyse:

Ich war eigenverantwortlich zuständig für das Erstellen der Metaanalyse. Die Idee der Metaanalyse entstand während des Konsensmeetings der ESPE (Congenital Hypothyroidism Consensus Conference of the European Society of Paediatric Endocrinology, s. Kongresse) in Zusammenarbeit mit Prof. Maria Craig, die an dem Design der Metaanalyse beteiligt war. Als Basis für die Metaanalyse diente eine umfangreiche Literaturrecherche, die ich für das Konsensmeeting durchgeführt habe. Nach der Vervollständigung der Recherche legte ich gemeinsam mit Herrn Prof. Krude die Einschlusskriterien für die Metaanalyse fest. Anschließend war ich zuständig für die Auswahl der Studien anhand der Einschlusskriterien, Verarbeitung der verfügbaren Primärdaten, Interpretation der Ergebnisse sowie die Erstellung des Forest Plots zur Darstellung der Ergebnisse.

Kongresse:

Im November 2011 nahm ich, als Mitglied der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Krude, an dem Konsensmeeting der ESPE (European Society of Paediatric Endocrinology) zur Erarbeitung einer evidenzbasierten Therapieleitlinie für konnatale Hypothyreose teil. Die Arbeitsgruppe war zuständig für eine Literaturrecherche zum Thema „Behandlung und Therapie-Monitoring im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter“. Meine Aufgabe war, unter der Aufsicht von Herrn Prof. Krude, eine gesonderte Recherche zu dem Unterthema „Verfügbare Daten zur optimalen L-Thyroxin-Dosis im Neugeborenenalter und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns“ durchzuführen, eine Zusammenfassung der Daten zu erstellen und diese während des Konsensmeetings zu präsentieren. Ich nahm während des Konsensmeetings aktiv an allen Diskussionen teil und war involviert in das Erstellen der endgültigen Fassung des von unserer Arbeitsgruppe erarbeiteten Leitlinienteils.

Im Verlauf der Arbeit stellte ich die vorläufigen Ergebnisse der Metaanalyse in Form eines Posters auf dem ESPE-Joint Meeting 2013 in Milan vor. Zusätzlich brachte ich mich in die Vorstellung unserer Studie auf weiteren internationalen Kongressen ein, in dem ich im Laufe des Auswertungsprozesses vorläufige Ergebnisse erstellte, die von Herrn Prof. Krude präsentiert wurden (ESPE Dublin 2014, ENDO San Diego 2015).

Publikation:

Zusammen mit Herrn Prof. Krude legte ich den Inhalt der Publikation fest, erstellte und überarbeitete das Manuskript. Ich war eigenständig verantwortlich für die Erstellung aller Abbildungen und Tabellen, die für die Publikation verwendet wurden. Die Publikation reichten wir im August 2017 bei dem „Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism“ ein. Mit der Unterstützung von Herrn Prof. Krude nahm ich die von den Gutachtern gewünschten Ergänzungen vor und fertigte eine ausführliche Antwort („Point by Point Reply“) an die Gutachter an. Die Publikation wurde schließlich am 4. Januar 2018

akzeptiert und am 9. Januar 2018 als „Advanced Article“ vorläufig online veröffentlicht. Die endgültige Version des Artikels „Mean high-dose L-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism“ erschien im April 2018 in der gedruckten Ausgabe des „Journals of Clinical Endocrinology & Metabolism“.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

V. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“ENDOCRINOLOGY and METABOLISM”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 143 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Cell Metabolism	29,834	20.565	0.101740
2	Nature Reviews Endocrinology	7,377	20.265	0.025190
3	Lancet Diabetes & Endocrinology	5,549	19.313	0.029810
4	ENDOCRINE REVIEWS	12,975	15.545	0.009920
5	DIABETES CARE	67,278	13.397	0.110140
6	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	9,079	11.613	0.008600
7	TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	8,362	10.769	0.019900
8	Obesity Reviews	10,241	8.483	0.023840
9	THYROID	11,570	7.557	0.020730
10	DIABETES	53,645	7.273	0.074690
11	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,924	6.875	0.006040
12	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	19,324	6.530	0.032120
13	JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH	26,804	6.314	0.036920
14	Molecular Metabolism	2,403	6.291	0.012250
15	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,450	6.045	0.028280
16	DIABETOLOGIA	28,810	6.023	0.048370
17	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	40,089	6.020	0.043060
18	DIABETES OBESITY & METABOLISM	8,680	5.980	0.022060
19	METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	13,117	5.963	0.016570
20	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	78,047	5.789	0.104690
21	ENDOCRINE-RELATED CANCER	7,114	5.331	0.012410
22	Cardiovascular Diabetology	4,796	5.235	0.011190
23	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	22,185	5.151	0.032040
24	NEUROENDOCRINOLOGY	4,670	5.024	0.005340
25	REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS	2,004	4.963	0.003780
26	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
27	CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE	4,842	4.534	0.007130
28	BONE	21,280	4.455	0.028800
29	HORMONES AND BEHAVIOR	11,304	4.418	0.015540
30	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	3,757	4.417	0.006270

VI. Ausgewählte Publikation

Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grüters A, Krude H.

Mean high-dose L-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1459–1469.

<https://doi.org/10.1210/jc.2017-01937>

VII. Lebenslauf

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

VIII. Publikationsliste

1. **Aleksander PE**, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, Lankes E, Kühnen P, Schnabel D, Ernert A, Stäblein W, Craig ME, Blankenstein O, Grütters A, Krude H.

Mean high-dose L-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1459–1469.

Impact Factor: 5.789

IX. Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Heiko Krude, allen Co-Autoren der Publikation sowie allen Studienteilnehmern und deren Familien bedanken.

Ganz besonders danke ich meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden für die unerschöpfliche Unterstützung.