

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse bei Menschen mit Down-Syndrom

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

vorgelegt von
Julia Sophie Céline Riehm
geboren am 11. September 1995
in Saarbrücken-Dudweiler

Tag des Kolloquiums: 23. Februar 2022
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Tilman Rohrer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Marcin Jan Krawczyk

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung / Summary	6
1.1 Zusammenfassung	6
1.1.1 Einleitung.....	6
1.1.2 Methoden.....	6
1.1.3 Wesentliche Ergebnisse	6
1.1.4 Schlussfolgerung	7
1.2 Summary	7
1.2.1 Introduction	7
1.2.2 Methods	8
1.2.3 Results	8
1.2.4 Conclusion	8
2 Einleitung	10
2.1 Down-Syndrom	10
2.1.1 Geschichtliches	10
2.1.2 Epidemiologie und Klinisches Bild	10
2.2 Dysfunktion der Schilddrüsen-Hormon-Achse bei Menschen mit Down-Syndrom	11
2.2.1 Autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	12
2.2.2 Generelle nicht-autoimmun bedingte Schilddrüsenfunktionsstörungen	13
2.3 Fragestellung	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Erfasste Parameter	18
3.2 Studienkohorte.....	21
3.3 Studiendurchführung	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Hypothyreose allgemein	24
4.2 Angeborene Hypothyreose	32
4.3 Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	34
4.3.1 Antikörper.....	34
4.3.2 Hashimoto Thyreoiditis vs. Morbus Basedow.....	37
4.4 Medikamentös-iatrogen induzierte Hypothyreose.....	38

4.5	Komorbiditäten.....	40
5	Diskussion.....	41
5.1	Schilddrüsendysfunktion bei Down-Syndrom.....	41
5.1.1	Angeborene Hypothyreose	42
5.1.2	Hyperthyreotropinämie.....	44
5.1.3	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	46
5.1.4	Beeinflussende Faktoren.....	48
5.1.5	Mögliche Ursachen.....	50
5.1.6	Schlussfolgerung	50
5.2	Relevante Kritik an der Studie	51
5.3	Fazit.....	53
5.3.1	Screening-Empfehlungen	54
5.3.2	Therapie-Empfehlungen	58
5.4	Perspektive	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Danksagung.....	67
8	Publikationen	68
9	Abbildungsverzeichnis	69
10	Tabellenverzeichnis	70
11	Lebenslauf	71

Abkürzungsverzeichnis

DS	Down-Syndrom
fT3	Freies Trijiodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
L-T4	Levothyroxin
NGS	Neugeborenen-Screening
T3	an Serum gebundenes Trijiodthyronin
T4	an Serum gebundenes Thyroxin
Tg-Antikörper	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-Antikörper	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK-Antikörper	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

1.1.1 Einleitung

Menschen mit Down-Syndrom (DS; Synonyme: Morbus Down, Trisomie 21) sind prädisponiert für die Entwicklung thyroidaler Erkrankungen (Iughetti et al., 2014). Das zusätzliche Chromosom 21 scheint mit einer Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse assoziiert zu sein. Hierbei stehen vor allem zwei Probleme im Vordergrund. Dazu zählt zum einen das vermehrte Vorkommen autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen und zum anderen die erhöhte Prävalenz für Schilddrüsenunterfunktionen, insbesondere für kongenitale (Synonyme: konnatale, angeborene) Hypothyreosen (Claret et al., 2013; Pierce et al., 2017; Van Trotsenburg et al., 2005). Ziel dieser Studie ist es, den Verlauf dieser Schilddrüsenerkrankungen hinsichtlich ihres Timings und der Prävalenz für die verschiedenen Funktionsstörungen besser erfassen und charakterisieren zu können. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird die Reevaluation der Screening-Empfehlungen ermöglicht und ein Leitfaden für Therapiemaßnahmen erarbeitet. Außerdem soll die Ätiologie der Schilddrüsenerkrankungen bei Menschen mit Down-Syndrom genauer beleuchtet werden. Als Ursache wird eine milde Form der Schilddrüsen-Hypoplasie diskutiert (Fort et al., 1984).

1.1.2 Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse der schilddrüsenspezifischen Daten einer Kohorte von 274 Patienten durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasst 134 männliche (49%) und 140 weibliche (51%) Probanden, die zwischen 2012 und 2018 in der Down-Syndrom Sprechstunde der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes mit der gesicherten Diagnose einer Trisomie 21 vorstellig wurden. Es wurden unter anderem Daten zu TSH und den Schilddrüsenhormonen fT3 und fT4 sowie den Schilddrüsen-Auto-Antikörpern (Thyreoperoxidase-Antikörpern, Thyreoglobulin-Antikörpern, TSH-Rezeptor-Antikörpern) erhoben. Die diagnostizierten Schilddrüsenerkrankungen wurden unter epidemiologischen und ätiologischen Aspekten kategorisiert. Sofern vorhanden wurden auch die sonographischen Befunde miterfasst und beurteilt. Im Anschluss an die longitudinale Datenerhebung, folgte die Auswertung und Analyse der Daten.

1.1.3 Wesentliche Ergebnisse

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung wurde bei 127 Patienten (46%) nachgewiesen, wovon bei 34 Patienten eine angeborene Hypothyreose vorlag. Eine autoimmune Genese konnte bei 24 Patienten festgestellt werden. Es stellte sich zudem ein hoher Anteil subklinischer Hypothyreosen (Hyperthyreotropinämien) heraus. Diese milde Ausprägung der Schilddrüsenunterfunktion wurde bei 27 Patienten diagnostiziert. Zum zeitlichen Verlauf fiel auf, dass sich die thyroidalen Erkrankungen

bereits in einem früheren Alter manifestierten. Circa die Hälfte der Diagnosen wurde bis zum zweiten Lebensjahr gestellt. Diese Ergebnisse verdeutlichen den extrem hohen Anteil konnataler Hypothyreosen. Ein weiterer Manifestationshöhepunkt zeichnete sich für Jugendliche zwischen dem elften bis fünfzehnten Lebensjahr ab. Darüber hinaus zeigte sich in einer zweiten Subkohorte ein auffällig hoher Anteil autoimmun bedingter Schilddrüsenerkrankungen. Diese begannen bereits in einem früheren Alter. Mit zunehmendem Alter nahm der Anteil Thyreoperoxidase-positiver Patienten parallel zum Thyreoperoxidase-Mittelwert zu. Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für die Screening- und Therapieempfehlungen. Als mögliche Ursache für die Neigung zu thyroidalen Erkrankungen konnte die Schilddrüsen-Hypoplasie nicht ausgeschlossen werden.

1.1.4 Schlussfolgerung

Die Prädisposition zur Entwicklung von Schilddrüsenhormonstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom wurde in dieser Studie eindeutig nachgewiesen und bestätigt. Regelmäßige Screening-Maßnahmen sind daher unbedingt notwendig und sollten vor allem in den ersten beiden Lebensjahren der Kinder forciert durchgeführt werden (Luton et al., 2012). Wir empfehlen eine zusätzliche Kontrolle der TSH-Werte vier bis fünf Wochen postnatal im Rahmen der U3 Untersuchung, um spätere Formen der konnatalen Hypothyreose, die nicht im Neugeborenen-Screening erfasst wurden, nicht zu übersehen. Die Hormonersatztherapie erwies sich unter Beobachtung der TSH-Wert Normalisierung als sinnvoll. Um den protektiven Effekt der Therapie abschließend beurteilen zu können sind weitere Studien erforderlich. Die Sensibilisierung für Schilddrüsendysfunktionen bei Kindern mit Down-Syndrom ist ausgesprochen wichtig, um eine angemessene Versorgung der Kinder im klinischen Alltag zu gewährleisten. Die Etablierung der Screening- und Therapieempfehlungen soll eine optimale Funktionseinstellung der Schilddrüse ermöglichen und den Kindern damit die besten Voraussetzungen für ihre Lebensqualität bieten.

1.2 Summary

1.2.1 Introduction

People with Down's syndrome have a predisposition to develop thyroid diseases (Iughetti et al., 2014). The additional chromosome 21 appears to be associated with a dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. The focus is on two problems here; namely, the increased incidence of autoimmune thyroid diseases and the increased prevalence of hypothyroidism, especially congenital hypothyroidism (Claret et al., 2013; Pierce et al., 2017; Van Trotsenburg et al., 2005). The aim of this study is to better understand and characterize the course of these thyroid diseases in terms of their timing and prevalence for the different functional disorders. On the basis of these results, the re-evaluation of the screening recommendations will be made possible and a guideline for therapeutic

measures will be developed. In addition, the etiology of thyroid diseases in people with Down's syndrome will be examined in more detail. A moderate form of thyroid hypoplasia is discussed as the cause (Fort et al., 1984).

1.2.2 Methods

A retrospective analysis of thyroid-specific data from a cohort of 274 patients was performed. The patient collective comprised 134 male (49%) and 140 female (51%) volunteers who came to the Down's syndrome consultation hours of Saarland University Hospital between 2012 and 2018 with a confirmed diagnosis of trisomy 21. Among other things, data on the thyroid hormones TSH, fT3 and fT4 and the thyroid autoantibodies (thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, TSH receptor antibodies) were collected. The diagnosed thyroid diseases were categorized under epidemiological and etiological aspects. Where available, the sonographic findings were also recorded and evaluated. The longitudinal data collection was followed by the evaluation and analysis of the data.

1.2.3 Results

Thyroid dysfunction was detected in 127 patients (46%), of which 34 patients had congenital hypothyroidism. An autoimmune etiology was found in 24 patients. A high proportion of subclinical hypothyroidism was also found. This moderate form of hypothyroidism was diagnosed in 27 patients. With regard to timescale, it was noticed that thyroid diseases were manifested at an earlier age. About half of the diagnoses were made by the age of two. These results illustrate the extremely high proportion of congenital hypothyroidism. A further manifestation peak was emerging for young people between eleven and fifteen years. In addition, a strikingly high proportion of autoimmune thyroid diseases was found. These began at an earlier age and with increasing age, the proportion of thyroid peroxidase positive patients increased parallel to the thyroid peroxidase mean. These results formed the basis for the screening and treatment recommendations. Thyroid hypoplasia could not be excluded as a potential cause for the tendency to thyroid diseases.

1.2.4 Conclusion

The predisposition for children with Down's syndrome to develop thyroid hormone disorders was clearly demonstrated and confirmed in this study. Regular screening measures are therefore absolutely necessary and should be intensified, especially in the first two years of the child's life (Luton et al., 2012). An additional control of the TSH values four to five weeks postnatally, as part of the U3 examination, is recommended in order not to overlook later forms of congenital hypothyroidism. Hormone replacement therapy proved to be useful under observation of TSH value normalization. Further studies are required to conclusively assess the protective effect of the therapy. Sensitization to thyroid dysfunction in children with Down's syndrome is extremely important in order to ensure

Zusammenfassung / Summary

adequate care of the children in everyday clinical practice. The establishment of the screening and therapy recommendations should enable an optimal functional adjustment of the thyroid gland and thus offer the children the best conditions for their quality of life.

2 Einleitung

2.1 Down-Syndrom

2.1.1 Geschichtliches

Der Trisomie 21 Phänotyp wurde erstmals von den französischen Ärzten Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1838) und Edouard Séguin (1846) wissenschaftlich beschrieben. Der britische Arzt John Langdon-Down grenzte den Symptomkomplex dann 1866 eindeutig von anderen Erkrankungen, welche mit einer geistigen Retardierung einhergingen, ab. Der Unterschied in der klinischen Beschreibung des Syndroms lag darin, dass Menschen mit Down-Syndrom ein Leben lang in der Lage sind, Neues zu Lernen und sich trotz ihrer geistigen Behinderung bei entsprechender Schulung und Förderung weiter zu entwickeln (Langdon Down, 1866). Die von ihm beschriebene Krankheitsbezeichnung Mongolismus prägte über Jahrzehnte die Begrifflichkeit des Down-Syndroms. Im Jahr 1958 wurde erstmals von einer Frau, Marthe Gautier, eine Chromosomenanomalie als Ursache des Down-Syndroms entdeckt, wobei es sich um ein dreifaches Chromosom 21 handelt. Diese Resultate wurden 1959 in einer Publikation durch Jerome Lejeune beschrieben (Lejeune et al., 1959a; Lejeune et al., 1959b), der hierdurch der erste Professor für Genetik in Frankreich wurde, ohne jedoch inhaltlich an der Arbeit und Beschreibung des dritten Chromosom 21 beteiligt gewesen zu sein (Engel, 2013; Gautier, 2009b, a). Die Bezeichnung als Down-Syndrom wurde schließlich 1965 von der Weltgesundheitsorganisation WHO offiziell anerkannt (Roubertoux, Kerdelhue, 2006).

2.1.2 Epidemiologie und Klinisches Bild

Das Down-Syndrom ist die häufigste mit dem Leben vereinbare autosomale Chromosomenaberration sowie die häufigste Ursache der angeborenen geistigen Retardierung ((Dgkj), 2016; Luton et al., 2012). Die Geburtsprävalenz wird mit 1:600 bis 1:800 variierend angegeben (Gortner, Meyer, 2018; Tariverdian, Paul, 1999; Tischendorf, 2017). In Ländern, in denen ein Schwangerschaftsabbruch gesetzlich verboten ist, liegt die Prävalenz bei 1:324 (Kork), 1:386 (SE Irland) und 1:471 (Dublin) (Eurocat 2012).

Der Phänotyp bei Menschen mit Down-Syndrom ist charakterisiert durch multiple kleine Anomalien, die oft zu einer Blickdiagnose führen. Zu den typischen Besonderheiten zählen zum Beispiel Kleinwuchs, Brachyzephalus, Ohrmuschel anomalies, ansteigende Lidachsen, hoher Gaumen, kurzer Hals, kurze breite Hände sowie Füße (Gortner, Meyer, 2018).

Häufig haben die Kinder Fehlbildungen innerer Organe. Hierbei imponieren vor allem Herzfehler, die im Mittel bei jedem zweiten Kind mit Down-Syndrom aufzufinden sind ((Dgkj), 2016; Babic Bozovic et al., 2019). Außerdem zeigt sich eine höhere Inzidenz und Prävalenz an Autoimmunerkrankungen im

Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dazu zählen Autoimmunthyreoiditis (5 – 54%), Zöliakie (4,5 – 7%), Alopecia areata (2,5 – 9%) sowie der Diabetes mellitus Typ 1 (1%) ((Dgkj), 2016; Pellegrini et al., 2012). Auch Schilddrüsenerkrankungen stellen eine häufige Komorbidität dar. Das Risiko zur Entwicklung von Abnormalitäten der Schilddrüsenhormone ist erhöht und liegt zwischen 8 – 49% (Pierce et al., 2017).

Der Schwerpunkt des Therapieansatzes der behandlungswürdigen Fehlbildungen ist in der Regel symptomorientiert. Insbesondere zeigte sich bei der Schilddrüsenhormontherapie eine positive Wirkung in Bezug auf das Outcome (Gortner, Meyer, 2018).

2.2 Dysfunktion der Schilddrüsen-Hormon-Achse bei Menschen mit Down-Syndrom

Kinder mit Down-Syndrom sind anfälliger für die Entwicklung von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Prädisposition gilt hierbei für alle Formen der Schilddrüsenerkrankung: angeborene Hypothyreose, erworbene Hypothyreose (autoimmun, nicht-autoimmun und medikamentös- iatrogen induziert) sowie die subklinische Hypothyreose (Hyperthyreotropinämie) und Hyperthyreose. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 1 die verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen, untergliedert in Schilddrüsenunterfunktion und -überfunktion. Die Hypothyreose wird hierbei zusätzlich, je nach Ort der Funktionsstörung in eine primäre, sekundäre oder tertiäre Hypothyreose kategorisiert. Die vorliegende Studie befasst sich zwar nur mit der primären Funktionsbeeinträchtigung der Schilddrüse, aufgrund der Vollständigkeit seien die sekundäre und tertiäre Hypothyreose hier allerdings ebenfalls erwähnt. Lughetti et al. stellten die Hypothese auf, dass zudem das Vorkommen thyreotroper Erkrankungen mit dem Entwicklungsalter zunimmt (Lughetti et al., 2014).

Im Laufe ihrer Entwicklung sind Menschen mit Down-Syndrom mit zwei Problemen hinsichtlich der Schilddrüsenhormonachse konfrontiert.

- a. **Autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse** treten bei Menschen mit Down-Syndrom gehäuft auf. Diese beginnen zum einen in jüngerem Alter und führen zum anderen zu einer deutlichen Präferenz an manifesten Schilddrüsenunterfunktionen und TSH-Wert Erhöhungen mit zunehmendem Alter (Claret et al., 2013). Außerdem ist eine höhere Inzidenz an autoimmuner Schilddrüsenüberfunktion im Sinne eines Morbus Basedows auffällig (Lughetti et al., 2014).
- b. Es bestehen **generelle, nicht-autoimmun bedingte Schilddrüsenfunktionsstörungen** bei Menschen mit Down-Syndrom. Diese fallen insbesondere auch im Neugeborenen-Screening

mit erhöhten TSH-Werten auf (Van Trotsenburg et al., 2005). Generell besteht bei Menschen mit Down-Syndrom eine Setpointverschiebung der Hypophysen-Schilddrüsenachse mit höheren TSH-Werten (Hennes et al., 2008). Im Gesamtkollektiv von Menschen mit Down-Syndrom wird außerdem eine milde Schilddrüsen-Dysgenese beschrieben, die möglicherweise durch ein reduziertes Schilddrüsenvolumen im Kindesalter im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern erklärt werden könnte (Fort et al., 1984).

2.2.1 Autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörungen

Auf die im Punkt a. verwiesene Problematik der erhöhten Inzidenz autoimmuner Schilddrüsenenerkrankungen, wird nun genauer eingegangen. Es wird angenommen, dass die Auftretswahrscheinlichkeit für Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom im Laufe ihrer Entwicklung steigt (Iughetti et al., 2014; Pierce et al., 2017). Gleichzeitig ist ein zunehmender Anteil an Schilddrüsen-Antikörpern mit höherem Lebensalter auffällig. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Anwesenheit von Schilddrüsen-Antikörpern die Entstehung von Hypothyreosen begünstigt und gleichzeitig den Rückgang euthyreoter Stoffwechsellagen forciert. In einer zehnjährigen longitudinalen Studie wurde dieser Zusammenhang nachgewiesen. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass Schilddrüsen-Antikörper, insbesondere TPO-Antikörper, das Risiko für die Entwicklung von Schilddrüsen-Erkrankungen signifikant steigern (Iughetti et al., 2014). Diese Erkenntnisse lassen Rückschlüsse auf den Stellenwert schilddrüsenpezifischer Antikörper zu, die einen Marker für autoimmunbedingte Schilddrüsendysfunktion darstellen.

Gemäß zahlreicher Studien sind Kinder mit Down-Syndrom auch einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines Morbus Basedows ausgesetzt (Aversa et al., 2018; Aversa et al., 2016; Iughetti et al., 2015). Hashimoto-Thyreoiditis ist die am meisten verbreitete autoimmune Erkrankung mit einer Prävalenz von 13 bis 34% (Jorgensen et al., 2010; Popova et al., 2008), im Vergleich zu 1 bis 2% bei Gleichaltrigen ohne diese Chromosomenaberration (Knauer-Fischer). Auch die Prävalenz für Morbus Basedow ist bei Down-Syndrom mit 6,5% höher als die der Allgemeinbevölkerung mit 1,07%. Ein weiteres Charakteristikum der autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen bei Kindern mit Down-Syndrom ist, dass diese bereits in jüngerem Alter auftreten (Aversa et al., 2015b; Popova et al., 2008). Aversa et al. stellen in ihrer Studie die Hypothese auf, dass zudem die Tendenz einer Metamorphose von einer Hashimoto-Thyreoiditis zu einem Morbus Basedow besteht. Dadurch manifestiere sich anschließend eine spontane Fluktuation von einer Hypothyreose zu einer Hyperthyreose (Aversa et al., 2015c) und gegebenenfalls vice versa.

2.2.2 Generelle nicht-autoimmun bedingte Schilddrüsenfunktionsstörungen

In den folgenden Abschnitten liegt der Fokus auf den unter Punkt b. erwähnten generellen, nicht autoimmun-bedingten Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Menschen mit Down-Syndrom. Zunächst liegt die Aufmerksamkeit auf der angeborenen Hypothyreose.

2.2.2.1 Angeborene Hypothyreose

Auffällig ist ein vermehrtes Vorkommen der kongenitalen Hypothyreose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. In einer der größten Neugeborenenstudie wurde eine Inzidenz für eine persistierende primäre kongenitaler Hypothyreose bei Kindern mit Down-Syndrom von 1:141 nachgewiesen (Fort et al., 1984). Demgegenüber steht eine Inzidenz der Allgemeinbevölkerung von 1:3800 (Rastogi, Lafranchi, 2010). Dies entspricht einem 27-fach erhöhten Risiko an einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion zu erkranken.

Die Diagnose einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion wird mittels auffälliger Werte im Neugeborenen-Screening gestellt. Den sensitivsten Test stellt hierbei die Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons TSH dar. Bei einem abnormalen Ergebnis des Neugeborenen-Screenings (kapilläre TSH-Werte $> 40 \mu\text{U/ml}$) sollte eine weitere Abklärung in einem endokrinologisch spezialisierten Zentrum erfolgen (Van Trotsenburg et al., 2020). Als auffällig wird in der Bestätigungsuntersuchung ein Serum TSH-Wert über $20 \mu\text{U/ml}$ eingestuft, eine Behandlung sollte unmittelbar und unabhängig von der fT_4 Konzentration gestartet werden. Serum TSH-Werte zwischen 6 bis $20 \mu\text{U/ml}$ gelten als abklärungsbedürftig (Leger et al., 2014). An eine zentrale konnatale Hypothyreose sollte bei erniedrigtem Serum fT_4 -Wert und erniedrigtem bis normalem oder geringfügig erhöhtem TSH-Wert gedacht werden. Die Laborkonstellation der schilddrüsenpezifischen Parameter der Neugeborenen mit Down-Syndrom zeigt eine leichte Abweichung im Vergleich zu Neugeborenen ohne Down-Syndrom. Es liegt eine Tendenz des TSH zu höheren und des fT_4 zu niedrigeren Werten vor (Luton et al., 2012). Zur besseren Beurteilung soll daher bei Neugeborenen mit Down-Syndrom zusätzlich eine fT_4 -Wert Bestimmung erfolgen ((Dgkj), 2016). Auch regelmäßige Follow-up Untersuchungen haben bei diesen Patienten einen hohen Stellenwert, um keine Schilddrüsenfunktionsstörung zu übersehen.

Die Einschränkungen, die sich aus einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion generell ergeben, beziehen sich insbesondere auf die geistige und körperliche Entwicklung. Klinische Manifestationen sind nicht immer zu beobachten beziehungsweise oft auch nur subtil ausgeprägt. Zu den typischen Symptomen zählen Ikterus prolongatus, muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Obstipationen, Nabelhernie und Myxödem (Rastogi, Lafranchi, 2010). Das Skeletalter ist retardiert und daher auch der Fontanellenschluss verzögert. Ohne Behandlung mündet dieser Symptomkomplex der

kongenitalen Hypothyreose nach drei bis sechs Monaten in irreversiblen, schwerwiegenden körperlichen und kognitiven Entwicklungsverzögerungen (Nennstiel-Ratzel et al., 2011).

Kinder mit Down-Syndrom zeigen ebenso, insbesondere in ihren ersten Lebensmonaten, Zeichen einer retardierten Entwicklung und damit Parallelen zu den Folgen einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion. Als Konsequenz ergibt sich das Problem einer Maskierung der Symptome einer kongenitalen Hypothyreose, da diese fälschlicherweise dem Down-Syndrom zugeschrieben werden können. Daher ist es für das Outcome dieser Kinder entscheidend, die kongenitale Hypothyreose bei Down-Syndrom rechtzeitig zu diagnostizieren und eine möglichst frühe und adäquate Therapie anzustreben.

Die Mehrheit der therapierten Kinder mit kongenitaler Hypothyreose ohne Down-Syndrom zeigen heutzutage einen normalen Entwicklungsstatus, vergleichbar mit Gleichaltrigen (Nennstiel-Ratzel et al., 2011).

2.2.2.2 Erworbene Hypothyreose

Ein erhöhtes Manifestationspotential besteht neben der angeborenen Hypothyreose auch für die erworbene Hypothyreose. Es wird zwischen einer autoimmunen und nicht-autoimmunen Schilddrüsenunterfunktion unterschieden. Auf die autoimmunen Schilddrüsenfunktionsstörungen wurde bereits unter Punkt 2.2.1 ausführlich eingegangen. Generell lässt sich sagen, dass die Prävalenz zur Entwicklung jeglicher Form der Hypothyreose erhöht ist. Die Ergebnisse einer Studie von Pierce et al. zeigen, dass mit dem Eintritt ins Jugendalter bei bis zu 50% der Menschen mit Down-Syndrom die Diagnose einer Schilddrüsendysfunktion erwartet wird (Pierce et al., 2017). Auffällig ist ebenso, dass Verläufe einer Hyperthyreotropinämie (früher: latente Hypothyreose, subklinischen Hypothyreose) vermehrt zu beobachten sind.

Eine erworbene primäre Hypothyreose liegt bei erhöhten Plasma-TSH Werten und gleichzeitig erniedrigten Plasma-T4 Werten vor. Im Gegensatz dazu manifestiert sich eine Hyperthyreotropinämie mit erhöhten Plasma-TSH Werten bei normalen Plasma-T4 Werten (Kariyawasam et al., 2015).

Die Prävalenz für eine Hyperthyreotropinämie bei Down-Syndrom Kindern ist hoch (Kariyawasam et al., 2015). Je nach Studie werden hierzu unterschiedliche Angaben gemacht, die zwischen 7 – 40% liegen (Chen et al., 2007; Sankar et al., 2018; Sarici et al., 2012). Nicht alle Kinder zeigen typische Symptome, die einer Schilddrüsenunterfunktion zugeordnet werden können. Es liegt entweder eine milde Ausprägung einzelner Krankheitssymptome vor, die auch Down-Syndrom spezifisch sein können, oder die Kinder sind asymptomatisch. Daher wird vermutet, dass die Anzahl der

Hyperthyreotropinämien bei Kindern mit Down-Syndrom noch unterschätzt wird (Kariyawasam et al., 2015).

Für den Fall, dass eine Hyperthyreotropinämie vorliegt, sind verschiedene Wege einer Progression möglich. Eine Variante stellt die Überwindung der Laborkonstellation dar, entweder mit oder ohne Behandlung. Angenommen eine euthyreote Stoffwechsellage hat sich ohne Thyroxin-Gabe wieder eingestellt, sprach man von einer transienten Hypothyreose. Das Zeitfenster für einen solchen selbstlimitierenden Verlauf bewegt sich zwischen Monaten und einigen Jahren. In einer Studie von Claret et al. beläuft sich das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Remission auf 13,2 Monate, wobei sich in den meisten Fällen zwischen dem vierten und fünften Lebensjahr wieder ein Gleichgewicht einstellt (Claret et al., 2013). Eine weitere Verlaufsmöglichkeit ist der Übergang in eine manifeste Hypothyreose mit zusätzlich erniedrigten fT4-Werten. Eine Thyroxin-Behandlung ist in diesem Fall unerlässlich. Die letzte Form der Progression stellt die persistierende Hyperthyreotropinämie dar. Hierbei bleibt die latente Hypothyreose bestehen, ohne in eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion überzugehen.

Welche Krankheitsentwicklung sich vollzieht, hängt teilweise von der Ursache der Hyperthyreotropinämie ab. Die Hyperthyreotropinämie kann assoziiert sein mit Struma sowie positiven Schilddrüsenantikörpern. In der bereits erwähnten Studie von Claret et al. war die Remissionsrate signifikant höher bei Patienten ohne Struma (94,9 vs. 28,6%) und bei denjenigen, die negativ auf Schilddrüsenantikörper getestet wurden (89,7 vs. 42,9%) (Claret et al., 2013). Daraus lässt sich schließen, dass die Abwesenheit dieser Faktoren eine spontane Remission begünstigen kann. Bei den Merkmalen Alter, Geschlecht, Familienanamnese, Schilddrüsenerkrankung, Symptome und TSH-Wert bei Diagnosestellung konnte hingegen kein Zusammenhang zur Remissionsrate festgestellt werden.

Neben der autoimmunen und nicht-autoimmunen Hypothyreose gibt es auch Schilddrüsenfunktionsstörungen, die iatrogen medikamentös induziert sind. Ein Paradebeispiel hierfür ist die Amiodaron-induzierte Schilddrüsendysfunktion.

Amiodaron ist ein iodhaltiges Antiarrhythmikum, welches in der Therapie von Vorhof- und Kammerarrhythmien eingesetzt wird. Der Therapieeffekt ist unbestritten, allerdings darf die Organtoxizität dieses Medikamentes nicht unterschätzt werden. Der hohe Iodgehalt induziert in 40% der Fälle eine Funktionsstörung der Schilddrüse, die durch immunzytotoxische Effekte hervorgerufen wird (Kahaly et al., 2007). Diese Dysfunktionen sind oftmals therapieresistent und stellen daher eine schwer behandelbare Komplikation dar. Es wird zwischen einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose und einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose unterschieden. Die Hyperthyreose lässt sich wiederum in zwei Formen unterteilen. Beim Typ I liegt eine gesteigerte Bildung der

Schilddrüsenhormone vor. Der Typ II ist gekennzeichnet durch die inflammatorische Wirkung auf das Organ, was eine Destruktion mit vermehrter Schilddrüsenhormonfreisetzung zur Folge hat. Bei den Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, wurde weltweit eine Hyperthyreose in 1 bis 23% und eine Hypothyreose in 1 bis 36% der Fälle beschrieben (Martino et al., 2001). Als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose werden vor allem eine hohe Iodzufuhr und das Vorhandensein eines Knotenstrumas definiert. Genetische Faktoren wie HLA-Antigene gelten auch als Beeinflussungskomponente. Bei der Amiodaron-induzierten Hypothyreose spielen positive Schilddrüsen-Antikörper und das Vorliegen einer Hyperthyreotropinämie eine Rolle (Basaria, Cooper, 2005).

Fazit

Die Schilddrüsenfunktionsprobleme bei Kindern mit Down-Syndrom, sind offensichtlich sehr vielseitig. Sie beginnen bereits im Neugeborenenalter mit der Prädisposition für eine kongenitale Hypothyreose, gehen über autoimmune Thyreopathien mit der Präsenz von Schilddrüsen-Antikörpern bis hin zu den erworbenen Hypothyreosen, zu denen auch die medikamentös-induzierten Dysfunktionen zählen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kinder mit Down-Syndrom grundsätzlich höhere Risiken für die Entwicklung von Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse tragen. Schilddrüsenhormone haben allerdings eine sehr entscheidende Rolle in der Entwicklung der Kinder. Sie stellen eine wichtige Regulationsgröße in den Bereichen Wachstum, neurologische Reifung und Metabolismus dar (Iughetti et al., 2014). Um einer Verschlechterung der mentalen Entwicklung und des Wachstums vorzubeugen, sind engmaschige Follow-up Untersuchungen von besonderer Relevanz (Fort et al., 1984). Denn werden die Symptome missverstanden und fälschlicherweise dem Down-Syndrom zugeordnet, tragen die Kinder mit einer nicht identifizierten Schilddrüsendysfunktion ein hohes Gesundheitsrisiko. Dieses Risiko kann durch einfache regelmäßige Screenings minimiert werden, weshalb Pädiater dafür sensibilisiert werden sollten. Ebenso ist auch eine rechtzeitige Therapie von entscheidender Bedeutung für das Outcome der Patienten. Generell gibt es einige Debatten um die Thematik der Therapie und ihres Benefits. Van Trotsenburg et al. vertreten beispielsweise die Hypothese, dass eine Thyroxin-Behandlung bei Down-Syndrom Kindern zu einer Maximierung ihrer mentalen und motorischen Entwicklung sowie ihres Wachstums führt (Van Trotsenburg et al., 2005).

Vor diesem Hintergrund sind weitere Daten zur besseren Charakterisierung des zeitlichen Verlaufs und zur Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom hilfreich. Die Zielsetzung beinhaltet zudem die Erfassung eines möglichen positiven Effektes einer Thyroxin-Substitution, um die Notwendigkeit einer Therapie zukünftig rechtfertigen zu können.

2.3 Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation postulieren wir, dass

- Kinder mit Down-Syndrom eine Prädisposition zur Entwicklung von Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse tragen.
- Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere autoimmun-induzierte, bereits in einem jüngeren Alter beginnen und zu einer höheren Prävalenz manifester Hypothyreosen und Hyperthyreotropinämien mit zunehmendem Alter im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung führen.
- eine höhere Prävalenz für angeborene Hypothyreosen bei Menschen mit Down-Syndrom besteht, gekennzeichnet durch erhöhte TSH-Plasma Werte in der Neugeborenen-Periode.
- eine rechtzeitige Thyroxin-Substitution notwendig ist und insbesondere bei Kindern mit angeborener Hypothyreose bei Down-Syndrom einen positiven Effekt im Sinne einer TSH-Wert Normalisierung erzielt.
- Screeningempfehlungen im Sinne einer verstärkten Sensibilisierung für Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse reevaluiert werden sollten.

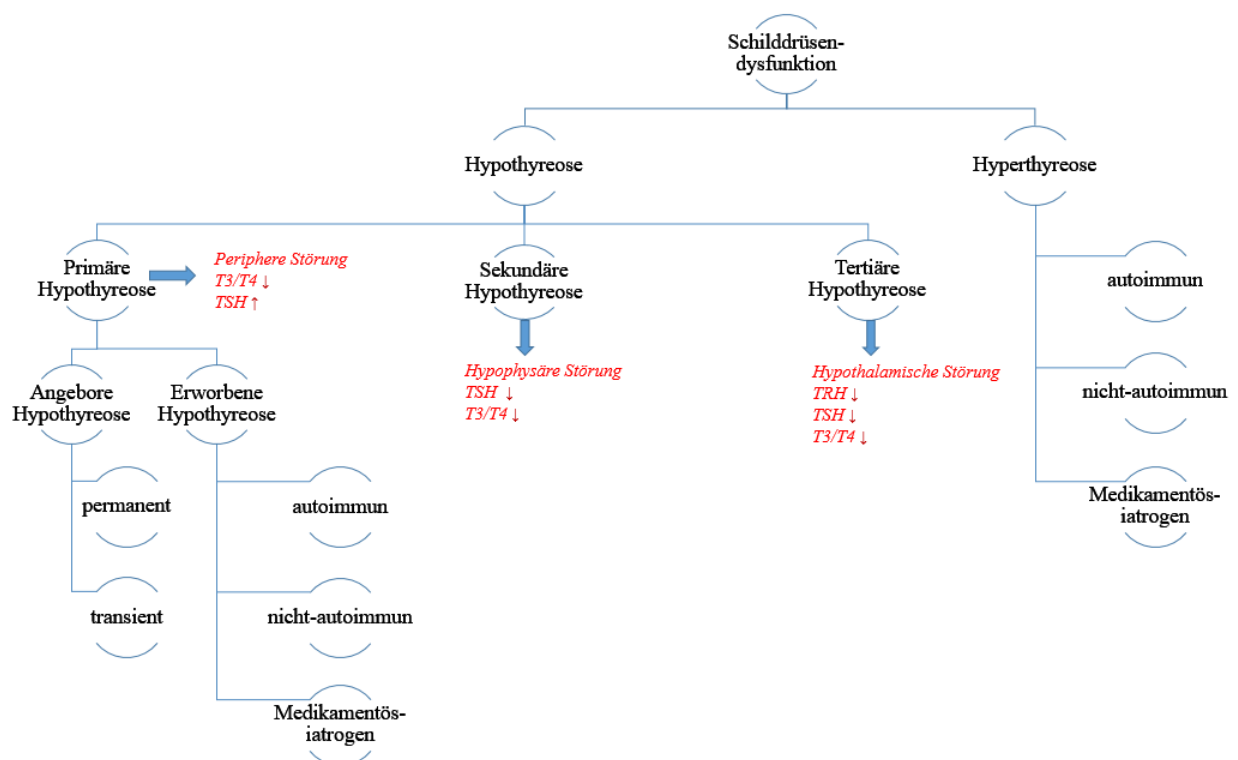


Abbildung 1: Übersicht Schilddrüsendysfunktion

3 Material und Methoden

3.1 Erfasste Parameter

Es wurde eine retrospektive, longitudinale Datenerhebung durchgeführt, um hierbei die Schilddrüsenfunktion anhand der schilddrüsen-spezifischen Laborwerte (TSH, fT3, fT4), der autoimmunen Antikörper (Thyreoperoxidase-, Thyreoglobulin-, TSH-Rezeptor-Antikörper) sowie der vorhandenen Schilddrüsen-Sonographiebefunde zu erfassen.

Schilddrüsen-spezifische Laborwerte:

Wesentliche Bestandteile zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion sind die Hormone fT3 (beziehungsweise T3) und fT4 (beziehungsweise T4) sowie das Hypophysenhormon TSH. TSH ist eine wichtige Stellgröße im Thyreotropen Regelkreislauf. Die Ausschüttung von TSH wird über das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) reguliert, welches im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet wird. Die Produktion der peripheren Hormone T3 und T4 wird wiederum durch TSH stimuliert. Im Blut liegen die Schilddrüsenhormone T3 und T4 größtenteils gebunden an Transportproteine vor, nur die freie Form der Hormone ist biologisch aktiv. Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus wird die TSH-Produktion durch erhöhte T3- und T4-Werte gehemmt. Somit ist TSH ein äußerst aussagekräftiger Parameter in der Schilddrüsendiagnostik (Prinz, 2012; Silbernagl, Despopoulos, 2003).

TSH: Thyreoidea-stimulierendes-Hypophysenhormon in $\mu\text{U/ml}$

fT3: freie Form des Hormons Trijodthyronin in pg/ml

T3: an Serum gebundenes Hormon Trijodthyronin in ng/ml

fT4: freie Form des Hormons Thyroxin in ng/dl

T4: an Serum gebundenes Hormon Thyroxin in $\mu\text{g/dl}$

Altersspezifische Referenzwerte:

Die altersspezifischen Referenzwerte sind in den folgenden Tabellen aufgelistet:

- Tabelle 1: Altersspezifische Referenzwerte TSH
- Tabelle 2: Altersspezifische Referenzwerte fT3
- Tabelle 3: Altersspezifische Referenzwerte fT4

Messmethode:

- TSH im Plasma: **ECLIA** (Elektrochemilumineszenz Immunoassay) wird an **cobas e** Immunoassay-Systemen durchgeführt. Der Elecsys TSH-Test basiert auf der Verwendung monoklonaler Antikörper. Diese sind spezifisch gegen humanes TSH gerichtet. Der Test wird

mittels Sandwichprinzip durchgeführt. Die Gesamtdauer der Durchführung liegt bei 18 Minuten. Nach zweimaliger Inkubation und anschließender Überführung in die Messzelle, werden die Ergebnisse schließlich mittels Kalibrationskurve ermittelt. Dadurch ergibt sich der Referenzbereich von 0,27-4,2 $\mu\text{U/ml}$, welcher der 2,5. beziehungsweise 97,5. Perzentile von 516 untersuchten gesunden Probanden entspricht (Roche Diagnostics, 2019). Die altersspezifischen Referenzwerte sind in Tabelle 1 aufgelistet. Zur Kalibration des quantitativen Elecsys TSH Tests auf Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen findet **TSH-CalSet** Verwendung (Roche Diagnostics, 2017a, 2019).

- **fT3 im Plasma: ECLIA** wird an Elecsys und **cobas e** Immunoassay-Systemen durchgeführt. **Elecsys FT3 III** ist ein immunologischer in-vitro Test, der der quantitativen Bestimmung von freiem Trijodthyronin in Humanserum und -plasma dient. Er basiert auf der Verwendung eines mit Ruthenium-Komplex markierten spezifischen Anti-T3 Antikörper und wird mittels des Kompetitionsprinzips durchgeführt. Die Gesamtdauer beträgt 18 Minuten. Nach Kalibrierung der Ergebnisse ergeben sich die Referenzwerte von 2,0-4,4 pg/ml , welche der 2,5. beziehungsweise 97,5. Perzentile von insgesamt 5366 untersuchten gesunden Probanden entsprechen (Roche Diagnostics, 2018a). Die altersspezifischen Referenzwerte sind in Tabelle 2 aufgelistet. Zur Kalibration des quantitativen Elecsys FT3 III Tests an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen findet **FT3 III CalSet** Verwendung (Roche Diagnostics, 2017b).
- **fT4 im Plasma:** Die Messmethode von fT4 entspricht derer von fT3 im Plasma. Die Durchführung erfolgte mit **Elecsys FT4 III (ECLIA, cobas)**, die Kalibration mittels **FT4 III CalSet** (Roche Diagnostics, 2018b, c). Dadurch ergeben sich die Referenzwerte von 0,93-1,7 ng/dL , welche der 2,5. beziehungsweise 97,5. Perzentile von insgesamt 801 untersuchten gesunden Probanden entsprechen. Die altersspezifischen Referenzwerte sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 1: Altersspezifische Referenzwerte TSH

Maximales Alter	TSH-Bereich in $\mu\text{U/ml}$
6 Tage	0,7-15,2
3 Monate	0,72-11,0
12 Monate	0,73-8,35
6 Jahre	0,7-5,97
11 Jahre	0,6-4,84
20 Jahre	0,51-4,3
	0,27-4,2

Tabelle 2: Altersspezifische Referenzwerte fT3

Maximales Alter	fT3-Bereich in pg/ml
6 Tage	1,7-6,3
3 Monate	2,0-6,0
12 Monate	2,2-5,8
6 Jahre	2,4-5,5
11 Jahre	2,5-5,2
20 Jahre	2,6-5,0
	2,0-4,4

Tabelle 3: Altersspezifische Referenzwerte fT4

Maximales Alter	fT4-Bereich in ng/dl
6 Tage	0,86-2,49
3 Monate	0,89-2,2
12 Monate	0,92-1,99
6 Jahre	0,96-1,77
11 Jahre	0,97-1,67
20 Jahre	0,98-1,63
	0,93-1,7

Schilddrüsen-Antikörper:

Thyreoperoxidase (TPO) ist ein Schlüsselenzym in der Schilddrüsenhormonsynthese. Es befindet sich auf den Mikrosomen von Thyreozyten und wird an derer luminaler Zelloberfläche exprimiert. Die Iodierung von Tyrosinresten des Glykoproteins Thyreoglobulin sowie die anschließende Kopplung von Mono- und Dijodthyrosin zu T3 und T4 gehören zu den essentiellen Funktionen der Thyreoperoxidase. Thyreoglobulin wird von den Thyreozyten gebildet und in den Schilddrüsenfollikeln gespeichert. Es besteht aus langen Ketten mit Thyroxin- und Trijodthyronin-Resten, aus denen bei Stimulation durch TSH Schilddrüsenhormone abgespaltet und freigesetzt werden können. Dieser Schilddrüsenkreislauf wird durch das Hypophysenhormon TSH reguliert. Dazu bindet TSH an den TSH-Rezeptor, der sich an der basolateralen Membran der Thyreozyten befindet. Dieser Rezeptor ist G-Protein-gekoppelt und aktiviert anschließend die T3- und T4-Sekretion (Silbernagl, Despopoulos, 2003).

Eine Assoziation von Schilddrüsen-Antikörpern und Autoimmunthyreopathien ist bereits bekannt. Lughetti et al. zeigten in einer Studie, dass das Vorhandensein von Schilddrüsen-Antikörpern die Entstehung einer Hypothyreose begünstigt (Lughetti et al., 2015).

Daher wurde der Verlauf der verschiedenen Antikörperwerte longitudinal wie folgt erfasst:

- TPO-Antikörper: Thyreoperoxidase-Antikörper in IU/ml, Referenzbereich < 34 IU/l
- Tg-Antikörper: Thyreoglobulin-Antikörper in IU/ml, Referenzbereich < 115 IU/l
- TRAK: TSH-Rezeptor-Antikörper in IU/l, Referenzbereich < 1,22 IU/l

Schilddrüsen-Sonographiebefunde:

Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung wurde mit einem Siemens ACUSON S2000 Ultraschallsystem (18MHz) unter Verwendung eines Linearschallkopfes durchgeführt.

Es wurden folgende Sonographiebefunde retrospektiv erfasst:

- Volumen: Volumen der Schilddrüse jeweils rechter und linker Schilddrüsenlappen in ml, sowie gesamtes Schilddrüsenvolumen in ml, berechnet Länge x Breite x Tiefe x 0,52.
- Echogenität: Echogenität der Schilddrüse wurde kategorisiert in normal, echoarm oder gesteigerte Echogenität.
- Textur: Textur der Schilddrüse wurde kategorisiert in homogen, inhomogen oder knotig.
- Vaskularisation: Vaskularisation der Schilddrüse wurde kategorisiert in normal, gemindert, erhöht oder nicht beschrieben.

Thyroxinbehandlung:

Bei der Thyroxinbehandlung wurde der Beginn der Einnahme festgehalten, dokumentiert als Datum mit Alter des Patienten in Jahren bei Behandlungsbeginn. Dabei wurde jeweils die Dosis in µg/d in Abhängigkeit vom Gewicht und die verabreichte Levothyroxin Form (Tabletten oder Tropfen) miterfasst.

Neugeborenen-Screening und konnatale Hypothyreose:

Die konnatale Hypothyreose wurde in dieser Arbeit definiert als eine Schilddrüsenunterfunktion mit pathologischen TSH-Werten, die innerhalb der ersten vier Lebensmonaten auftritt. Bei dem Neugeborenen-Screening wurde der TSH-Wert dokumentiert und beurteilt, ob dieser Wert pathologisch auffällig war.

3.2 Studienkohorte

Die Datenbank umfasst Schilddrüsendaten von 274 Menschen, 134 männliche und 140 weibliche Patienten, im Alter von 0 bis 51 Jahren mit der gesicherten Diagnose eines Down-Syndroms. Es handelt sich hierbei um alle Patienten mit Trisomie 21, die zwischen 2012 und 2018 in der Down-Syndrom Sprechstunde am Universitätsklinikum des Saarlandes vorstellig wurden.

3.3 Studiendurchführung

Studiendesign:

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse und longitudinale Aktenauswertung. Aufgrund der ausschließlich retrospektiven Erfassung von Routinedaten, ist ein Ethikvotum für diese Studie nicht erforderlich. Trotzdem wurde vor Beginn der Studie ein positives Ethikvotum von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes eingeholt (Kenn-Nr. 171/18).

Datenerhebung:

Für Patienten mit Down-Syndrom gibt es in der endokrinologischen Ambulanz der Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes eine Down-Syndrom Sprechstunde, in der sie sich halbjährlich vorstellen können. Hierbei finden unter anderem routinemäßige Untersuchungen der Schilddrüse mit Blutentnahmen zur Erfassung der Schilddrüsenhormone und –Antikörper statt. Des Weiteren wird bei gegebener Indikation eine Ultraschalluntersuchung des Schilddrüsengewebes durchgeführt.

Anhand einer Liste aller Patienten der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes mit dem Diagnoseschlüssel Q90.-, der nach ICD-10 GM für die Diagnose Down-Syndrom steht, wurde eine anonymisierte Patientenliste erstellt. Diese Patientenliste umfasst 274 Patienten. Als Einschlusskriterium wurde demzufolge die Diagnose Down-Syndrom festgelegt. Ausschlusskriterien wurden keine definiert.

Anschließend wurden die Daten dieser Patienten mittels Auswertung der digitalisierten Patientenakten, welche im Klinikinformationssystem SAP vorlagen, retrospektiv longitudinal erfasst. Hierbei wurden einmalige Krankenhausaufenthalte ebenso notiert, wie über mehrere Jahre verlaufende Patientenvorstellungen. Der Fokus der Datenerhebung lag auf der Dokumentation aller Schilddrüsendaten, die Rückschlüsse auf eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse erlauben. Es wurden auch angeborene Herzfehler, Medikamente und autoimmune Erkrankungen wie Zöliakie miterfasst, um eventuelle Zusammenhänge zu Autoimmunthyreopathien zu erkennen.

Datenauswertung:

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank zusammengefasst. Die Erstellung dieser Datenbank erfolgte mit Microsoft-Excel 2016. Die Datenanalyse wurde mit der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics 24) durchgeführt. Die vorliegende Dissertation wurde mit Microsoft Word erstellt.

Material und Methoden

Die anonymisierten Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert, die nach vollständiger Erhebung eine Datenbank von über 2900 Zeilen umfasste. Die darin enthaltenen Rohdaten wurden anschließend in die Statistik-Software SPSS konvertiert. Anhand des Geburtsdatums, Geschlechts und der weiteren Schilddrüsenparameter wurde kontrolliert, dass eine fehlerfreie Übertragung der Daten erfolgte und die Richtigkeit der Ergebnisse gewährleistet war.

Vorbereitung der Datenbank:

Zum Zeitpunkt der Analyse umfasste die Datenbank 2914 Schilddrüsendaten von insgesamt 274 Patienten mit Down-Syndrom. Nachdem die Daten in die Statistik-Software SPSS überführt wurden, erfolgte je nach Fragestellung eine Datenbankumstellung, sodass gewährleistet wurde, dass jeder Patient für die Analyse nur einmal aufgeführt und mit einberechnet wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Hypothyreose allgemein

Das Patientenkollektiv umfasst 274 Menschen mit Down-Syndrom. In der Studie konnte bei 127 Patienten (46,3%) eine Schilddrüsenfunktionsstörung nachgewiesen werden. Dementsprechend zeigte sich bei 147 Patienten (53,7%) der untersuchten Kinder und Jugendlichen kein Anhaltspunkt für eine Schilddrüsendysfunktion (Abbildung 2). Aus den Daten geht außerdem hervor, dass 34 der 127 Patienten (26,8%) eine angeborene Hypothyreose haben, und bei 93 Patienten (73,2%) eine erworbene Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt. Die Geschlechterverteilung zeigt keine Prädominanz für Frauen oder Männer. Insgesamt sind 60 Frauen (47,2%) und 67 Männer (52,8%) von einer Schilddrüsendysfunktion betroffen. Zusätzlich konnte bei 8 Patienten eine Hyperthyreose diagnostiziert werden, wobei das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 4:4 lag.

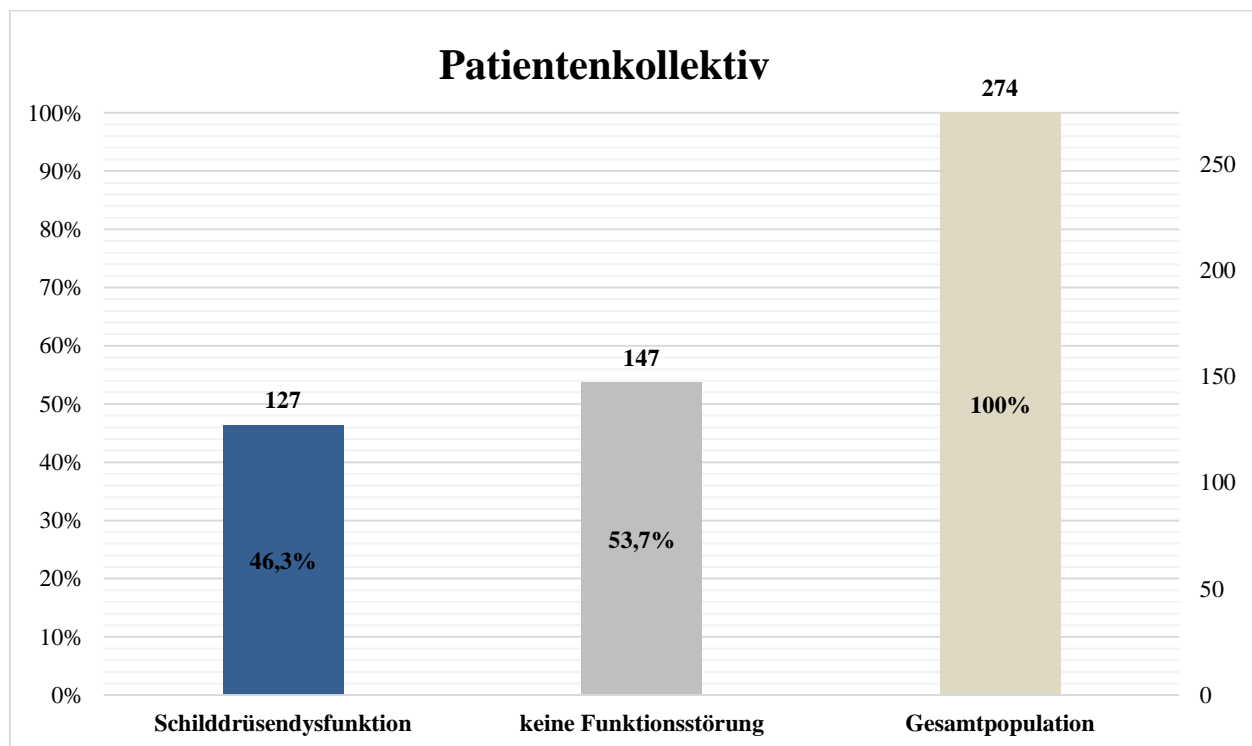


Abbildung 2: Patientenkollektiv mit Prävalenz zur Schilddrüsenfunktionsstörung

Das mittlere Eintrittsalter der Schilddrüsenfunktionsstörung wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens ermittelt. Die Zielgröße dieser Analyse war die Zeit von Geburt bis zum Eintritt des Ereignisses „Hypothyreose“.

Zur übersichtlicheren grafischen Veranschaulichung wurde aus der Kaplan-Meier-Kurve eine Eins-minus-Überlebensfunktion erstellt (Abbildung 3). Diese Funktion wurde basierend auf den Daten der 127 Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion berechnet. Die zensierten Fälle wurden hierbei

Ergebnisse

eliminiert. Der Mittelwert liegt bei 71,8 Monaten (entsprechend 6,0 Jahren). Die Abbildung veranschaulicht eine mediane Eintrittszeit von 25,4 Monaten (2,1 Jahren). Zu diesem Zeitpunkt wurde bei der Hälfte der Patienten die Diagnose einer Hypothyreose gestellt. Der Grad der Steigung lässt Rückschlüsse auf die Eintrittshäufigkeit zu, wobei zu Beginn der Funktion ein starker Anstieg zu erkennen ist. Es ist ersichtlich, dass es sich bei circa einem Viertel der festgestellten Hypothyreosen um eine angeborene Erkrankung handelt.

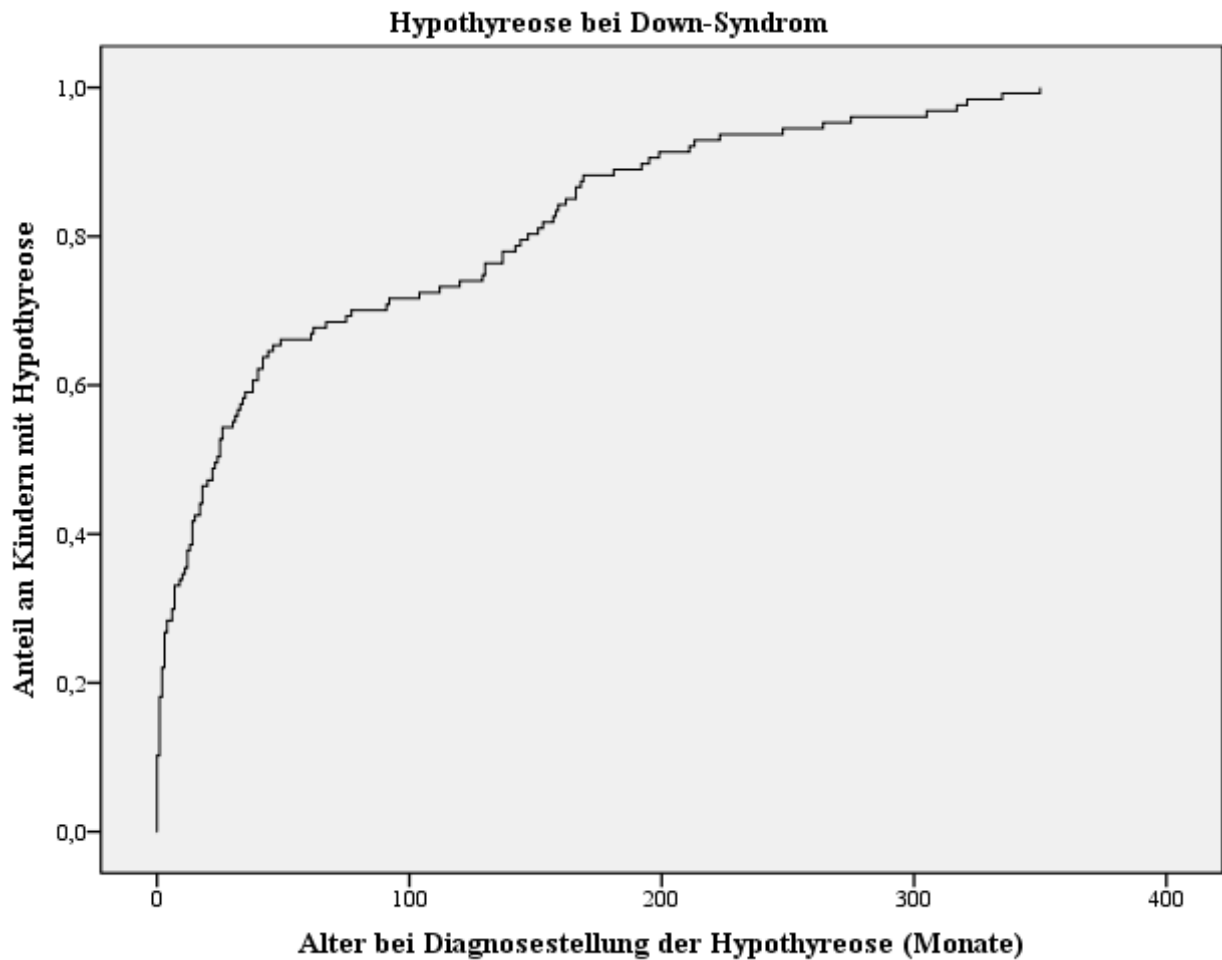


Abbildung 3: Alter bei Diagnosestellung der Hypothyreose (Monate)

Um den Beginn der Hypothyreose noch detaillierter zu erfassen, wurde der Eintrittspunkt der Hypothyreose zusätzlich in Altersklassen gegliedert. Die Gruppen gehen aus Abbildung 4 hervor.

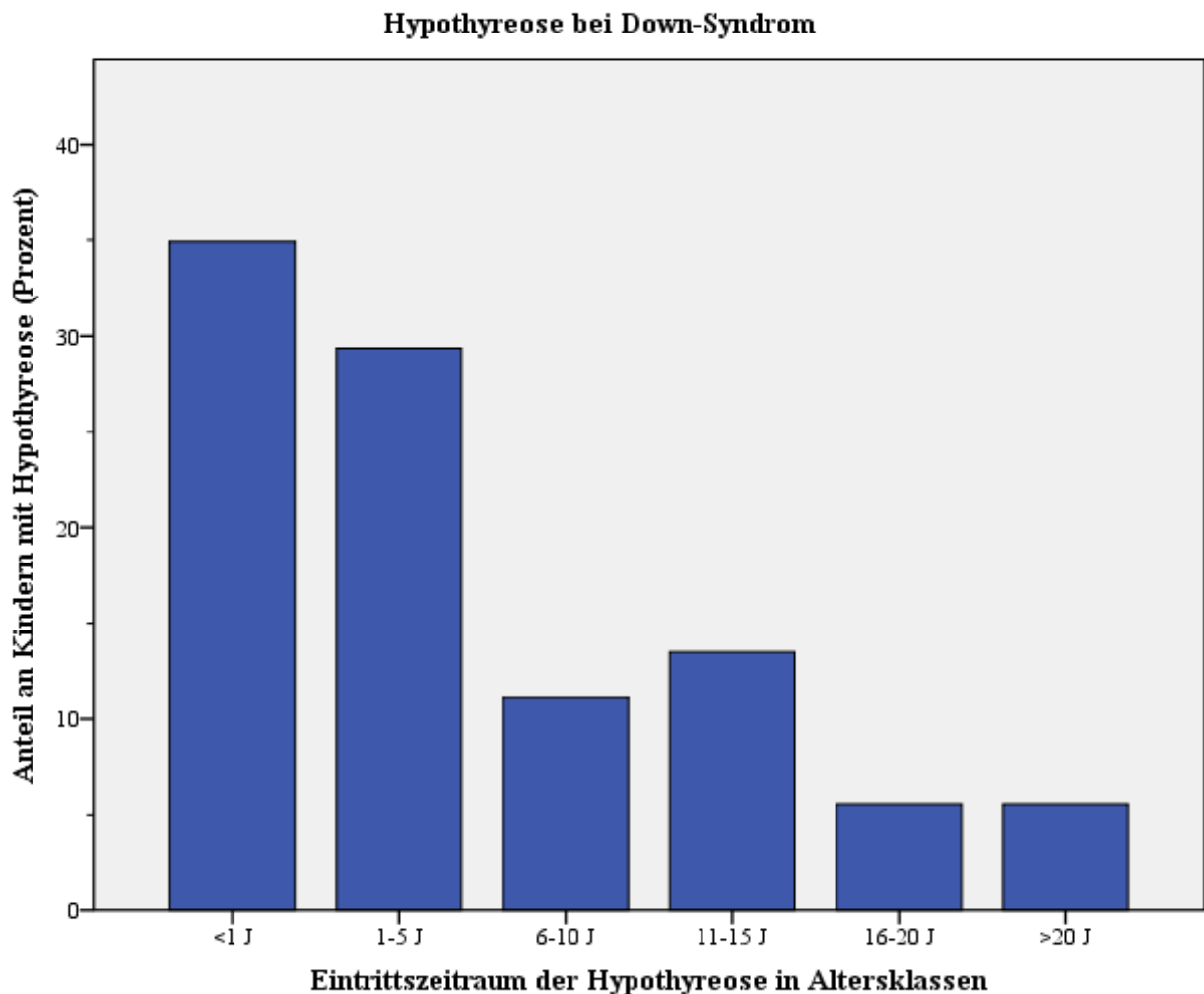


Abbildung 4: Eintrittszeitraum der Hypothyreose in Altersklassen

Zur Abgrenzung einer frühen Manifestation der Hypothyreose wurde eine Gruppe für die unter einjährigen Kinder gebildet. Danach folgen vier Gruppen mit jeweils fünf Jahren Abstand und zuletzt eine Gruppe für die über Zwanzigjährigen. Bei Betrachtung der einzelnen Altersklassen sind insbesondere zwei Spitzen ersichtlich. Zum einen liegt mit circa 35% der Anteil der Neugeborenen und Säuglinge vorne. Zum anderen ist ein zweiter Peak bei Kindern und Jugendlichen zwischen dem 11. bis 15. Lebensjahr mit Eintritt in die Pubertät auffällig. Kumulativ betrachtet nimmt der Anteil der Kinder mit Schilddrüsendiffunktionen mit steigendem Lebensalter zu.

Da circa zwei Drittel aller Fälle einer Hypothyreose in den ersten fünf Lebensjahren diagnostiziert wurden und dies den beiden ersten Balken von Abbildung 4 entspricht, wurden diese Zeiträume nochmals differenzierter untersucht. Abbildung 5 bietet hierzu eine Detailansicht mit Vergrößerung der genannten Zeitabschnitte. Der Fokus liegt auf den ersten fünf Lebensjahren, wobei sich insbesondere die nähere Betrachtung der ersten Lebensmonate interessant gestaltet. Um eine fokussierte Darstellung der ersten Lebensmonate im Vergleich zu den sich anschließenden Lebensjahren zu ermöglichen, mussten die zeitlichen Abstände der x-Achse unterschiedlich groß

Ergebnisse

gewählt werden. Die Gruppe der unter Einjährigen wurde aufgeteilt in jeweils vier gleich große Gruppen mit dreimonatigem Abstand. Die zweite Kategorie der Ein- bis Fünfjährigen gliedert sich in Abbildung 5 in vier Gruppen, bei denen als Betrachtungszeitraum ein Jahr festgelegt wurde. Die letzten vier Balken der Abbildung 5 wurden von Abbildung 4 übernommen.

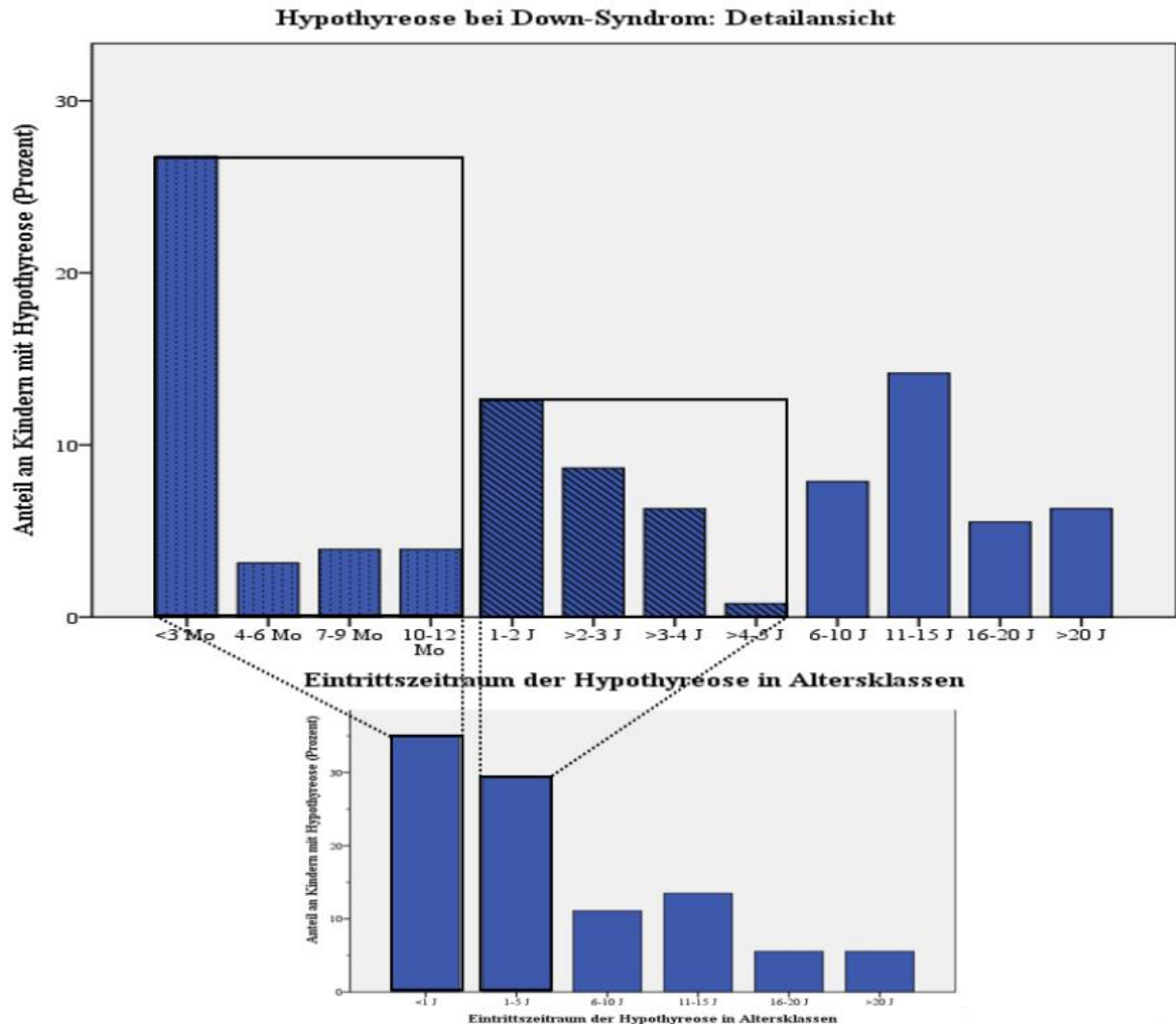


Abbildung 5: Detailansicht: Eintrittszeitpunkt der Hypothyreose in Altersklassen

Die Lupenansicht veranschaulicht den sehr hohen Anteil an Kindern mit angeborener Hypothyreose. Circa ein Viertel (26,8%) aller Diagnosen wurden in den ersten drei Lebensmonaten gestellt. Auch in den folgenden Lebensmonaten wurden immer wieder neue Fälle einer Hypothyreose diagnostiziert. Während der Säuglingsperiode (hier ab dem vierten Lebensmonat bis zum vollendeten ersten Lebensjahr), wurden circa 10% der Hypothyreosen diagnostiziert, die mit dem Neugeborenen-Screening nicht erfasst werden konnte. Im ersten Lebensjahr ist dementsprechend die Vulnerabilität zur Entwicklung einer Dysfunktion der Schilddrüsenhormonachse am höchsten. Im zweiten Block der Detailansicht liegt das Augenmerk auf den Kindern zwischen ein bis fünf Jahren. Erkennbar ist ein linearer Abfall der Häufigkeitswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Lebensalter. Im Alter von ein bis

Ergebnisse

zwei Jahren liegt der Anteil bei 12,6%, bei den über Zwei- bis Dreijährigen bei 8,7%. Es folgt die Gruppe der Kinder zwischen drei bis vier Jahren mit 6,3% und schließlich die über Vier- bis Fünfjährigen mit 0,79%.

Ein Diagnosekriterium für die Hypothyreose sind erhöhte TSH-Werte. Daher wurden die zum Diagnosezeitpunkt bei den Kindern und Jugendlichen festgestellten TSH-Werte analysiert (Abbildung 6).

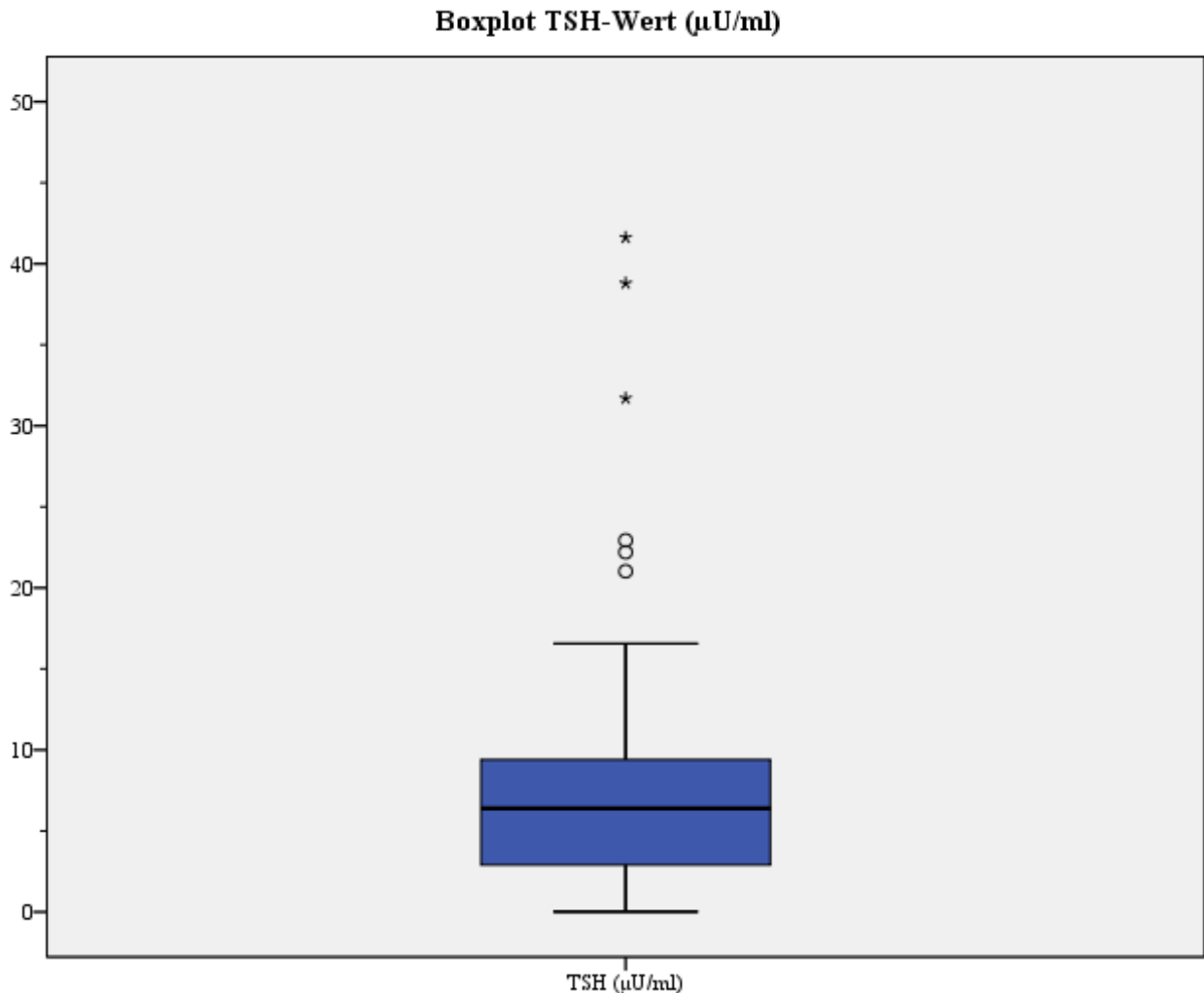


Abbildung 6: Boxplot TSH-Werte

Bei 74 der 127 Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion war dieser TSH-Wert dokumentiert. Der errechnete Mittelwert beläuft sich auf $7,5 \mu\text{U/ml}$, der Median auf $6,2 \mu\text{U/ml}$, das Maximum liegt bei $41,6 \mu\text{U/ml}$. In dem Boxplot sind einige Ausreißer nach oben ersichtlich. Trotzdem spiegelt der Mittelwert nur einen leicht erhöhten Wert wieder und stützt dadurch die These, dass bei vielen Patienten eine Hyperthyreotropinämie vorliegt.

Die Anzahl der dokumentierten Hyperthyreotropinämien beläuft sich auf 27 Patienten (21,3%). Davon erhalten zwei Drittel ($n=18$) eine Therapie. Die Prävalenz für eine Hyperthyreotropinämie ohne


Ergebnisse

autoimmune Komponente (n=24) ist deutlich höher als für eine mit Nachweis einer Autoimmunität (n=3). Demzufolge lagen bei drei Patienten mit Hyperthyreotropinämie zusätzlich TPO-Antikörper vor. Diese Subgruppe zeigte außerdem einen früheren Beginn mit einem Durchschnittsalter von 3,2 Jahren. Bei der Subgruppe der nicht-autoimmunen Hyperthyreotropinämien beläuft sich das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung auf 5,3 Jahren. Zusätzliche autoimmun getriggerte Erkrankungen wie beispielsweise eine Zöliakie zeigten sich in der Subgruppe mit positivem Antikörpernachweis nicht. Die Beobachtung der Entwicklung der Hyperthyreotropinämie zeigte bei keinem Patienten eine endgültige Remission der Schilddrüsenfunktionsstörung. Es lag folglich bis zum Beobachtungsende bei jedem der 27 Patienten eine persistierende Form der Hyperthyreotropinämie vor, eine transiente Form wurde bei keinem Patienten dokumentiert.

Insgesamt wurde zu Beginn der Diagnosestellung einer Hypothyreose bei 107 Patienten (84,3%) eine Behandlung begonnen. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, stieg diese Zahl im Verlauf auf 124 Patienten (97,6%) an.

Tabelle 4: Thyroxin-Behandlung

		Hypothyreose	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Thyroxin Behandlung	nein	20	15,7%
	ja	107	84,3%
Thyroxin Behandlung im Verlauf	nein	3	2,4%
	ja	124	97,6%



Bezüglich der Bevorzugung einer bestimmten Präparat-Form (Tabletten vs. Tropfen), zeichnete sich keine Präferenz ab. Tabletten wurden von 52,1% eingenommen, wohingegen sich 47,9% für Tropfen entschieden.

Die Dosierung von Levothyroxin wurde abhängig vom Körpergewicht und Alter der Patienten betrachtet. Tabelle 5 zeigt hierzu einen Überblick. Es wurden Altersklassen definiert und die Levothyroxin Dosis in $\mu\text{g}/\text{d}$ sowie in Relation zum Körpergewicht anhand der Bestimmung von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der verabreichten Dosis erfasst. Ersichtlich ist ein Abfall der durchschnittlichen, körperrgewichtsadaptierten Levothyroxin Dosis mit zunehmendem Alter. Bei den Null- bis Zweijährigen liegt der Mittelwert der verabreichten Levothyroxin Dosis bei $5,65 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, wohingegen er bei den über Achtzehnjährigen auf $1,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$

Ergebnisse

gesunken ist. Im Umkehrschluss ergibt sich die Zunahme der durchschnittlich verabreichten Levothyroxin Dosis in $\mu\text{g}/\text{d}$ mit steigendem Alter. Die durchschnittliche Dosierung der Null- bis Zweijährigen liegt bei $28,9 \mu\text{g}/\text{d}$, die der über Achtzehnjährigen dagegen bei $76,4 \mu\text{g}/\text{d}$. Die Ergebnisse zeigen eine erhöhte Spannweite und Standardabweichung, sodass die Aussagekraft vermindert ist.

Tabelle 5: Levothyroxin Dosierung

Alter	Levothyroxin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)				Levothyroxin Dosis ($\mu\text{g}/\text{d}$)			
	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung	Mittelwert	Maximum	Minimum	Standardabweichung
0-2 J	5,65	17,79	0,75	3,77	28,9	50,0	5,0	12,0
2-5 J	2,70	4,50	1,04	1,02	30,4	50,0	12,5	11,2
5-10 J	1,47	2,12	1,04	0,57	41,7	75,0	25,0	28,9
10-18 J	1,70	2,84	0,85	0,62	71,9	125,0	25,0	23,9
>18 J	1,40	2,05	0,91	0,47	76,4	125,0	50,0	32,1

Von 98 Patienten lagen Daten zum Behandlungsbeginn vor. Zur besseren Übersicht wird in Abbildung 7 der Behandlungsbeginn nach Altersklassen gegliedert dargestellt. Es zeigt sich eine hohe Anzahl speziell im Neugeborenen- und Säuglingsalter, was sich auch mit dem Manifestationshöhepunkt der Hypothyreose aus Abbildung 4 beziehungsweise Abbildung 5 deckt. Der Start von 43,9% der Therapien liegt innerhalb des ersten Lebensjahres. Die Mehrheit der Kinder (69,4%) werden bei bestehender Diagnose bis zu ihrem 5. Lebensjahr auf eine Therapie eingestellt. Ein weiterer Peak liegt im Pubertätsalter bei den Zehn- bis Zwanzigjährigen. Nur selten (4,1%) wird eine Therapie erst im jungen Erwachsenenalter (über 20 Jahre) begonnen, da in diesem Lebensalter auch insgesamt eine geringere Anzahl an Neudiagnosen zu verzeichnen ist.

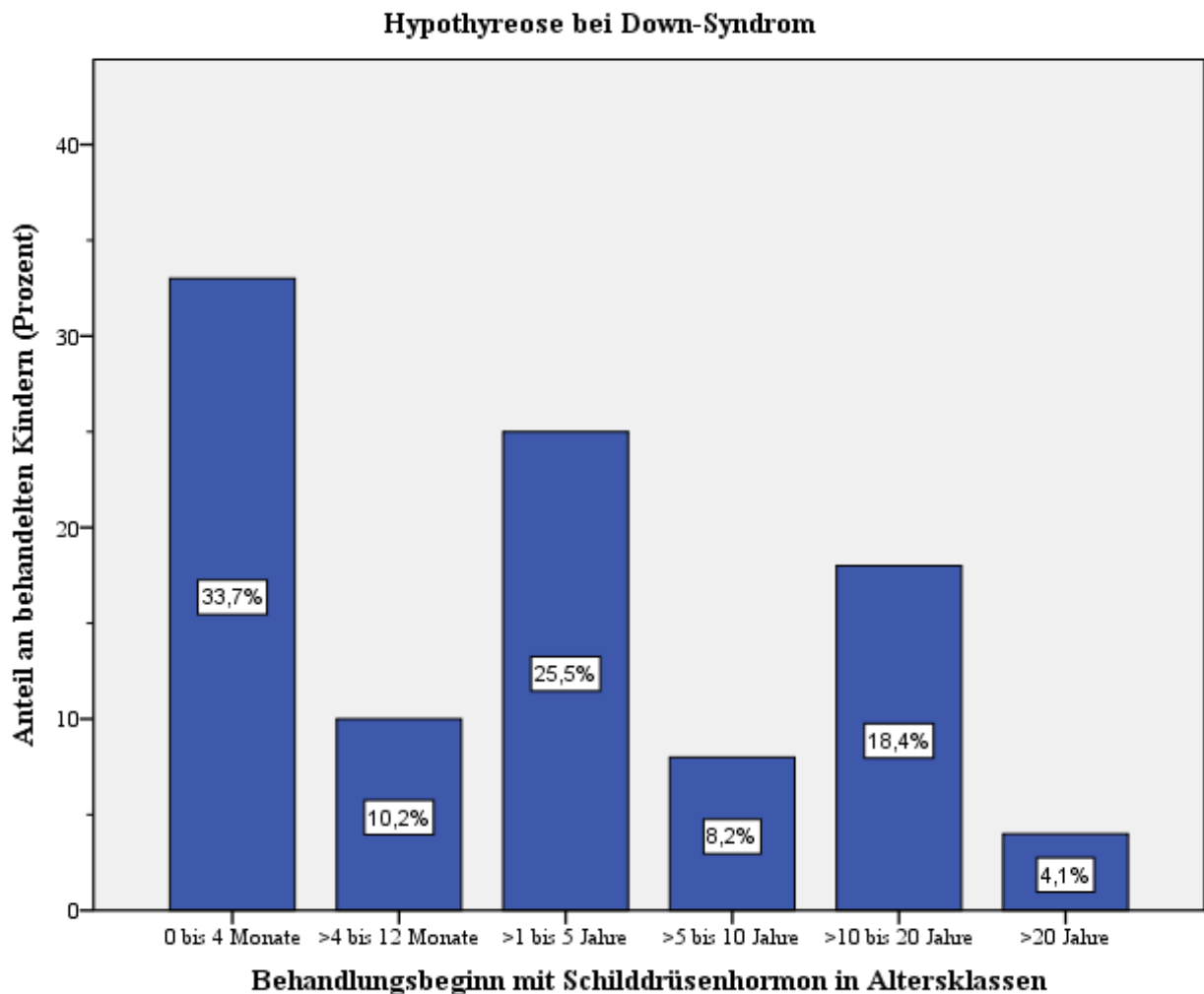


Abbildung 7: Behandlungsbeginn in Altersklassen

Eine sonographische Kontrolle der Schilddrüse wurde bei 64 Patienten durchgeführt. Das Gewebe wurde hinsichtlich der vier Qualitäten Echogenität, Textur, Vaskularisation und Volumen beurteilt. Pathologische Sonographiebefunde fielen bei 18 Patienten (28,1%) auf. Die Echogenität war bei der Hälfte dieser Patienten (n= 9) verringert, drei Patienten zeigten eine gesteigerte Echogenität im Ultraschall, bei zwei Patienten war sie unauffällig und bei den restlichen vier Patienten wurde sie nicht beurteilt. Von den 18 Patienten mit pathologischem Befund, wurde die Kategorie Textur bei zwei Patienten nicht beurteilt. Bei 15 Patienten (83,3%) zeigte sich ein inhomogenes Bild der Schilddrüse, ein Patient hatte eine knotige Gewebestruktur. Eine Beurteilung der Vaskularisation wurde bei acht dieser Patienten nicht durchgeführt, von den restlichen 10 Patienten war sie bei sieben Patienten erhöht, bei einem Patienten vermindert und bei zwei Patienten als normal eingestuft worden. Von diesen 18 Patienten mit pathologischen Sonographiebefunden der Schilddrüse, konnte letztlich bei 13 Patienten eine Schilddrüsenfunktionsstörung nachgewiesen werden. Bei acht Patienten wurde eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert, bei vier Patienten ein Morbus Basedow. Bei einem Patienten wurde eine Hyperthyreose festgestellt, aufgrund fehlender Antikörperangaben war eine genauere Zuordnung nicht möglich. Bei auffälligem Sonographie-Befund wurde vom Arzt eine Thyroxin-

Behandlung bei allen Patienten mit diagnostizierter Schilddrüsenerkrankung verordnet. Nur circa die Hälfte der Patienten erschien zu einem Ultraschall-Kontrolltermin. Von diesen insgesamt sieben Patienten war die Ultraschalluntersuchung bei sechs Patienten weiterhin pathologisch, bei einem Patienten bildeten sich die anfänglichen Auffälligkeiten unter Therapie zurück und es konnte ein unauffälliger Normalbefund festgestellt werden. Bei Betrachtung des Schilddrüsenvolumens fiel ein normwertiger Mittelwert für das Gesamtvolumen auf. Mit einem mittleren Wert von 8,49 ml für beide Schilddrüsenlappen liegt das Schilddrüsenvolumen im Referenzbereich der mittleren Normwerte für das Gesamtvolumen (Liesenkotter et al., 1997). Das Schilddrüsenvolumen wurde allerdings insgesamt nur bei 16 Patienten bestimmt.

4.2 Angeborene Hypothyreose

In der Studie wurde zwischen angeborener und erworbener Hypothyreose differenziert und die jeweiligen Prozentanteile bestimmt. In der Mehrheit der Fälle wird die konnatale Hypothyreose durch ein auffälliges Neugeborenen-Screening nachgewiesen.

Von allen eingeschlossenen Patienten wurde bei insgesamt 34 Neugeborenen (12,4% der Studienkohorte) eine konnatale Hypothyreose festgestellt. Jeder vierte Patient mit diagnostizierter Schilddrüsenfunktionsstörung leidet demnach an einer angeborenen Hypothyreose. Dies entspricht einem Prozentanteil von 26,8% der 127 Kinder mit Schilddrüsendysfunktion. Bei Blick auf die Geschlechterverteilung, fällt eine leichte Prädisposition für das männliche Geschlecht auf. 61,8% aller betroffener Neugeborenen sind männlich, wohingegen nur 38,2% der Betroffenen Mädchen sind.

Die Ergebnisse des Neugeborenen-Screenings waren bei 23 Patienten (67,6%) bekannt, bei den restlichen 11 Patienten (32,4%) lagen keine Daten vor. 16 Patienten davon (69,6%) zeigten ein pathologisches Ergebnis, wie Abbildung 8 zu entnehmen ist.

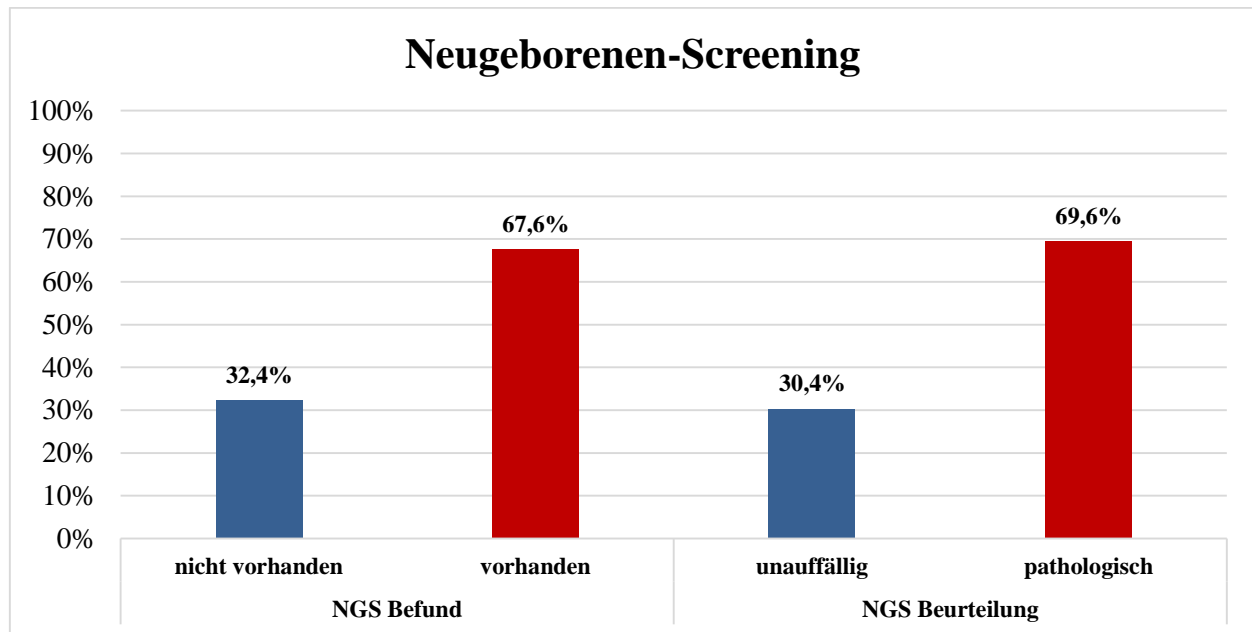


Abbildung 8: Neugeborenen-Screening

Zur Beurteilung einer möglichen konnatalen Hypothyreose, werden bestimmte Schilddrüsenparameter zur Diagnosestellung herangezogen. Hierbei ist die Höhe des TSH-Wertes von besonderer Relevanz, aber auch der fT4 Wert stellt eine wichtige Größe dar. In dieser Studie lag der TSH-Mittelwert des Neugeborenen-Screenings bei 18,0 $\mu\text{U/ml}$, mit einem Maximum von 41,6 $\mu\text{U/ml}$ und einem Minimum von 7,4 $\mu\text{U/ml}$. Als Mittelwert für fT4 ergab sich ein Wert von 1,6 ng/dl. Die Daten sind in ihrer Aussagekraft etwas gemindert, da nur von zwölf Patienten der NGS TSH-Wert vorlag und nur von 21 Patienten der fT4-Wert. Der Zugriff auf weitere Werte war aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. Die Schilddrüsenanlage kann außerdem mittels einer Ultraschalluntersuchung genauer beurteilt werden. Eine Sonographie der Schilddrüse wurde nur bei drei der Patienten mit angeborener Hypothyreose durchgeführt, wobei sich keine Auffälligkeiten zeigten.

Im Anschluss an ihre Diagnose wurde bei 82,4% der Patienten eine Therapie mit Levothyroxin eingeleitet. Davon erhielten 91,3% den Wirkstoff in Tropfenform, da dies feiner dosiert werden kann. Im Mittel wurde mit einer Dosis von 28,7 $\mu\text{g/d}$ begonnen. Am Folgetermin wurde eine Kontrolle des TSH-Wertes durchgeführt. Dabei zeigte sich ein deutlicher Rückgang der zu Beginn erhöhten TSH-Werte um durchschnittlich 12,4 $\mu\text{U/ml}$ unter Therapie. Diese Entwicklung ist in der Abbildung 9 anhand der roten Trendlinie erkennbar. Der Kontrolltermin wurde von 22 Patienten wahrgenommen. Der Mittelwert von TSH lag nun bei 5,6 $\mu\text{U/ml}$, und damit im altersentsprechenden Normbereich.

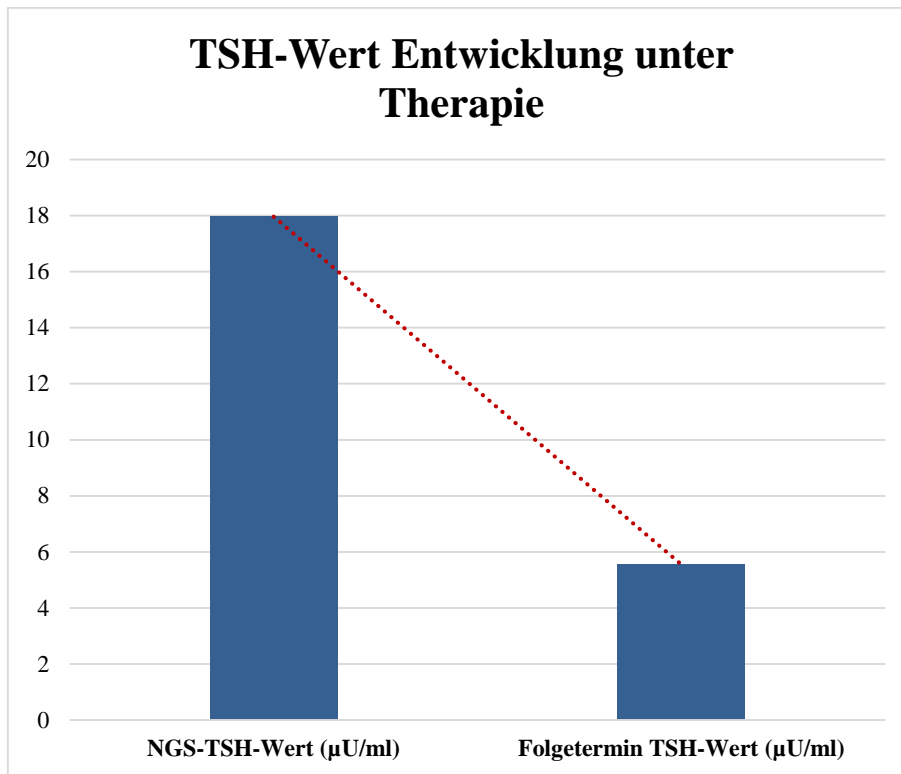


Abbildung 9: Entwicklung des TSH-Wertes unter Therapie

Das Bestehen einer autoimmunen Genese der konnatalen Schilddrüsenunterfunktion, wurde anhand der Antikörper-Titer überprüft. Insgesamt konnten nur bei einem Patienten Antikörper nachgewiesen werden, die allerdings mit einem Wert von 4,0 µU/ml für TPO-Antikörper in einem unauffälligen Bereich lagen.

Bei einer angeborenen Hypothyreose sind potentiell zwei Verläufe möglich. Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde dafür bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung in der Down-Syndrom Ambulanz verfolgt. Bei keinem Patienten wurde eine transiente Form der konnatalen Hypothyreose festgestellt. Alle Patienten zeigten bis zu ihrer zuletzt dokumentierten Wiedervorstellung eine persistierende Form der konnatalen Hypothyreose.

4.3 Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

4.3.1 Antikörper

Zur Beurteilung einer autoimmunen Genese der Schilddrüsendysfunktion wurden die Auto-Antikörper bestimmt. Bei 36 Patienten lagen hierzu Daten vor. Insbesondere die TPO-Antikörper spielen hierbei als wichtigster Marker eine entscheidende Rolle. Ab einem Wert über 34 IU/ml werden die Antikörper als auffällig gewertet. Diese Grenze wurde von 24 Betroffenen überschritten, wovon 10 Patienten (41,7%) und 14 Patientinnen (58,3%) betroffen sind. Der durchschnittliche Wert lag bei 575,8 IU/ml mit einem Median von 100,5 IU/ml. Der maximale Wert betrug 4825,0 IU/ml und erreichte somit eine

Ergebnisse

auffällig erhöhte Ausprägung. Das durchschnittliche Alter, in dem die Antikörper bestimmt wurden, lag bei 10,7 Jahren.

Bei dem Vergleich der TPO-Antikörper-Mittelwerte zeigte sich ein zunehmender Mittelwert mit ansteigendem Lebensalter. Dieser Zusammenhang wurde in Abbildung 10 veranschaulicht. Hieraus geht hervor, dass der TPO-Antikörper-Mittelwert im Säuglingsalter noch in einem unauffälligen Bereich von 14,5 IU/ml lag. Bei den Ein- bis Fünfjährigen erreichte der Mittelwert der untersuchten Population bereits einen Wert von 187,1 IU/ml. Bis zum Eintritt in das Pubertätsalter stiegen diese Mittelwerte kontinuierlich an. Der extrem hohe Mittelwert von 3448,8 IU/ml kann als Ausdruck einer erhöhten Autoimmunität im Rahmen der Pubertät in der Altersklasse der Sechzehn- bis Zwanzigjährigen betrachtet werden.

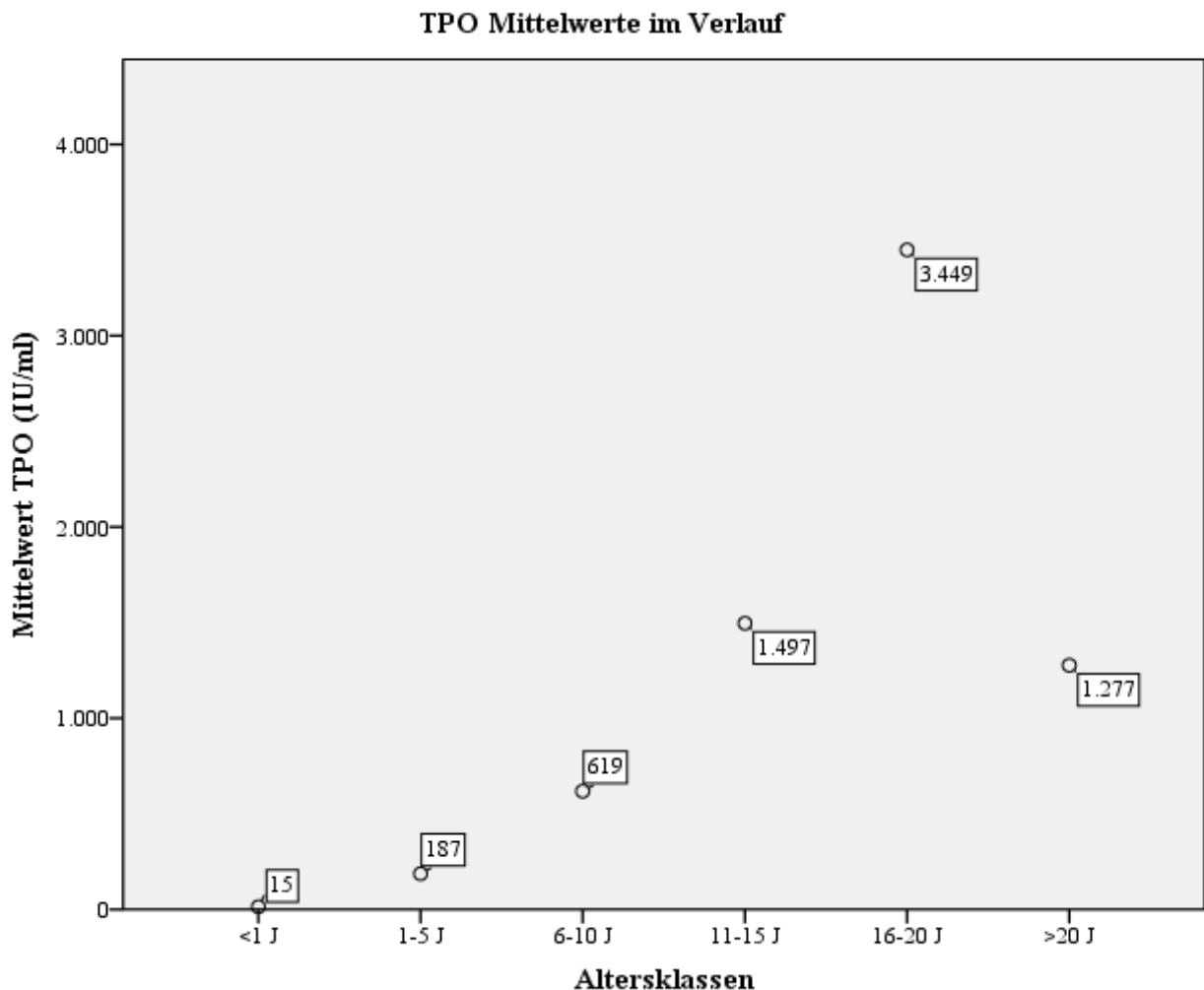


Abbildung 10: TPO-Antikörper-Mittelwerte in Abhängigkeit der Altersklassen

Wenngleich die TPO-Antikörper nur bei einem geringen Anteil insgesamt nachweisbar sind, steigt die Anzahl TPO-positiver Kinder mit zunehmendem Alter an. Abbildung 11 stellt diese Abhängigkeit dar. Zu Beginn der Beobachtungsreihe konnten nur bei einem sehr geringen Prozentsatz TPO-Antikörper nachgewiesen werden. Dieser Anteil stieg kontinuierlich an, bis er circa 13% der über

Ergebnisse

Zwanzigjährigen erfasste. Es wurde demzufolge kein Rückgang der Antikörper erzielt, sondern insgesamt eine Zunahme ersichtlich.

Dieser offensichtliche Zusammenhang zwischen Kindesalter und der Entwicklung der Antikörper wurde abschließend auf seine Signifikanz überprüft. Es erwies sich eine positive Korrelation nach Spearman. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,347 konnte ein schwacher Zusammenhang nachgewiesen werden. Das Ergebnis ist auf dem 5% Niveau ($p < 0,05$) als signifikant anzuerkennen. Diese Erkenntnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass mit steigendem Alter höhere TPO-Antikörper-Werte zu erwarten sind.

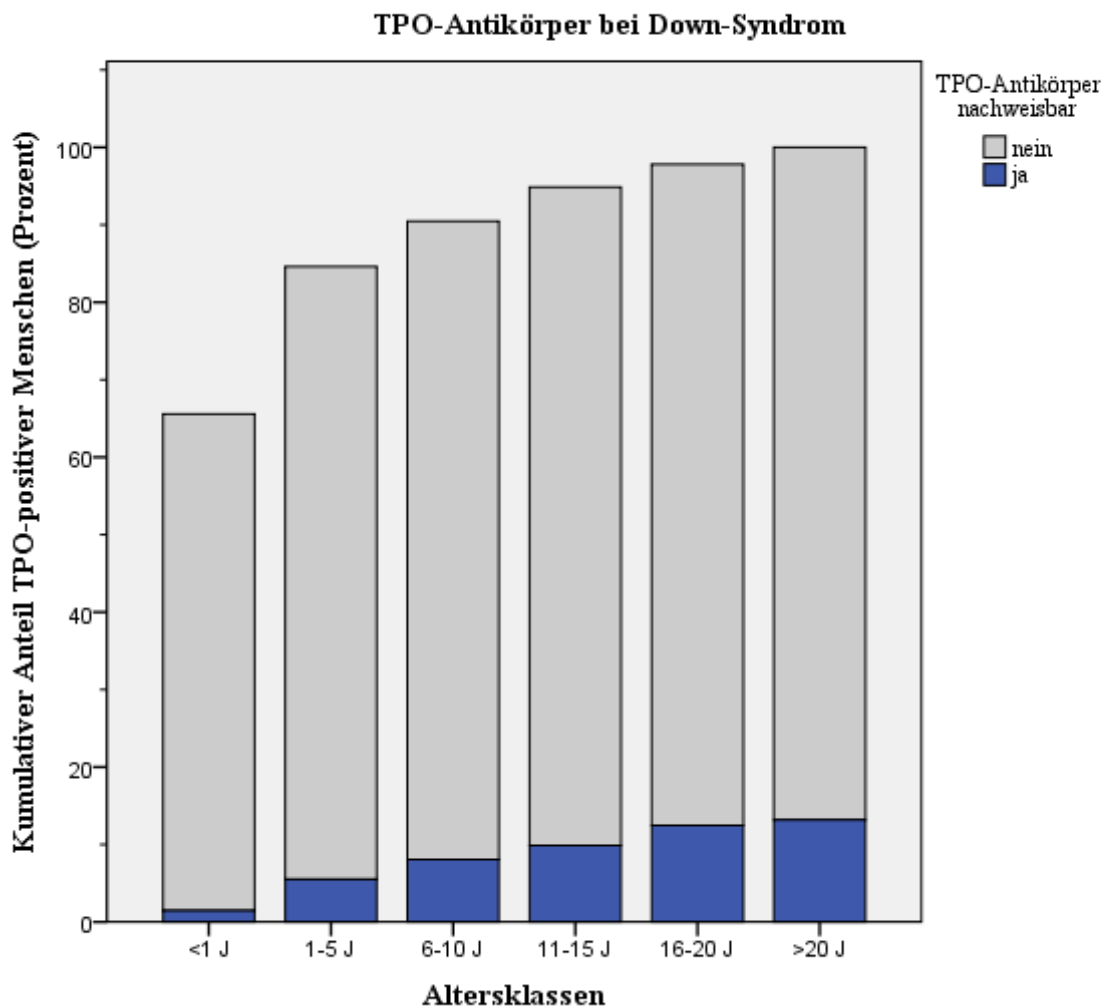


Abbildung 11: TPO-Antikörper Nachweis (kumulative Prozente) in Abhängigkeit von den Altersklassen

In Abbildung 12 wurde zusätzlich noch der erste Zeitpunkt bestimmt, zu dem ein auffälliger TPO-Antikörper-Titer in Abhängigkeit von verschiedenen Altersklassen dokumentiert wurde. Bei differenzierter Betrachtung fällt auf, dass circa ein Drittel aller TPO-positiver Kinder im Alter von ein bis fünf Jahren einen auffälligen Wert erreichten. Der erhöhte Anteil im Säuglingsalter könnte auf die mütterliche Leihimmunität zurück zu führen sein. Zwei weitere Peaks lagen in den Altersstufen der Sechs- bis Zehnjährigen sowie Sechzehn- bis Zwanzigjährigen.

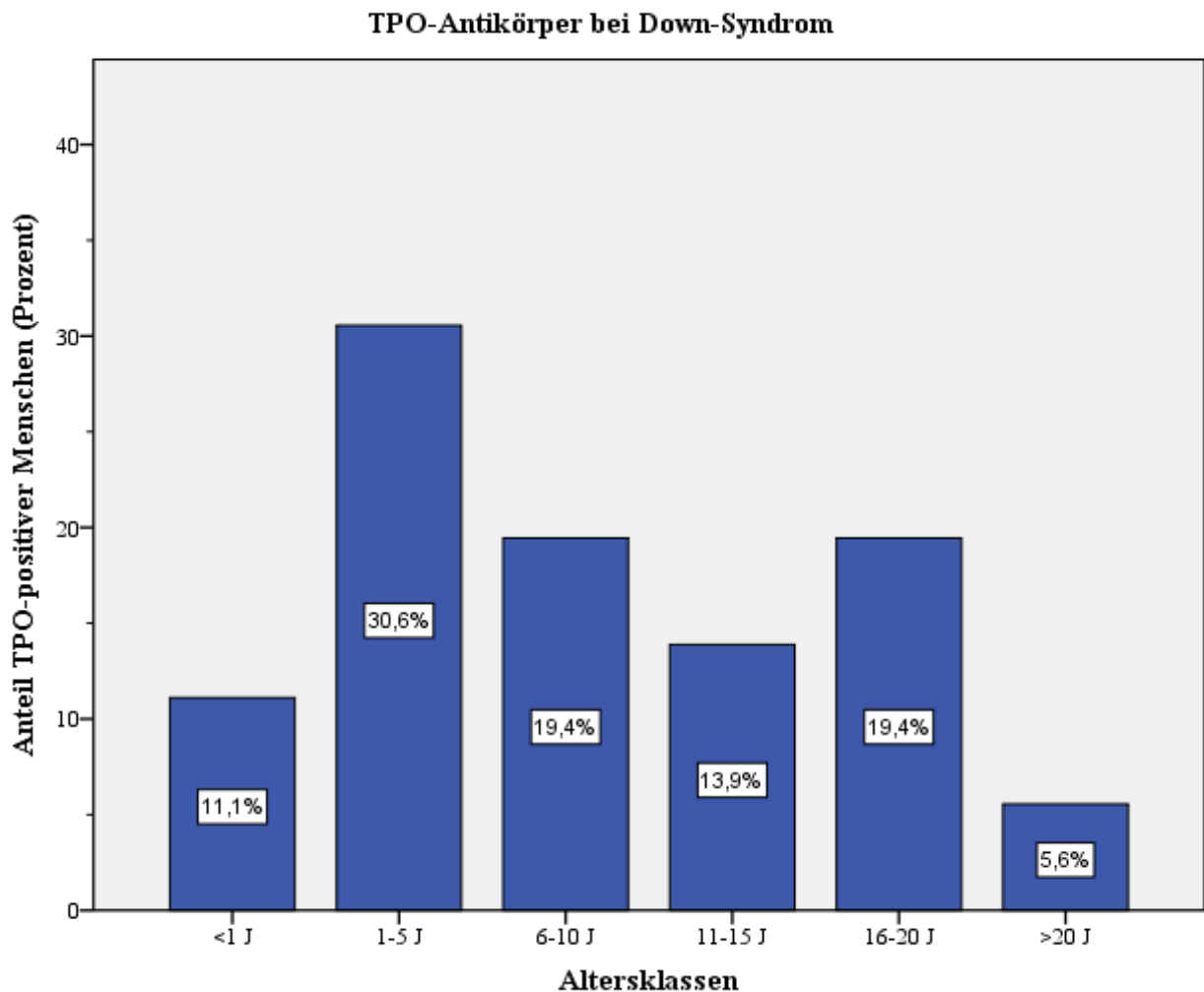


Abbildung 12: Pathologische TPO-Antikörper-Werte in Abhängigkeit von den Altersklassen

Entscheidend für die spätere Beurteilung des Verlaufs der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen ist die Einleitung von Therapiemaßnahmen, weshalb eine Auswertung der durchgeführten therapeutischen Schritte erfolgte. Von den 24 Patienten mit autoimmuner Schilddrüsenerkrankung erhielten 20 Patienten eine Therapie (83,3%), davon hatten sechzehn Patienten eine diagnostizierte Hypothyreose. Bei einem Viertel dieser Patienten wurde ein eindeutiger Rückgang der TPO-Antikörper-Titer unter Therapie erzielt. Zwei Patienten konnten trotz Therapiemaßnahmen nicht eingestellt werden. Bei den restlichen 13 Patienten lagen keine Daten bezüglich des therapeutischen Vorgehens vor.

4.3.2 Hashimoto Thyreoiditis vs. Morbus Basedow

Von allen 127 Patienten mit Schilddrüsenerkrankung erwiesen sich letztlich 24 Fälle mit autoimmuner Komponente. Hiervon konnte bei sechzehn Patienten eine Hashimoto-Thyreoiditis festgestellt werden und bei den restlichen acht Patienten ein Morbus Basedow. Zwei Patientenfälle sind besonders hervorzuheben, da hier eine Transformation stattgefunden hatte. Bei einem der beiden Patienten wurde im Alter von 20,6 Jahren die Diagnose eines Morbus Basedows gestellt. Hier erfolgte

der Versuch einer medikamentösen Einstellung, wobei die Behandlung im Alter von 24,9 Jahren pausiert wurde. Mit 26,8 Jahren und dementsprechend einer Latenz von 6,3 Jahren wurde die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis gestellt. Demnach erfolgte ein Übergang eines Morbus Basedows in eine Hashimoto-Thyreoiditis. Bei diesem Patienten lag zusätzlich noch eine Zöliakie vor. Der andere Patient erhielt im Alter von 11,4 Jahren die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis. Auch hier erfolgte eine medikamentöse Behandlung. Nach 1,3 Jahren stellte sich dann allerdings ein Morbus Basedow ein.

4.4 Medikamentös-iatrogen induzierte Hypothyreose

Eine Sonderform der Schilddrüsendysfunktion stellt die medikamentös-iatrogen induzierte Hypothyreose dar. Diese kann beispielsweise durch die Einnahme von Amiodaron provoziert werden. In der Studie wurden vier Patienten beobachtet, die dieses Präparat einnahmen. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Krankheitsverläufe dieser Patienten grafisch dargestellt und erklärt. Hierbei werden jeweils 2 Parameter in Abhängigkeit vom Zeitverlauf betrachtet. Die blauen Punkte stehen für die Amiodaron-Einnahme. Schneidet der blaue Punkt die Gerade auf Höhe der eins so wird eine Amiodaron-Einnahme bejaht. Liegt der Punkt auf Höhe der Null so konnte keine Amiodaron-Einnahme in der Patientenanamnese festgestellt werden. Parallel dazu wird die Entstehung einer Hypothyreose betrachtet, die rot markiert wurde. Hier gilt ebenso, dass die Eins für und die Null gegen eine Hypothyreose spricht. Diese grafische Darstellung erlaubt es Rückschlüsse auf die Zeitspanne zwischen der Amiodaron-Einnahme und der Entwicklung einer Schilddrüsenunterfunktion ziehen zu können.

Beim ersten Fall, der in Abbildung 13 dargestellt ist, erfolgte lediglich eine einmalige Amiodaron-Einnahme. Es entwickelte sich unmittelbar eine Hypothyreose, die bis zum Ende der Datenerfassung bestehen blieb.

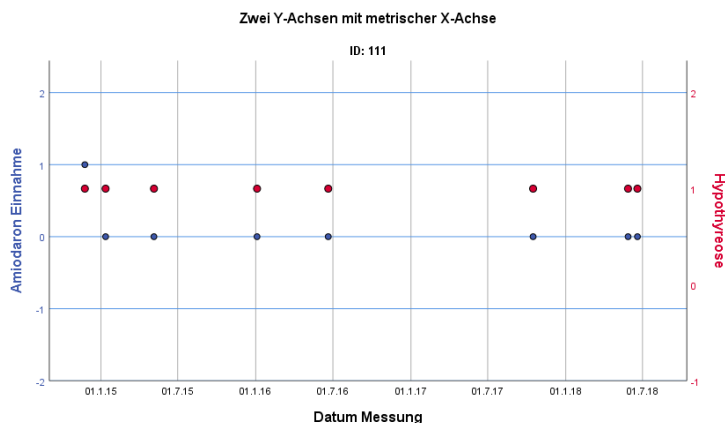


Abbildung 13: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 1

Ergebnisse

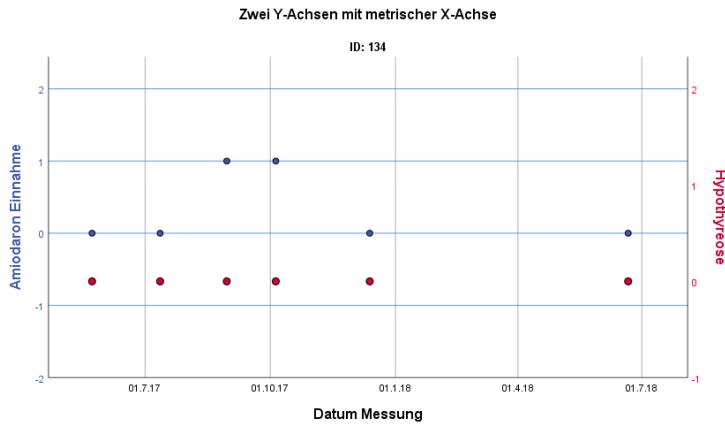


Abbildung 14: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 2

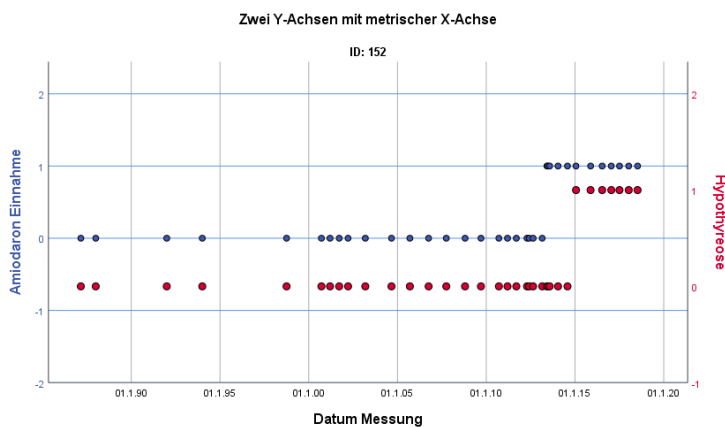


Abbildung 15: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 3

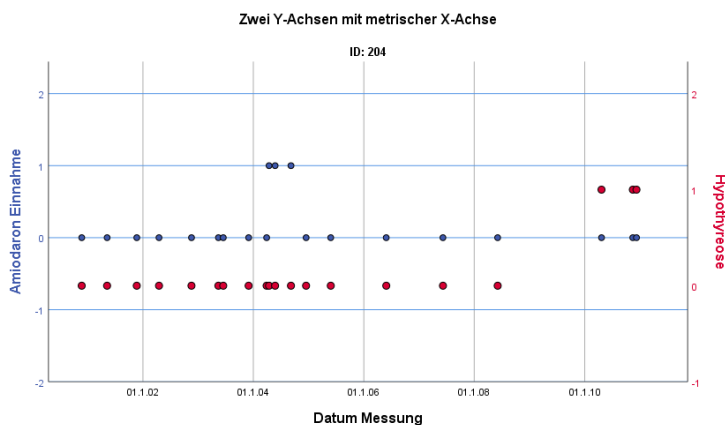


Abbildung 16: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 4

Keine Hypothyreose entwickelte sich allerdings beim zweiten Fall, trotz zweimaliger Amiodaron-Einnahme. Der dritte Patient erhielt eine längerfristige Amiodarontherapie. Im Anschluss an die Therapie entwickelte er eine Hypothyreose. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung war vorher nie bekannt gewesen. Die Therapie hat der Patient in einem Alter von 26,3 Jahren begonnen. Die Einnahme wurde bis zu seinem 31. Lebensjahr dokumentiert. Mit einer Latenzzeit von 1,6 Jahren entwickelte sich dann die Hypothyreose, welche sofort mit L-Thyroxin (50 µg/d) eingestellt wurde. Im letzten Patientenfall erfolgte eine dreimalige Amiodaron-Einnahme. Auch hier entwickelte sich eine Schilddrüsenunterfunktion. In diesem Fall allerdings erst nach 6,0 Jahren und dementsprechend im Alter von 11,5 Jahren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass drei der vier Patienten im Anschluss an eine Amiodarontherapie eine Schilddrüsenunterfunktion entwickelten. Unter Umständen kann bereits eine

einmalige Verabreichung ausreichend sein, um eine Hypothyreose zu bewirken (vergleiche Fall 1). Bei dem zweiten Fall wurde bisher noch keine Schilddrüsenunterfunktion erfasst. Die Amiodaron-Einnahme erfolgte allerdings auch erst am 30.08.2017, sodass sich durchaus noch eine Hypothyreose entwickeln kann. Rückschlüsse auf eine durchschnittliche Latenzzeit zwischen Amiodaron-Einnahme und Entstehung der Hypothyreose sind in dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten mit Amiodaron-Einnahme nur begrenzt möglich. In den betrachteten Fällen variiert die Latenzzeit zwischen null bis sechs Jahren. Obwohl auch die Entwicklung einer Hyperthyreose nach Amiodaron-Einnahme möglich ist, konnte in der Studie ein solcher Fall nicht beobachtet werden.

4.5 Komorbiditäten

Neben den Schilddrüsendysfunktionen gehört auch die Zöliakie zu den autoimmunen Komorbiditäten, die vermehrt bei Kindern mit Down-Syndrom vorkommen kann. Der Zusammenhang zwischen den beiden autoimmun vermittelten Erkrankungen wurde genauer untersucht. Dazu wurden Daten zur Prävalenz der Zöliakie bei den Studienteilnehmern betrachtet und auf einen eventuellen Zusammenhang zu den Schilddrüsenfunktionsstörungen geprüft. Im Rahmen dessen zeigte sich bei 3,1% der Patienten (n=4) mit bekannter Schilddrüsendysfunktion eine Zöliakie. Im Verlauf der Studie stieg diese Zahl auf 7,9% (n=10) an. Im Gegensatz dazu wurde nur bei insgesamt 0,5% der Kinder ohne Schilddrüsenerkrankung eine Zöliakie diagnostiziert. Das Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie ist demnach bei gleichzeitig bestehender thyroïdaler Erkrankung 16-fach erhöht. Der Beleg der Kausalität wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Das Ergebnis war allerdings nicht signifikant, der Chi-Quadrat Wert nach Pearson betrug hierbei 0,067. Die Beziehung konnte dementsprechend nicht verifiziert werden. Dies ist vermutlich auf die zu geringe Anzahl an Patienten mit Zöliakie zurück zu führen. Zudem erfolgte eine Untersuchung auf eine mögliche Prädisposition für die Entwicklung von Schilddrüsen-Antikörpern bei bestehender Zöliakie und Hypothyreose. Von den 10 Patienten mit manifester Zöliakie, entwickelten 2 Patienten im Verlauf zusätzlich Antikörper. Dies entspricht einem Prozentanteil von 20% der Zöliakieerkrankten.

Es wurde auch die Beziehung zwischen Herzfehlern und Schilddrüsenenerkrankungen untersucht. Hierbei war allerdings kein Zusammenhang erkennbar. 73,2% der Patienten mit Hypothyreose hatten einen Herzfehler, im Vergleich dazu litten aber auch 85,1% der Patienten ohne Schilddrüsenfunktionsstörung an einem Herzfehler. Zusätzlich wurde analysiert wie viel Prozent der Patienten mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion zusätzlich an einem Herzfehler litten. Mit 79,4% (27 Patienten) war der Anteil zwar ebenfalls erhöht, allerdings schließen diese Daten nicht auf eine Prädisposition für angeborene Herzfehler bei vorhandenen Schilddrüsenenerkrankungen. Schlussfolgernd ist scheinbar keine Korrelation zwischen Schilddrüsendysfunktionen und kardiologischen Erkrankungen erkennbar.

5 Diskussion

5.1 Schilddrüsendysfunktion bei Down-Syndrom

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass 46,3% (n=127) der untersuchten Patientenpopulation (n=274) an einer Schilddrüsenfunktionsstörung erkrankt sind. Eine angeborene Hypothyreose manifestierte sich bei circa einem Viertel der 127 Patienten (26,8%), bei den restlichen 73,2% (n=93) lag eine erworbene Schilddrüsendysfunktion vor. Bei insgesamt 18,9% (n=24) konnte eine autoimmune Komponente nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen sehr deutlich den bestehenden Zusammenhang zwischen der Trisomie 21 und der Disposition für Funktionsstörungen der Schilddrüsenhormonachse. Die Anzahl der Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion liegt deutlich über dem durchschnittlichen Wert der gesamten deutschen Bevölkerung von 4,9% (Schübel et al., 2016) und übersteigt sogar die ursprünglich geschätzte Zahl von 20 – 40% an Hypothyreosen in der untersuchten Population. Die zu Beginn gestellte Hypothese einer erhöhten Prädisposition zur Entwicklung von Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse bei Kindern mit Down-Syndrom kann somit, bezogen auf diese Studie, definitiv bejaht werden. Die extrem hohe Prävalenz unterstreicht nochmals deutlich die Wichtigkeit expliziter Therapie- und Screening-Empfehlungen für Schilddrüsendysfunktionen bei Kindern mit Down-Syndrom. Die anschließende Diskussion knüpft an die bislang bestehenden Leitlinien zu diesem Thema an ((Dgkj), 2016; Krude, 2010; Nennstiel-Ratzel et al., 2011; Schübel et al., 2016). Um präzise Empfehlungen zu erarbeiten, werden die Aspekte zum genauen Eintrittszeitpunkt der Schilddrüsenfunktionsstörung sowie der Zeitpunkt der Therapieeinleitung, der Zusammenhang zu autoimmunen Erkrankungen und weiteren Komorbiditäten genauer analysiert und diskutiert.

Die Kaplan-Meier-Kurve prognostiziert einen Mittelwert für das Eintrittsalter von Schilddrüsenenerkrankungen von knapp sechs Jahren. Mit einem Alter von 2,1 Jahren lag allerdings bereits bei 50% des untersuchten Patientenkollektivs eine Hypothyreose vor. Die Hälfte der Diagnosen wurde dementsprechend schon zu einem früheren Zeitpunkt gestellt. Diese Erkenntnisse beantworten die anfangs formulierte Fragestellung zum Eintrittszeitpunkt der Schilddrüsenfunktionsstörungen und bestätigen die Ansicht, dass diese bereits in einem jüngeren Alter beginnen. Bei detaillierter Betrachtung dieses Zeitfensters fiel zudem auf, dass mit 26,8% ein sehr hoher Anteil angeborener Hypothyreosen vorlag und innerhalb der ersten fünf Lebensjahre die Diagnoserate am höchsten war. Dementsprechend sollten Screening-Maßnahmen verschärft innerhalb der ersten beiden Lebensjahre durchgeführt werden und bei Betrachtung endokriner Funktionen der Fokus auf der Schilddrüsenhormonachse liegen. Als auffällig erwies sich zudem ein zweiter Peak mit Eintritt in das Pubertätsalter. Dadurch könnte man vermuten, dass die Hormonschwankungen in der pubertären Phase auch die Schilddrüsenhormonachse beeinflussen und eventuelle Dysfunktionen, insbesondere

auch autoimmuner Genese, provozieren können. Im Rahmen der Jugenduntersuchungen sollte demzufolge ebenfalls Wert auf die Untersuchung der Schilddrüse gelegt werden. Diese Aufschlüsselung des Zeitraumes in dem die größte Prädisposition für die Entwicklung von Schilddrüsenerkrankungen besteht, hat Auswirkungen auf die Frequenz der empfohlenen Untersuchungen. Auf die Screening-Empfehlung wird unter Punkt 5.3.1 noch einmal genauer eingegangen.

Die Anzahl der behandelten Kinder stieg im Verlauf der Beobachtung von 107 (84,3%) auf 124 Patienten (97,6%) an, was eine klare Tendenz für eine Behandlung unterstreicht. Der Behandlungsstart einer Therapie hat sich in der Studie als nahezu deckungsgleich zum Manifestationszeitpunkt herausgestellt. Dieser Zusammenhang erlaubt Rückschlüsse vom Erkrankungsalter zum Therapiestart. In der Regel wurde seltener eine sogenannte „Watch and Wait“ Strategie durchgeführt (Van Trotsenburg et al., 2005; Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Darunter versteht man ein abwartendes und beobachtendes Verhalten ohne sofortige Therapieinitiierung. Bei pathologischen TSH-Werten wurde eher unmittelbar eine Therapie eingeleitet mit dem Ziel einer TSH-Wert Normalisierung zur Vermeidung einer zusätzlichen Einschränkung der Hirnreifung mit geistiger Retardierung als Folge der Hypothyreose. Die Auswirkungen einer Therapie wurden in der vorliegenden Studie bei den Kindern mit angeborener Hypothyreose genauer betrachtet.

5.1.1 Angeborene Hypothyreose

Eins von 3500 Neugeborenen der gesamten deutschen Bevölkerung leidet zu Geburt an einer angeborenen Hypothyreose (Krude, 2010). Dies entspricht einer Prävalenz von 0,029% (Krude, 2010). Mit 12,4% lag der Anteil aller Neugeborener mit Down-Syndrom und gleichzeitig bestehender kongenitaler Hypothyreose somit deutlich über der deutschen Gesamtprävalenz. Das relative Risiko für Kinder mit Trisomie 21 für eine zusätzliche angeborene Schwäche der Schilddrüse ist folglich um das 434,3-Fache erhöht. Die Frage nach einer erhöhten Prävalenz für angeborene Hypothyreosen bei Menschen mit Down-Syndrom ist somit beantwortet. In der Regel lässt sich eine solche angeborene Schilddrüsenfunktionsstörung mit dem Neugeborenen-Screening nachweisen, welches auf erhöhte TSH-Werte sensibel reagiert (Nennstiel-Ratzel et al., 2011). Die Sensitivität für den Nachweis einer angeborenen Hypothyreose betrug in dieser Studie allerdings nur 69,9%. Grund dafür, könnte die nur mäßige Erhöhung der TSH-Werte im Neugeborenen-Screening sein. Ab einem Wert von 15,0 $\mu\text{U/ml}$ im Serum ist der TSH-Wert als suspekt und weiter abklärungsbedürftig zu werten (Krude, 2010). Die venösen TSH-Werte sind zwar in dieser Studie bei einem erhöhten Anteil der Neugeborenen auffällig, allerdings liegt der Mittelwert von 18,0 $\mu\text{U/ml}$ nur geringfügig über dem Grenzwert. In Bezug auf die Beantwortung der eingangs formulierten Fragestellung bedeutet dies, dass insgesamt ein erhöhter Anteil pathologischer TSH-Serum Werte in der Neugeborenen-Periode nachgewiesen werden konnte,

die Werte an sich im Mittel allerdings nur gering erhöht waren. Daraus ergibt sich die Gefahr, dass einige Neugeborene dem Screening entgehen könnten. Dieses vermeidbare Risiko unterstreicht erneut die Wichtigkeit der regelmäßigen Screeninguntersuchungen, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen. Auch die Tatsache, dass insgesamt ein sehr großer Anteil der Kinder bereits in den ersten Lebensmonaten an einer Dysfunktion der Schilddrüsenhormonachse leidet, betont die Relevanz der Untersuchungen. Eine große Studie von Pierce et al. zeigte, dass mehr als die Hälfte der Diagnosen einer Schilddrüsenunterfunktion bei Kindern mit Down-Syndrom vor dem fünften Lebensjahr gestellt wurde (Pierce et al., 2017). Dies wurde als eine mögliche Variante einer späten kongenitalen Schilddrüsen-Dysfunktion postuliert, welche im Neugeborenen-Screening nicht oder nur teilweise erfasst werden konnte (Pierce et al., 2017). Sehr ähnliche Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie ebenfalls festgehalten werden. Dadurch kam auch hier die Vermutung auf, dass es sich um sogenannte Ausläufer einer milden Form der angeborenen Hypothyreose handeln könnte. Das Neugeborenen-Screening bietet somit nicht die ausreichende Sicherheit, tatsächlich alle Kinder mit kongenitalen Schilddrüsenproblemen bei Down-Syndrom erfassen zu können. Um eine optimale Detektion von Schilddrüsenfunktionsstörungen zu gewährleisten, wird man folglich auf regelmäßige Check-up Untersuchungen angewiesen sein. Von allen diagnostizierten Fällen (n=34) mit kongenitaler Hypothyreose erhielten von Beginn an 82,4% eine Therapie. Im Verlauf stieg dieser Anteil auf 97,6% an. Bei den Säuglingen zeigte sich eine eindeutige Tendenz für die Einnahme des Präparates in Tropfenform, da dies die komfortablere Variante darstellt und die Tropfen in kleineren Schritten (5µg/Tropfen) genauer dosiert werden können. Der Erfolg der Therapie wurde zunächst anhand der Entwicklung des TSH-Wertes evaluiert. Der Kontrolltermin zur Bestimmung des TSH-Wertes unter Therapie wurde von 22 Patienten (64,7%) wahrgenommen. Mit einem Rückgang um durchschnittlich 12,4 µU/ml hatte sich der TSH-Wert bei diesen 22 Patienten auf einem durchschnittlichen Niveau von 5,6 µU/ml stabilisiert und lag damit im altersentsprechenden Normbereich. Das primäre Ziel der Wiederherstellung einer normwertig funktionalen Schilddrüse wurde demnach bei der untersuchten Population erreicht. Von den restlichen zwölf Patienten lagen keine Daten über einen Kontroll-TSH-Wert vor. In der Literatur wird auch der Zusammenhang zwischen kongenitaler Hypothyreose und der späteren Entwicklung autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen diskutiert (Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Um diese autoimmune Komponente bei kongenitaler Hypothyreose genauer zu analysieren, wurde untersucht wie viel Prozent der Kinder mit Down-Syndrom und angeborener Schilddrüsenunterfunktion im Verlauf Antikörper entwickelten. Nur bei einem Patienten konnten während der gesamten Beobachtungsspanne Antikörper nachgewiesen werden, die allerdings mit einem TPO-Wert von 4,0 µU/ml vernachlässigbar gering waren und ohne Auswirkungen blieben. Diese Erkenntnis bewies, dass in der Studie kein Zusammenhang zwischen kongenitaler Hypothyreose und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen festgestellt werden konnte. Gleichzeitig könnte durch diese Ergebnisse ein protektiver Effekt der Therapie auf die spätere Entwicklung von Antikörpern vermutet werden. Eine mögliche Erklärung für das Nicht Entwickeln von Antikörpern kann die

Einnahme von Levothyroxin und die daraus folgende Stabilisierung der Schilddrüsenfunktion sein. Diese Resultate decken sich mit der randomisierten kontrollierten Studie aus Holland (Van Trotsenburg et al., 2005), die bei Nachkontrollen nach 8,7 Jahren zeigen konnte, dass die Behandlung mit Levothyroxin während der ersten beiden Lebensjahre einen Rückgang autoimmuner Schilddrüsen-Erkrankungen zur Folge hatte und demnach auf einen protektiven Einfluss einer frühzeitigen Therapieeinleitung hindeutet (Zwaveling-Soonawala et al., 2017).

Als Ursache für die hohe Prävalenz an angeborener Schilddrüsendysfunktion bei Kindern mit Down-Syndrom wird eine mögliche Schilddrüsen-Hypoplasie diskutiert. Einige Studien zeigten, dass die kongenitale Hypothyreose mit einer milden Schilddrüsen-Hypoplasie verbunden sei (Cebeci et al., 2013; Kariyawasam et al., 2015; Roberts et al., 1997). Allerdings erschienen die Ultraschalluntersuchungen bei den Neugeborenen meist unauffällig (Cebeci et al., 2013; Purdy et al., 2014; Sarici et al., 2012; Tuysuz, Beker, 2001). In der vorliegenden Studie wurde lediglich bei drei Patienten die Schilddrüsenfunktion mittels eines Ultraschallgerätes verifiziert, wobei bei keinem Patienten Auffälligkeiten festgestellt werden konnten. Dementsprechend kann die Hypothese einer milden Schilddrüsen-Hypoplasie bei kongenitaler Hypothyreose zwar nicht unmittelbar bestätigt werden, die unauffälligen Sonographiebefunde sprechen allerdings wiederum für eine mögliche Maskierung einer eventuell vorhandenen Schilddrüsen-Hypoplasie. Bezüglich der Form der kongenitalen Hypothyreose beschrieben Lughetti et al., dass 70% der Patienten eine permanente und 30% eine transiente Form haben (Lughetti et al., 2015). In der hier diskutierten Studie konnte bei keinem Patienten eine transiente Form nachgewiesen werden, bei allen Patienten lag bis zum Ende des Beobachtungszeitpunktes eine permanente Form vor.

5.1.2 Hyperthyreotropinämie

Zahlreiche Studien belegen, dass insbesondere der Anteil an Hyperthyreotropinämien verhältnismäßig hoch sei bei Kindern mit Down-Syndrom (Claret et al., 2013; Meyerovitch et al., 2012; Rubello et al., 1995; Tenenbaum et al., 2012). Diese Hypothese konnte die durchgeführte Studie ebenfalls bestätigen. Mit einem Anteil von 21,3% (n=27) aller Patienten mit Schilddrüsendysfunktion war der Nachweis einer Hyperthyreotropinämie ebenfalls sehr hoch. Diese Vermutung äußerte sich bereits bei Betrachtung des nur leicht erhöhten TSH-Mittelwertes von 7,5 $\mu\text{U/ml}$ und wurde im Laufe der Auswertung bestätigt. Zudem erfolgte eine genauere Analyse im Hinblick auf die Autoimmunität. Dadurch bildeten sich zwei Subgruppen, eine Gruppe, bei der TPO-Antikörper nachgewiesen wurden, sowie eine Gruppe ohne Hinweis auf Autoimmunität. Die Nicht-autoimmune Gruppe stellte hierbei mit 88,9% (n=24) die Mehrheit dar. TPO-Antikörper wurden lediglich bei drei Kindern (11,1%) nachgewiesen. Die Prävalenz für nicht-autoimmune Hyperthyreotropinämien scheint demnach deutlich höher zu sein. Dies wurde auch in einer Studie von Pepe et al. bestätigt (Pepe et al., 2020). Die italienische Studie evaluierte die Entwicklung autoimmuner (36,6%) versus nicht-autoimmuner

Diskussion

(63,4%) Hyperthyreotropinämie bei einer Population von 101 Down-Syndrom Kindern mit Hyperthyreotropinämie im Alter von zwei bis siebzehn Jahren. Die prospektive Multicenter-Studie legte hierbei den Fokus auf die Prävalenz sowie den weiteren Verlauf der Hyperthyreotropinämie. Die Ergebnisse zeigten unter anderem, dass nicht-autoimmune Hyperthyreotropinämien in einem früheren Alter beginnen. In der hiesigen Studie lag das durchschnittliche Eintrittsalter der autoimmunen Gruppe bei 3,2 Jahren, der nicht-autoimmunen Gruppe bei 5,3 Jahren. Dieses abweichende Ergebnis kann auf die geringere Fallzahl der hier vorliegenden Studie zurückgeführt werden. Eine positive Korrelation zu weiteren autoimmunen Erkrankungen wie der Zöliakie wurde in der Subgruppe der autoimmunen Hyperthyreotropinämien nicht nachgewiesen. Eine Zöliakie wurde bei keinem der drei Patienten mit positivem Antikörpernachweis diagnostiziert.

Der hohe Anteil an nur milden Ausprägungen der Schilddrüsendysfunktion eröffnet regelmäßig die Diskussion bezüglich Therapie und Screening-Maßnahmen. Es herrscht ein sehr uneinheitliches Meinungsbild zu Empfehlungen bei dieser speziellen Situation (Claret et al., 2013). Als Argument für eine Therapie steht die mögliche Verbesserung der psychomotorischen Entwicklung und des Wachstums an erster Stelle (Van Trotsenburg et al., 2005). Als Kritikpunkt zählt vor allem die bestehende Gefahr einer Übertherapie aufgrund der hohen Rate spontaner Remissionen, welche eine Dauermedikation überflüssig machen würde (Claret et al., 2013). Bei der Feststellung einer Hyperthyreotropinämie begibt man sich in den Zwiespalt des ständigen Abwägens des Für und Widers einer Therapie. Einige befürworten daher auch bei Kindern, die älter als zwei Jahre sind, die sogenannte „Watch and Wait“ Strategie (Rubello et al., 1995). Insgesamt bekamen 18 Patienten der hier ausgewerteten Studie eine Therapie. Dementsprechend wurde bei einem Drittel auf die initiale Einleitung von Therapiemaßnahmen verzichtet. Eine Remission trat allerdings bei keinem der Patienten auf. Die zu Beginn diagnostizierten Fälle einer Hyperthyreotropinämie erwiesen sich alle als permanente Formen einer leichten Schilddrüsenunterfunktion. Folglich konnte das Argument einer Übertherapie aufgrund der hohen Rate an Remissionen in dieser Studie nicht verifiziert werden.

Im Hinblick auf den weiteren Verlauf und der Entwicklung einer Hyperthyreotropinämie haben Pepe et al. interessante Erkenntnisse in Abhängigkeit von der Autoimmunität gewonnen (Pepe et al., 2020). In der Gruppe der autoimmunen Hyperthyreotropinämien zeichnete sich nach einem Betrachtungszeitraum von fünf Jahren ein höherer Anteil manifester Hypo- beziehungsweise Hyperthyreosen ab. In der nicht-autoimmunen Gruppe fiel im Gegensatz dazu eine vermehrte Entwicklung in Richtung euthyreoter Stoffwechsellage auf. Die hiesige Studie konnte diesen variablen Verlauf in Abhängigkeit vom Nachweis autoimmuner Antikörper nicht bestätigen, bei allen Patienten blieb eine permanente Form der Hyperthyreotropinämie bestehen. Hierzu sind weitere Forschungen mit größeren Patientenzahlen unbedingt notwendig.

5.1.3 Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Die Häufung autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen stellt ebenfalls eine typische klinische Manifestation der Down-Syndrom assoziierten Symptome dar (Whoote et al., 2018) und konnte in der Studie bestätigt werden. Von dem untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 8,8% eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung nachgewiesen, 18,9% aller diagnostizierten Schilddrüsendysfunktionen waren demnach autoimmuner Genese. Es wurde nur eine geringfügig weibliche Prädominanz festgestellt. Das weibliche Geschlecht zählt in der gesamten deutschen Bevölkerung bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen normalerweise zu den Risikofaktoren (Jorgensen et al., 2012; Weetman, 2013), bei Kindern mit Down-Syndrom ist dies nicht der Fall (Aversa et al., 2015b). Da in dieser Untersuchung keine signifikante Assoziation zwischen Geschlecht und autoimmunen Erkrankungen festgestellt werden konnte, unterstreicht dies nochmals die autoimmune Schilddrüsenerkrankung als losgelöstes Risiko bei Kindern mit Down-Syndrom. Es bestätigt demnach das erhöhte Risiko für autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörungen unabhängig vom Geschlecht. Aversa et al. konnten in einer großen Multicenter-Studie ebenfalls aufzeigen, dass bei Kindern mit Down-Syndrom und autoimmuner Schilddrüsendysfunktion kein Zusammenhang zum weiblichen Geschlecht besteht (Aversa et al., 2015b). Neben der erhöhten Prävalenz zeigte die Studie außerdem, dass die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen bereits in einem jüngeren Alter beginnen. Ein Drittel aller TPO-positiver Kinder erreichten bereits bis zum fünften Lebensjahr pathologische Antikörper-Titer. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Zahl der Kinder mit TPO-Antikörpern insgesamt an, wobei auch der TPO-Mittelwert parallel zunimmt. Entscheidend ist demnach die Berücksichtigung einer möglichen Entwicklung von Antikörpern bereits in einem jüngeren Alter. Bei symptomatischen Auffälligkeiten sollte daher eine autoimmune Genese unmittelbar ausgeschlossen werden. Wichtig wäre außerdem eine Sensibilisierung für eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit positiver Antikörper-Titer mit steigendem Alter. Regelmäßige Untersuchungen mit gegebenenfalls entsprechender, rechtzeitiger Therapieeinleitung können einen protektiven Effekt auf die spätere Entwicklung von Antikörpern haben (Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Der frühere Beginn autoimmuner Komorbiditäten wurde auch von diversen anderen Studien bestätigt (Aversa et al., 2015a; Aversa et al., 2015b; De Luca et al., 2010; Goday-Arno et al., 2009; Popova et al., 2008). Eine Therapie wurde bei 83,3% der Patienten mit pathologisch erhöhten Antikörper-Werten eingeleitet. Um den Erfolg der Therapie präzise evaluieren zu können, lagen nicht genügend Daten vor. Bei einem Viertel der Patienten konnte allerdings ein signifikanter Abfall der Antikörper-Titer unter Therapie nachgewiesen werden. Popova et al. sehen eine klare Empfehlung für eine Therapie bei Kindern mit Trisomie 21 ab einem TSH Cut-Off Wert $>10 \mu\text{U/l}$ und gleichzeitig bestehender Antikörper-Positivität (Popova et al., 2008). In einer Studie von Zwaveling-Soonawala et al. wurde zudem ein Rückgang autoimmuner Erkrankungen unter Levothyroxin-Therapie beschrieben (Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Bei Vorhandensein von Antikörpern besteht dementsprechend eine Indikation für die Einleitung einer Therapie, da die Gabe von Levothyroxin potentiell ein weiteres

Fortschreiten der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung verhindern kann. Diese Studie bestätigte ebenfalls bei 25% der Patienten protektive Effekte einer Levothyroxin-Therapie. Die Möglichkeit einer Optimierung der Krankheitssituation sollte demnach keinem Patienten verwehrt bleiben.

Zu den autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse zählen zum einen die Hashimoto-Thyreoiditis, die bei zwei Drittel der Fälle vorlag, und zum anderen der Morbus Basedow, der bei einem Drittel der Patienten mit autoimmuner Genese diagnostiziert werden konnte. Bekannt ist, dass die Prävalenz für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen bei Kindern mit Down-Syndrom erhöht ist (Aversa et al., 2016; Iughetti et al., 2015). Davon abgesehen wird in der Literatur auch ein erhöhtes Risiko für die Fluktuation von Hashimoto-Thyreoiditis zu Morbus Basedow und umgekehrt beschrieben (Champion et al., 2008; Majumder, Sanyal, 2012; Takasu, Matsushita, 2012; Umar et al., 2010; Wasniewska et al., 2010). Dieser Übergang wurde insbesondere bei Kindern mit Down-Syndrom vermehrt beobachtet (Aversa et al., 2014; Aversa et al., 2015b). Dass ein erhöhtes Risiko für dieses Phänomen vorliegt wurde bereits in anderen Studien dargestellt, allerdings meist nur im Rahmen von Case Reports (Majumder, Sanyal, 2012; Umar et al., 2010). So beispielsweise die Fallbeschreibung einer sechzigjährigen Patientin, bei der gleichzeitig eine Hashimoto-Erkrankung und ein Morbus Basedow diagnostiziert wurden (Majumder, Sanyal, 2012) oder die Studie von Umar et al. über vier Patientenfälle mit Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis im Anschluss an einen Morbus Basedow (Umar et al., 2010). Die größte Studie, die explizit dieses Phänomen bei Kindern mit Down-Syndrom ausgewertet hat, umfasst eine Studienkohorte von zwölf Kindern und wurde von Aversa et al. 2015 veröffentlicht (Aversa et al., 2015c). Bei diesen Kindern wurde ein Übergang zwischen den beiden autoimmunen Erkrankungen beobachtet. Dieses Phänomen trat sowohl bei therapierten Kindern als auch bei Kindern ohne therapeutische Unterstützung auf. Die Therapie stellt dieser Studie zufolge also keinen Einflussfaktor auf die Konversion von einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung in die andere dar. In der hiesigen Studie konnte eine solche Transformation ebenfalls bei zwei Patienten beobachtet werden. Beide möglichen Richtungen eines Übergangs konnten hier festgestellt werden, die Transformation eines Morbus Basedows in eine Hashimoto-Thyreoiditis als auch umgekehrt. Das Zeitintervall zwischen der Diagnosestellung der Hashimoto-Thyreoiditis und der des Morbus Basedows lag zwischen 1,3 bis 6,4 Jahren. Es deckt sich mit dem Manifestationszeitraum von 0,7 bis 6,5 Jahren, der sich in der Studie von Aversa et al. abgezeichnet hatte (Aversa et al., 2015c). Beide Patienten erhielten eine Therapie, wobei sich bei einem Patienten die Umwandlung innerhalb eines Auslassversuches einstellte. Diese Ergebnisse lassen aufgrund der geringen Fallzahl nur begrenzt das Ziehen von Rückschlüssen zu, allerdings konnte das Risiko für die Fluktuation zwischen einer Hashimoto-Thyreoiditis und dem Morbus Basedow bestätigt werden. Mit 8,3% aller betroffenen Patienten, die an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung leiden, stellt es zudem keine seltene Komplikation dar. Man sollte für dieses potentielle Risiko, welches den Ergebnissen zufolge bei Kindern mit Down-Syndrom erhöht ist, wachsam sein. Die Schilddrüsenhormon-Werte einschließlich

TSH sollten präzise und regelmäßig kontrolliert werden, da Entwicklungen in Richtung einer Hyper- als auch Hypothyreose möglich sind.

5.1.4 Beeinflussende Faktoren

Ein weiterer Diskussionspunkt sind mögliche beeinflussende Faktoren im Hinblick auf die Entwicklung von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Hierzu konzentrierte sich die Auswertung auf den Einfluss von Geschlecht, Komorbiditäten und Komedikation. Die Geschlechterverteilung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen wurde zur besseren Übersicht in Abbildung 17 zusammengefasst. Hier fällt eine ausgewogene Verteilung zwischen beiden Geschlechtern auf. Bei der konnatalen Hypothyreose ist eine leichte Prädominanz für das männliche Geschlecht ersichtlich, wohingegen von den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen insgesamt geringfügig mehr Frauen betroffen waren. Die Unterschiede sind allerdings marginal und erlauben daher nicht von einem Geschlecht auf die Prädisposition für eine der Schilddrüsenerkrankungen zu schließen. Die Schilddrüsendysfunktion ist als vom Geschlecht unabhängiges Risiko zu betrachten.

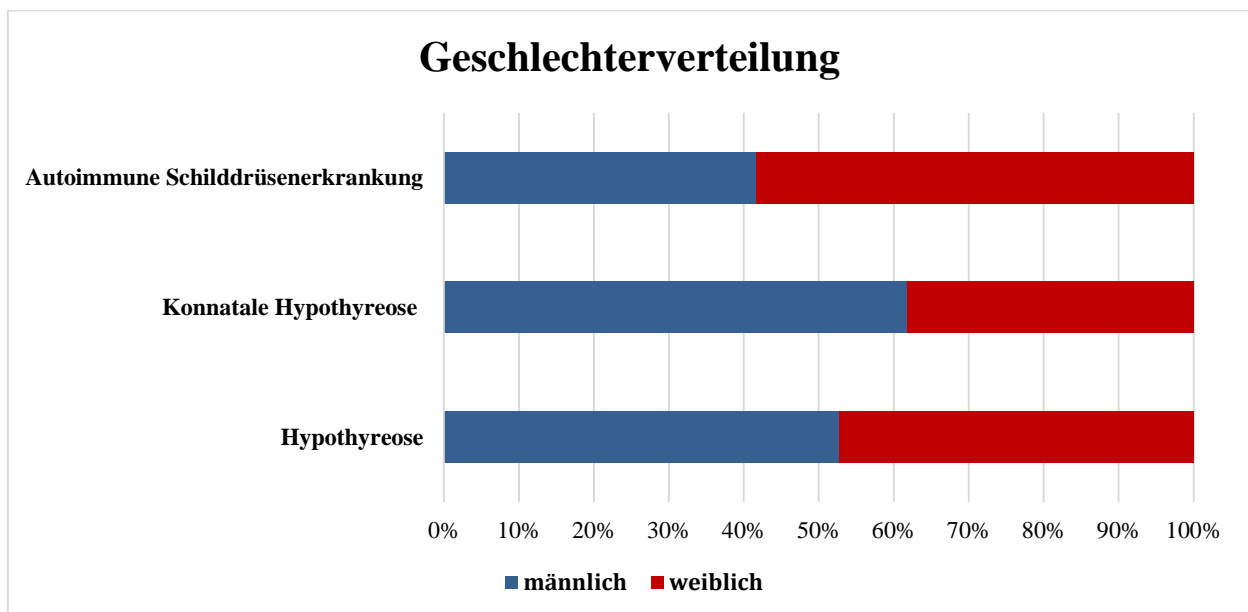


Abbildung 17: Geschlechterverteilung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen

Bei Betrachtung der Komorbiditäten konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Herzfehlern und Schilddrüsenerkrankungen nachgewiesen werden. In einer Studie von Fernhoff et al. wurde zwar ein erhöhtes Risiko für angeborene Herzfehler bei Kindern mit konnataler Hypothyreose beschrieben (Fernhoff et al., 1987), dieser Zusammenhang konnte allerdings hier nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse unterstützen somit die Hypothese von Pierce et al., dass keine Beziehung zwischen diesen beiden Erkrankungen vorliegt (Pierce et al., 2017). Im Gegensatz dazu wurde sehr wohl eine Relation zwischen Zöliakie und Hypothyreose ersichtlich. Die Korrelation erreichte keine statistische Signifikanz, was auf die geringe Fallzahl zurück zu führen ist. Bisher wurde von einer

Diskussion

erhöhten Prävalenz jeweils für Zöliakie und Hypothyreose bei Kindern mit Down-Syndrom berichtet (Amr, 2018). Ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen wurde allerdings noch nicht untersucht. Lediglich die Assoziation zwischen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und weiteren autoimmunen Erkrankungen wie Zöliakie ist bekannt (Aversa et al., 2015b). Diese Studie zeigte, dass die Inzidenz für die Entwicklung einer Zöliakie bei bestehender Hypothyreose circa 16-mal höher ist. Darüber hinaus konnten bei zwei der an Zöliakie und Hypothyreose leidenden Patienten zusätzlich Antikörper nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse lassen eine Prädisposition zu weiteren autoimmunen Erkrankungen bei bestehender Schilddrüsenfunktionsstörung vermuten. Es gilt dies an einer größeren Patientenpopulation zu sichern.

Als letzter Punkt wurde die Komedikation im Rahmen von einzelnen Patienten betrachtet, speziell die Einnahme von Amiodaron. In drei von vier Fällen konnte eine Hypothyreose im Anschluss an eine Amiodarontherapie diagnostiziert werden. Die Einnahmedauer scheint dabei keine Rolle zu spielen, so reichte beispielsweise in einem Fall bereits die einmalige Amiodaron Einnahme aus, um die Schilddrüsenbalance zu stören. Ebenso entwickelten sich Störungen der Schilddrüsenfunktion im Anschluss an eine Dauertherapie. Amiodaron hat höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf das Gleichgewicht der Schilddrüsenhormonachse, was sich mit dem bisherigen Wissensstand deckt (Eschler et al., 2011). Der Iodgehalt einer 200 mg Amiodarontablette beträgt circa 9 mg freies Iod und übersteigt damit den täglichen Bedarf um das 45-fache (Heufelder, Wiersinga, 1999), eine Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushaltes ist dementsprechend nachvollziehbar. Vor allem bei Kindern mit Trisomie 21 sollte die Indikation zur Amiodarontherapie daher stets zurückhaltend gestellt und überprüft werden. Da diese ohnehin prädisponiert für Schilddrüsendysfunktionen sind und demzufolge als Risikopatienten anzusehen sind, besteht sogar eine relative Kontraindikation für den Einsatz von Amiodaron (Heufelder, Wiersinga, 1999) und alternative Therapiemöglichkeiten sollten in Betracht gezogen werden. Das Alternativpräparat Dronedaron mit gleichem Wirkmechanismus (Klasse III Antiarrhythmikum) enthält beispielsweise kein Iod und derartige Nebenwirkungen wären nicht zu erwarten (Finance et al., 1995; Manning et al., 1995). Es kann als Weiterentwicklung des Präparates Amiodaron angesehen werden und ist daher risikoärmer in Bezug auf thyroideale unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Finance et al., 1995; Manning et al., 1995). Weder bei Amiodaron noch bei Dronedaron konnte die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden (Bundesvereinigung, 2012; Medizinprodukte, 2010). Der Grund hierfür ist das Fehlen kontrollierter Studien im Kindesalter. Da das schilddrüsenbezogene Nebenwirkungsprofil bei Dronedaron allerdings weitaus geringer ist, wäre die Einnahme von Dronedaron als unbedenklicher zu werten und zu bevorzugen.

5.1.5 Mögliche Ursachen

Nach der ausführlichen Diskussion über das Vorhandensein der Störung der Schilddrüsenhormonachse bei Menschen mit Down-Syndrom, stellt sich abschließend die Frage warum diese Prädisposition besteht. Hierzu gibt es Erklärungsansätze auf molekularer Ebene. So wird das veränderte Gen-Dosis Produkt von Genen auf Chromosom 21 (Antonarakis et al., 2004) und die Relevanz der drei Kopien des HSA21 (Antonarakis, 2017) diskutiert. Ein weiterer Ansatz der Ursachenforschung dreht sich um eine mögliche Schilddrüsen-Dysgenesie, die für eine Fehlentwicklung der Schilddrüse prädisponiert. In diesem Zusammenhang wird die Rolle des Gens DYRK1A genauer untersucht (Antonarakis, 2017). Diese Dissertation hat sich zwar nicht mit der molekularen Ebene zu dieser Fragestellung beschäftigt, allerdings wurde die Morphologie der Schilddrüse anhand der Sonographiebefunde genauer beurteilt. Von den 18 Patienten mit pathologischen Sonographiebefunden, wurde bei 13 Patienten eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt. Der Mittelwert für das Schilddrüsenvolumen lag mit 8,49 ml im Referenzbereich. Eine mögliche Schilddrüsen-Hypoplasie kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, da eine finale Beurteilung aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt möglich ist. In einer großen randomisiert kontrollierten Studie von Zwaveling-Soonawala et al. fiel ein verringertes mittleres Schilddrüsen-Volumen bei den untersuchten Kindern mit Down-Syndrom auf (Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Die Annahme einer Down-Syndrom spezifischen Schilddrüsen-Hypoplasie kann durch die Erkenntnisse dieser Studie nicht widerlegt werden. Ein Zusammenhang wurde demnach bisher nicht ausgeschlossen, allerdings müssen weitere Untersuchungen zu den Ursachen erfolgen.

5.1.6 Schlussfolgerung

Bei abschließender Beurteilung dieser Ergebnisse ergeben sich zwei Hauptprobleme mit denen Kinder mit Down-Syndrom im Hinblick auf die Schilddrüsenhormonachse vorbelastet sind. Zum einen (a) die erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer Hypothyreose, wobei insbesondere der Anteil kongenitaler Hypothyreosen erhöht ist. Dadurch zeichnet sich der Manifestationshöhepunkt für Schilddrüsenunterfunktionen bereits in einem sehr frühen Alter ab, mit einem geringeren zweiten Peak im Pubertätsalter. Zum anderen (b) besteht das Problem einer Prädisposition für autoimmune Schilddrüsenenerkrankungen. Diese entwickeln sich bereits in einem früheren Alter. Darüber hinaus nimmt der Anteil TPO-positiver Menschen mit Down-Syndrom sowie der TPO-Antikörper-Mittelwert mit steigendem Alter zu. Diese Zusammenhänge wurden zur besseren Übersicht in Abbildung 18 anhand eines Zeitstrahls veranschaulicht, wobei die roten Kästen die Sachverhalte (a) und die blauen Kästen die Sachverhalte (b) widerspiegeln.

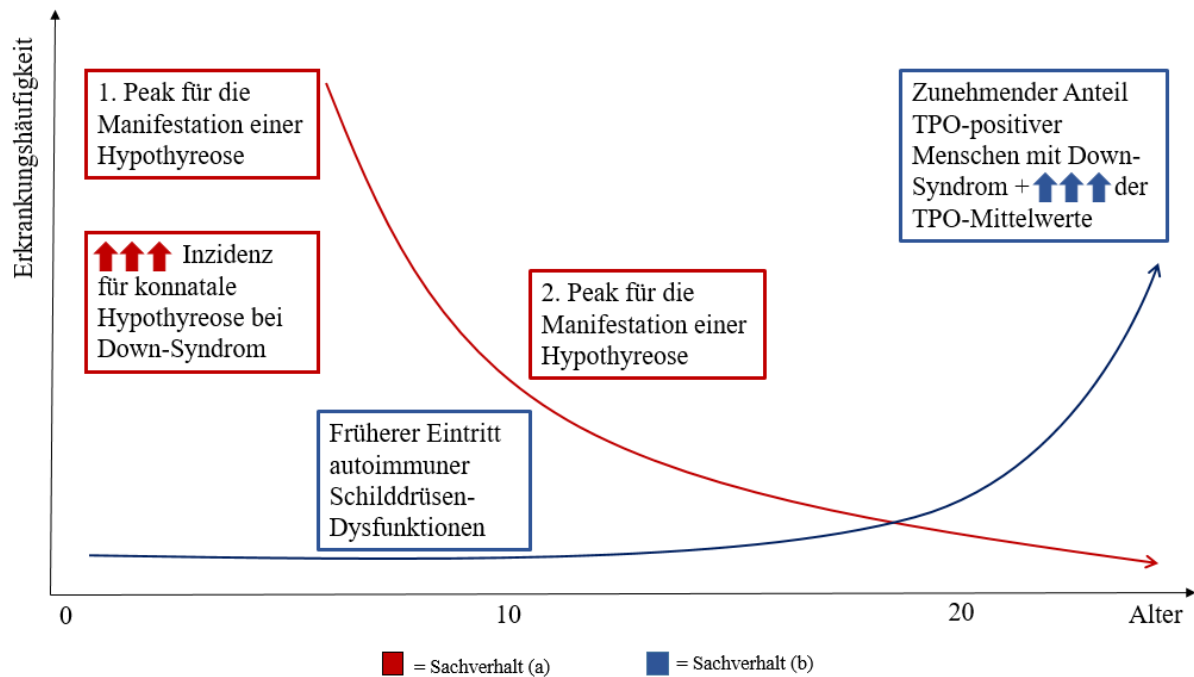


Abbildung 18: Zeitverlauf der Schilddrüsen-Dysfunktionen bei Menschen mit Down-Syndrom

Ähnliche Hypothesen wurden bereits in anderen Studien aufgestellt. Die longitudinale prospektive Studie über zehn Jahre von Lughetti et al. zeigte beispielsweise, dass generell die Auftretswahrscheinlichkeit für Schilddrüsen-Dysfunktionen bei Menschen mit Down-Syndrom mit zunehmendem Alter ansteigt (Lughetti et al., 2014). Es konnte außerdem eine deutliche Zunahme der Auto-Antikörper mit steigendem Lebensalter beobachtet werden (Lughetti et al., 2014). Pierce et al. bestätigten in ihrer Studie eine hohe Anzahl an Kindern mit diagnostizierter Schilddrüsen-Dysfunktion vor dem fünften Lebensjahr (Pierce et al., 2017). Die hier durchgeführte Studie deckt sich mit den Erkenntnissen des bisherigen Wissensstandes und verifiziert eine vorhandene Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bei Menschen mit Down-Syndrom. Auch die Resultate bezüglich des zeitlichen Verlaufs stehen im Einklang mit der zu Beginn aufgestellten Hypothese und unterstützen bisher in der Literatur diskutierte Theorien.

5.2 Relevante Kritik an der Studie

Das Ziel, die Prädisposition für eine Störung der Schilddrüsenhormonachse bei Menschen mit Down-Syndrom zu belegen, wurde in der vorliegenden Studie erreicht. Mit einer Fallzahl von 274 Patienten wurde ein repräsentatives Patientenkollektiv ausgewählt. Eine mögliche Verzerrung der Daten könnte allerdings daraus resultieren, dass die Daten ausschließlich von dem Universitätsklinikum des Saarlandes stammen, welches neben der Spezialisierung als Down-Syndrom Zentrum auch als endokrinologisches Zentrum fungiert. Einerseits ergibt sich daraus zwar der Vorteil, dass eine überwiegend regelmäßige Dokumentation der Daten erfolgte, weil sich die Mehrheit der Patienten zu halbjährigen Kontrollen an dem Universitätsklinikum vorstellte. Hieraus folgt eine hohe Aussagekraft der Daten. Andererseits führen häufige Untersuchungen auch zu häufigeren Diagnosen, insbesondere

Diskussion

da das Augenmerk in einem Zentrum mit zusätzlicher Qualifikation für Endokrinologie naturgemäß auf der genaueren Untersuchung der Schilddrüse liegt. Dementsprechend wurde die Schilddrüse regelmäßig anhand der Laborwerte und sonographischen Untersuchungen kontrolliert, was die Gefahr einer möglichen Überdiagnostik mit sich bringt. Demgegenüber steht jedoch, dass in anderen Zentren eine Dysfunktion der Schilddrüsenfunktion hiernach auch unterdiagnostiziert sein könnte.

Ursprünglich wurde diese Studie als Multicenter-Studie geplant, bei der eine schilddrüsen-spezifische Datenerhebung in einigen großen Down-Syndrom Ambulanzen erfolgen sollte. Bei der Umsetzung ergaben sich allerdings Schwierigkeiten. Speziell die Schilddrüsen-daten wurden in der Regel von den Down-Syndrom Zentren nicht mitbestimmt, sondern allenfalls von dem betreuenden niedergelassenen Kinderarzt bewertet. Die Beurteilung der Schilddrüse gehört demnach deutschlandweit noch nicht zu den Routineuntersuchungen bei der Vorstellung in Down-Syndrom Zentren. Diese Erkenntnis zeigt erneut wie wichtig eine Sensibilisierung für die schilddrüsen-spezifische Problematik bei Menschen mit Down-Syndrom ist. Eine routinemäßige und so lückenlose Erfassung der Schilddrüsen-daten wie sie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg erfolgt, wird demnach kaum durchgeführt. Deshalb wurde der Entschluss gefasst, sich auf die Homburger Daten zu konzentrieren. Ein möglicher Kritikpunkt könnte sein, dass diese Daten die Schilddrüsenparameter selektiver betrachteten als es in bisherigen Studien durchgeführt wurde. Dies kann allerdings nicht als maßgebliche Einschränkung angesehen werden, da auch nur auf diese Weise eine präzise Analyse der Schilddrüsen-daten bei einem möglichst großen, repräsentativen Patientenkollektiv möglich war.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive statistische Analyse handelt, konnte auch nicht bei jedem Patienten eine Kontrolluntersuchung nachgewiesen werden. Daraus folgt, dass zu einigen Fragestellungen keine vollständige Belegung der Ergebnisse möglich war. Ein Problem bestand beispielsweise im Nachweis des TSH-Wertes beim Neugeborenen-Screening. Die Ergebnisse des Neugeborenen-Screenings werden am Universitätsklinikum in Heidelberg ausgewertet und gespeichert. Ein Zugriff auf diese Daten ist aufgrund des Datenschutzes insbesondere nur mithilfe eines Barcodes möglich, der wiederum nur zehn Jahre im Archiv des Homburger Universitätsklinikums aufbewahrt wird. Das erklärt die geringe Anzahl an Neugeborenen-TSH-Werten von nur zwölf Patienten, wodurch Schlussfolgerungen nur eingeschränkt möglich waren. Um eine genauere Beurteilung der Ergebnisse der Neugeborenen-Screenings zu ermöglichen, sind demnach weitere Studien notwendig.

5.3 Fazit

Abschließend gilt es die wichtigsten Ergebnisse dieser retrospektiven Studie noch einmal anschaulich zusammenzufassen:

- Kinder mit Down-Syndrom zeigen eine eindeutige Prädisposition zur Entwicklung von Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse.
- Schilddrüsenerkrankungen beginnen überwiegend vor dem fünften Lebensjahr, ein zweiter Peak für das Manifestationsalter zeichnet sich bei den Kindern mit Eintritt in das Pubertätsalter (elf bis fünfzehn Jahre) ab.

Die nachfolgenden Prozentangaben beziehen sich ausschließlich auf die 127 Kinder der Gesamtpopulation mit Down-Syndrom, bei denen eine manifeste Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert wurde:

- Insbesondere der Anteil angeborener Hypothyreosen ist mit 26,8% stark erhöht.
- Unter Hormonersatztherapie konnte sich eine TSH-Wert Normalisierung einstellen, eine spätere Entwicklung von Antikörpern wurde unter Therapie nicht beobachtet, sodass ein protektiver Effekt angenommen werden kann.
- Bei circa jedem fünften Patienten liegt nur eine milde Form der Schilddrüsenunterfunktion im Sinne einer Hyperthyreotropinämie vor.
- Eine autoimmune Genese konnte bei 18,9% nachgewiesen werden: Antikörper wurden bereits in einem früheren Alter detektiert, wobei der Anteil autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen parallel zum Mittelwert der TPO-Antikörper mit zunehmendem Alter anstieg.
- Das Risiko für das Vorliegen einer Zöliakie bei gleichzeitig bestehender Hypothyreose ist circa 16-fach erhöht.

Die Abbildung 19 gibt noch einmal ergänzend einen Überblick über das untersuchte Patientenkollektiv und die jeweilige Präsenz der verschiedenen Schilddrüsenfunktionsstörungen. Die Zahlen in den Klammern stehen jeweils für die Anzahl der betroffenen Personen.

Insgesamt sind Vorgaben zu Screening-Maßnahmen und Therapieentscheidungen zu Schilddrüsenerkrankungen bei Menschen mit Down-Syndrom sehr uneinheitlich. Final werden daher auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie Empfehlungen ausgesprochen, die in Anlehnung an die derzeitigen Leitlinien aufgestellt wurden ((Dgkj), 2016; Krude, 2010; Schübel et al., 2016). Da sich diese Empfehlungen am aktuellsten Wissensstand orientieren, und klare Entscheidungshilfen für den täglichen Umgang mit Kindern in Down-Syndrom Ambulanzen und Sprechstunden darstellen, sind sie fundamental für die zukünftige Versorgung dieser Kinder. Der Anteil an

Schilddrüsenerkrankungen ist so groß, dass eine angemessene Berücksichtigung notwendig ist, vor allem da jegliche Symptome mit Hilfe einer einfach umzusetzenden Hormonersatztherapie verhindert werden können. Die Etablierung dieses Konzeptes ist demnach maßgeblich für eine adäquate medizinische Begleitung der Kinder mit Down-Syndrom, und hat eine außerordentlich große Bedeutung für die alltägliche Lebensqualität der Kinder.

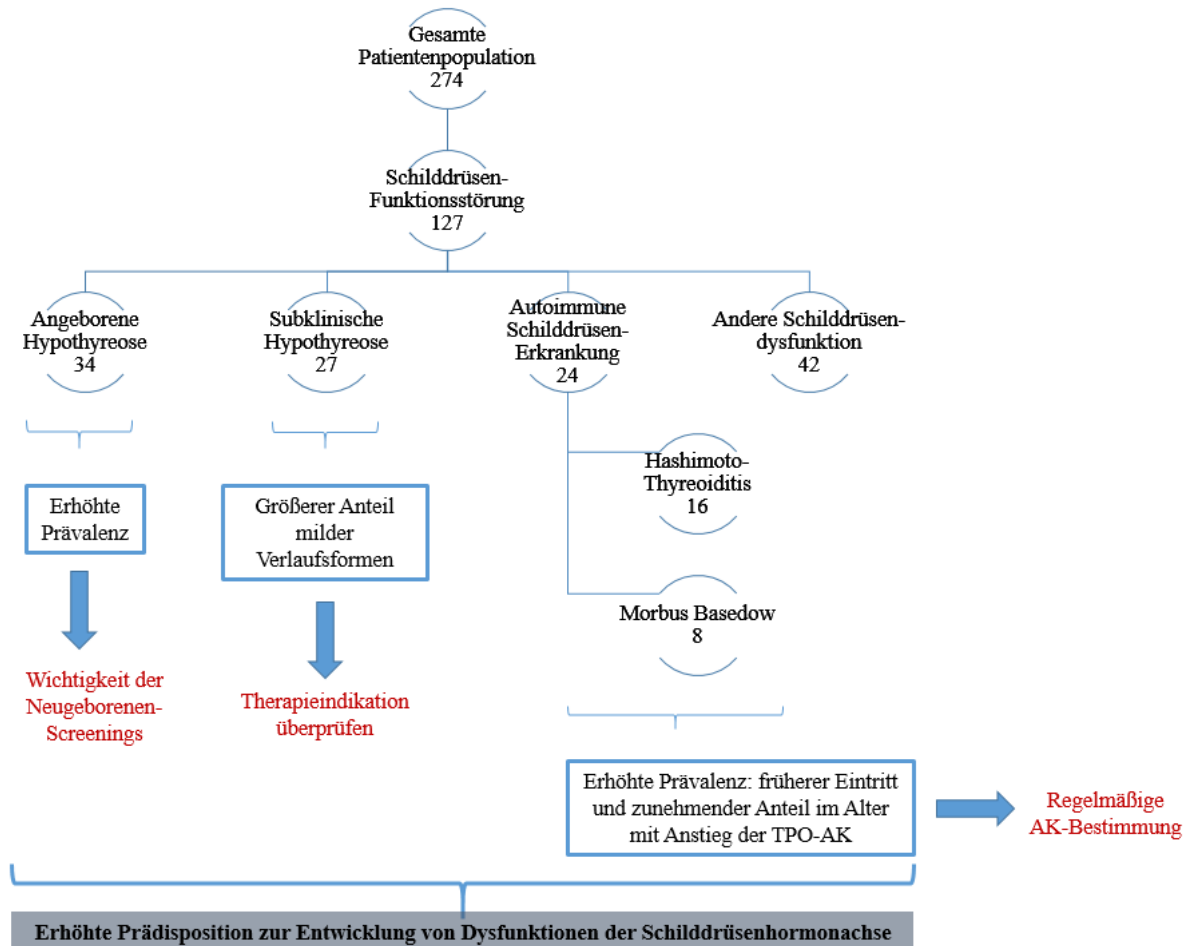


Abbildung 19: Übersicht über die Patientenpopulation der Studie mit Darstellung der Prävalenz der einzelnen Schilddrüsenfunktionsstörungen

5.3.1 Screening-Empfehlungen

Prinzipiell ist eine Screening-Maßnahme als nützlich anzuerkennen, wenn die untersuchte Erkrankung häufig vorkommt und mit einem vermeidbaren Gesundheitsrisiko assoziiert ist, wenn die Untersuchungsmethoden zuverlässig sind und es eine Behandlung gibt, die weiteres Fortschreiten verhindern kann (Kariyawasam et al., 2015). All diese Aspekte werden von einfachen Screening-Methoden wie einer Blutentnahme zur Detektion von Dysfunktionen der Schilddrüsenhormonachse erfüllt. Da diese Erkrankungen bei Menschen mit Down-Syndrom mit einer sehr hohen Prävalenz vergesellschaftet sind und verschiedenste Gesundheitsschäden mit Hilfe einer Hormonsubstitution

verhindert werden können, kann die Erforderlichkeit von Screening-Maßnahmen in diesem Fall definitiv rechtfertigt werden.

Das Ziel dieser Studie war unter anderem das Timing der Schilddrüsenerkrankungen besser zu identifizieren. Die Ergebnisse erlaubten die Reevaluation der bisherigen Screening-Empfehlungen. Die Empfehlungen, die auf Grundlage dieser Studie und des Vergleichs zum aktuellen Wissensstand formuliert wurden, sind zur besseren Übersicht in Abbildung 20 dargestellt. Die Erarbeitung dieses Leitfadens fand unter Berücksichtigung der aktuellen S2k-Leitlinien zu Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter sowie Erkenntnissen veröffentlichter Paper statt ((Dgkj), 2016; Amr, 2018; Iughetti et al., 2015; Kariyawasam et al., 2015; King et al., 2014; Luton et al., 2012; Pierce et al., 2017; Popova et al., 2008; Purdy et al., 2014).

Aufgrund der Maskierung der Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion oder -überfunktion, gewinnen die Screeningtests einen umso höheren Stellenwert. Es ist ersichtlich, dass Kontrolluntersuchungen in den ersten beiden Lebensjahren verstärkt durchgeführt werden sollten. Gründe dafür sind zum einen, eine relativ hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen im Neugeborenen-Screening von 5-10% (Purdy et al., 2014). Zum anderen sind die isolierten Ergebnisse des Neugeborenen-Screenings nicht mehr ausreichend, da die TSH-Werte oft nur mäßig erhöht sind, was auch die Ergebnisse dieser Studie nahelegen. Nur geringfügig ausgeprägte thyroideale Abnormalitäten könnten dem Neugeborenen-Screening demnach entgehen. Folglich soll dieser Gefahr durch eine absichernde Untersuchung im ersten Lebensmonat entgegengewirkt werden. Auch wenn die Kosten einer TSH-Wert Bestimmung von 4,37 Euro (Quelle: Zentrallabor Universitätsklinikum des Saarlandes) zunächst hoch erscheinen, gibt es drei Gründe, die für diese Maßnahme der Gesundheitsprävention sprechen:

- Die Konsequenzen des Übersehens und die daraus resultierende Folgeerkrankung sind von solch schwerer Natur, dass diese Kosten gerechtfertigt sind.
- Einsparungen der Krankenversicherungen sind an dieser Stelle bei Kindern mit zahlreichen Komorbiditäten nicht nur unangebracht, sondern sogar gesundheitsschädlich. Kosteneinsparungen sollten passender bei einem anderen Patientenkollektiv erfolgen. So könnte beispielsweise auf die in hausärztlichen Praxen oft durchgeführte Vitamin-D-Bestimmung bei asymptomatischen, gesunden Erwachsenen verzichtet werden. Die Kosten dafür belaufen sich auf 9,97 Euro, vergleichsweise mehr als doppelt so teuer wie eine TSH-Wert Bestimmung und die Untersuchung bleibt ohne therapeutische Konsequenz.
- Es wäre unwirtschaftlich, auf diese Screening-Maßnahme zu verzichten, da die Kosten der Therapie als auch der zusätzliche Pflegeaufwand bei entstehender Entwicklungsretardierung die einmalige „Investition“ deutlich übersteigen.

Ein zusätzlicher Check-up könnte problemlos mit der U3-Untersuchung verbunden werden, welche in der Regel zwischen der vierten bis fünften Lebenswoche durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Untersuchung soll explizit nach Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung gefragt und diese mittels einer Blutentnahme zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone verifiziert werden. Auf diese Weise kann das Risiko des Übersehens einer späten Form der konnatalen Hypothyreose minimiert werden. Da Untersuchungen während des ersten Lebensjahres besonders wichtig sind, sollten sie in regelmäßigen Abständen erfolgen. Empfohlen werden Check-up Untersuchungen im dritten, sechsten und zwölften Monat.

Ab dem zweiten Lebensjahr sollte eine halbjährige Kontrolle durchgeführt werden. Bei weiterhin unauffälligen Befunden genügt anschließend die jährliche Untersuchung der Schilddrüse. Zu weiter abklärungsbedürftigen Befunden würden beispielsweise eine leichte TSH-Wert Erhöhung, fT3 und fT4-Wert Erniedrigungen oder der Nachweis thyroidaler Auto-Antikörper zählen. In diesem Fall sollte eine weitere Abklärung mit Ausschluss einer Hyperthyreotropinämie oder autoimmuner Genese erfolgen. Bei Erhärtung des Verdachtes auf eine Hyperthyreotropinämie, wird die Fortsetzung halbjähriger Kontrollen der Schilddrüsenhormone empfohlen. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen sollten mindestens jährlich kontrolliert werden. Hier besteht unter anderem das Risiko einer Fluktuation zwischen einer Hashimoto-Thyreoiditis und eines Morbus Basedows, was eine nachfolgende Therapieanpassung erforderlich machen würde. Bei autoimmunen oder iatrogenen Schilddrüsenfunktionsstörungen ist zudem eine regelmäßige Schilddrüsenultraschalluntersuchung indiziert, unter anderem zur Beurteilung der Vaskularisation im Duplex-Mode.

Eine weitere Zusatzuntersuchung wird mit Eintritt in das Pubertätsalter empfohlen, da gemäß der hiesigen Studie in diesem Alter ein zweiter Häufigkeitsgipfel für die Manifestation von Schilddrüsenerkrankungen liegt. Eine Blutwertkontrolle kann analog der U3-Untersuchung auch hier problemlos mit der Jugenduntersuchung J1 oder J2 verbunden werden, die im Alter von 12 bis 14 beziehungsweise 16 bis 17 Jahren erfolgen sollte.

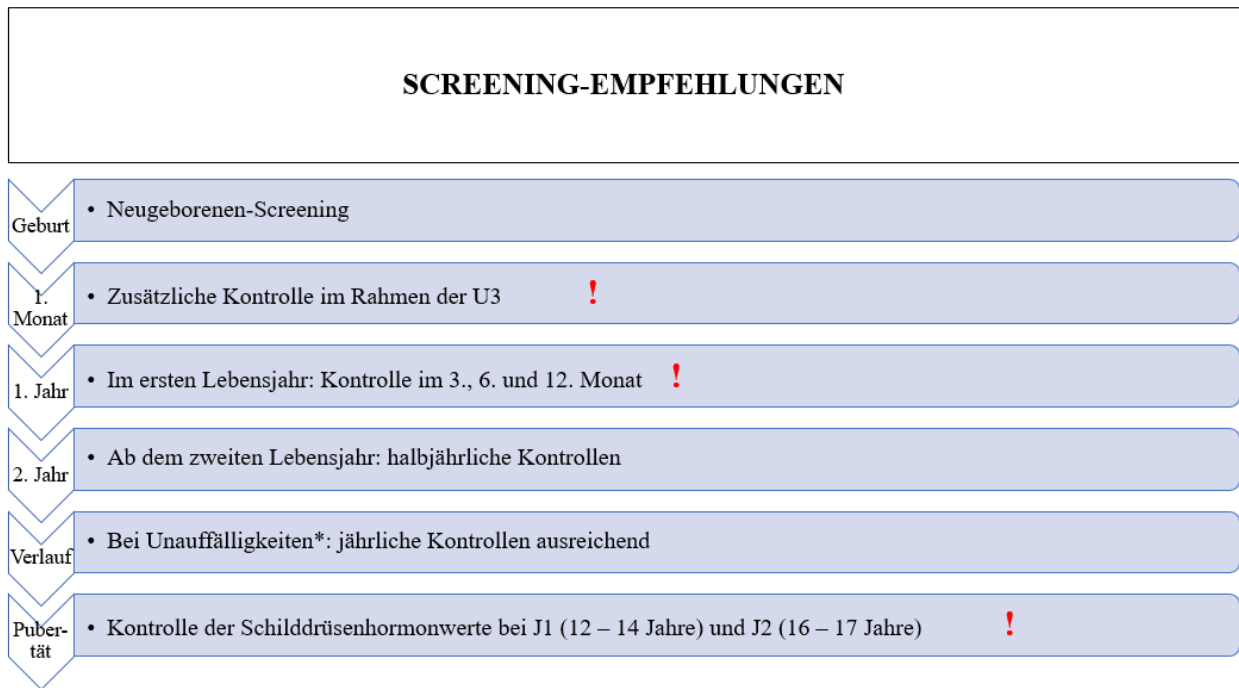


Abbildung 20: Screening-Empfehlungen

*) Unauffälligkeiten implizieren das Nicht-Vorhandensein einer Hyperthyreotropinämie oder autoimmunen Genese.

Die mit (!) markierten Empfehlungen basieren auf den Erkenntnissen dieser Studie.

Zwar implizieren diese Empfehlungen vermehrte Arztbesuche, was mit Unannehmlichkeiten für die Kinder verbunden sein kann. Im Vordergrund steht bei all diesen Untersuchungen allerdings immer das Wohl des Kindes und das Verhindern vermeidbarer Erkrankungen und daraus resultierender zusätzlicher Entwicklungsretardierungen im Sinne eines präventiven Ansatzes. Das anschließende jährliche Monitoring ist äußerst wichtig, um mögliche thyroideale Abnormalitäten rechtzeitig zu erfassen und eine adäquate Therapie einleiten zu können. Das Unerkanntbleiben kann zu irreversiblen Gesundheitsschäden führen, die sonst vermieden werden könnten. Die regelmäßigen Check-ups sollten demnach als essentieller Schutz für die Gesundheit der Kinder betrachtet werden. Ziel dieser Vorgabe ist es außerdem, eine Sensibilisierung für dieses Thema zu erreichen. Insbesondere Eltern sollten vermehrt aufgeklärt werden, denn sie sind die erste Anlaufstelle für die Kinder und sollten über diese Erkrankung und die Präsentation von Symptomen geschult werden. Auf die Schilddrüsen-Problematik bei Kindern mit Down-Syndrom sollte auch in den Kliniken mehr Aufmerksamkeit gelenkt werden. In diesem Sinne ist auch ein Appell an alle betreuenden Ärzte und spezialisierten Down-Syndrom-Ambulanzen gerichtet, dass die Schwelle zu diagnostischen Tests bei jeglichen Auffälligkeiten oder klinischen Anhaltspunkten für Schilddrüsen-Funktionsstörungen niedrig sein sollte. Ein weiterer Ansatz ist die Bestimmung von Schilddrüsen-Hormonwerten bei Routine-Laborkontrollen im Rahmen anderer Indikationen wie beispielsweise kardiologischen, infektiologischen oder gastroenterologischen Abklärungen.

5.3.2 Therapie-Empfehlungen

Die Therapie-Empfehlungen orientieren sich ebenfalls am aktuellen Kenntnisstand unter Einbeziehung der Ergebnisse der durchgeführten Studie. Bezüglich der Einleitung therapeutischer Maßnahmen gibt es zahlreiche unterschiedliche Empfehlungen und Ansichten (Popova et al., 2008; Van Trotsenburg et al., 2005; Zwaveling-Soonawala et al., 2017). Ziel dieser Arbeit ist es, ein einheitliches Konzept aufzustellen, welches für grundsätzlich jede Variante der Schilddrüsendysfunktion eine Lösung bietet und klare therapeutische Maßgaben vorgibt. Anhand dieses Leitfadens soll es in Zukunft ermöglicht werden, im klinischen Alltag eine strukturierte und fundierte Entscheidung für oder gegen eine Therapie zu treffen. Zur besseren Übersicht wurden die Empfehlungen in Abbildung 21 veranschaulicht.

Die Abbildung 21 hebt hervor, dass die Schilddrüsenerkrankung zunächst genauer definiert, und einer der Subkategorien zugeordnet werden muss. Bei einer konnatalen Hypothyreose sollte eine Therapie ohne Verzögerungen eingeleitet werden. Hier ist explizit die unmittelbare Substitution der Hormone zu beachten. In einer Studie von Luton et al. konnte gezeigt werden, dass ein verzögerter Behandlungsstart mit späteren intellektuellen Einbußen assoziiert ist (Luton et al., 2012). Eine ähnliche Arbeit von Purdy et al. belegt, dass eine um drei Monate verspätete Therapieeinleitung bereits zu mentaler Retardierung führt (Purdy et al., 2014). In der hiesigen Studie zeigte sich der Behandlungsstart nahezu deckungsgleich mit dem Diagnosezeitpunkt. Auf einen unmittelbaren Start der Therapie sollte demnach unbedingt geachtet werden. Über den potentiell protektiven Effekt einer Therapie auf die spätere Entwicklung von Antikörpern wurde zu Beginn der Diskussion bereits verwiesen. Bei einer angeborenen Hypothyreose besteht demnach die eindeutige Aufforderung zur sofortigen Einleitung einer Therapie. Wenn sich eine manifeste Hypothyreose mit eindeutiger TSH-Wert Erhöhung und Suppression von fT3 und fT4 präsentiert, besteht ebenfalls eine klare Indikation zur Hormonsubstitution.

Die Hyperthyreotropinämie beziehungsweise subklinische Hypothyreose stellt eine Untergruppe dar, die zunehmend an Bedeutung gewinnt. Aufgrund der hohen Prävalenz milder Schilddrüsenunterfunktionen, müssen Therapieempfehlungen in einem solchen Fall präziser ausgesprochen werden als es bei Kindern ohne Trisomie 21 der Fall wäre. Als nachhaltigster Kritikpunkt an einer Therapie gilt derzeit eine zu hohe Rate an Übertherapie trotz möglicher Selbstlimitierung der TSH-Wert-Erhöhung. Diese Studie zeigte allerdings, dass die Remissionsrate deutlich niedriger als erwartet war, und sich eine klare Tendenz zur Einstellung einer manifesten Hypothyreose bei allen Patienten abzeichnete. Diesen Patienten sollten Therapiemöglichkeiten in keinem Fall verwehrt bleiben. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die Hormontherapie zusätzlich günstig auf Wachstum und Entwicklung auswirken kann (Whooten et al., 2018). Jeder Entwicklungsschritt ist ein Meilenstein für Kinder mit Down-Syndrom. Daher sollte ihnen auch keine

Diskussion

Möglichkeit verwehrt bleiben, um die individuelle optimale Entwicklung zu erreichen. Kinder mit Down-Syndrom leiden bereits grundlegend an einer Entwicklungsretardierung. Einer Verstärkung dieses Prozesses durch eine Schilddrüsendysfunktion kann mittels einer Thyroxin-Therapie entgegengewirkt werden. Die optimale Einstellung der Schilddrüsenhormone kann bereits große Auswirkungen haben. Um das Ausmaß und die Konsequenzen dieser Therapie nachhaltig vorhersagen zu können, besteht die Notwendigkeit weiterer Forschungen. Es sollte allerdings keinem Kind die Ausschöpfung der Möglichkeiten für optimale Entwicklungschancen verwehrt bleiben. Die verschiedenen Handlungswege bei Hyperthyreotropinämie sind der Abbildung 21 zu entnehmen, wobei insgesamt eine eindeutige Positionierung für eine Therapie besteht. Die Einleitung therapeutischer Maßnahmen sollte als Intervention betrachtet werden, die auch das Ziel hat, spätere Komorbiditäten wie autoimmune Erkrankungen und Entwicklungsverzögerungen zu verhindern. Jede präventive Möglichkeit sollte für das Wohl der Kinder mit Down-Syndrom genutzt werden.

Bei Schilddrüsendysfunktionen mit autoimmuner Genese sollte ebenfalls eine Therapie eingeleitet werden. Diese richtet sich nach dem vorliegenden Krankheitsbild. Therapeutische Maßnahmen können gegebenenfalls vor Antikörperspitzen schützen. Ein Rückgang der TPO-Antikörper konnte in dieser Studie bei 25% aller therapierten Patienten mit autoimmuner Schilddrüsendysfunktion nachgewiesen werden, was den potentiell protektiven Effekt unterstreicht. Eine Therapie bietet demnach die Möglichkeit ein weiteres Fortschreiten zu verhindern.

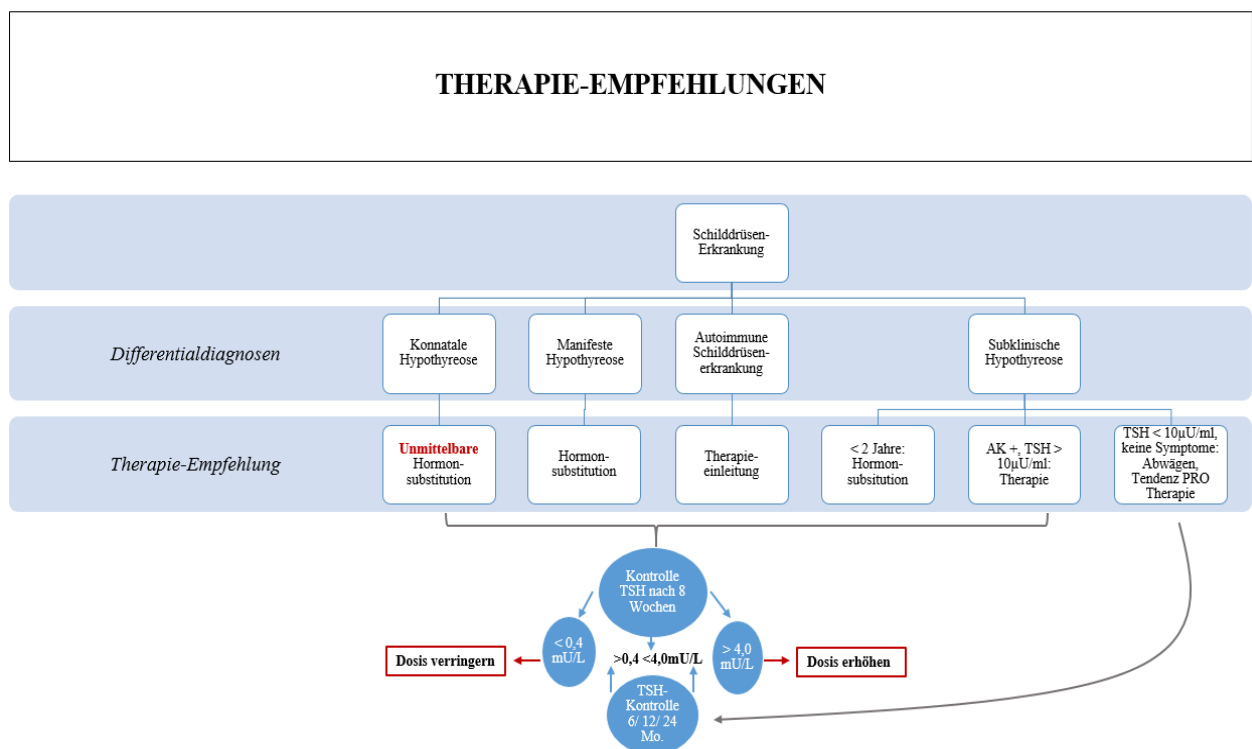


Abbildung 21: Therapie-Empfehlungen

Die Ergebnisse dieser Studie und die Erarbeitung der Screening- und Therapieempfehlungen auf der Basis der aktuellen Leitlinien und dem Konsens der Studie, sind unverzichtbar für die adäquate klinische Betreuung der Kinder mit Down-Syndrom. Sie machen die dringende Notwendigkeit für engmaschige Kontrolluntersuchungen deutlich und zeigen die möglichen positiven Effekte therapeutischer Maßnahmen. Die Gewährleistung optimaler Entwicklungschancen sollte oberste Priorität bei Kindern mit Trisomie 21 haben. Dazu trägt die Analyse der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse mit anschließender therapeutischer Ausbalancierung der hormonellen Situation wesentlich bei. Das Bewusstsein über die Kraft dieser Auswirkungen wurde in dieser Arbeit gestärkt.

5.4 Perspektive

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen eindeutig die Prädisposition von Kindern mit Down-Syndrom für Schilddrüsenerkrankungen. Die Schlussfolgerungen in Form von Screening- und Therapieempfehlungen sind von großer klinischer Bedeutung und wichtig für die zukünftige Patientenversorgung. Für die Optimierung der Lebensqualität dieser Kinder sind diese Beobachtungen nicht nur sinnvoll, sondern sogar essentiell notwendig. Durch adäquate Prävention in Form von regelmäßigen Check-up Untersuchungen und rechtzeitige Therapieeinleitung im Falle einer Schilddrüsendysfunktion, können Symptome effektiv verhindert und ein Ausbleiben negativer Konsequenzen einer Schilddrüsenerkrankung erzielt werden. Diese positiven Effekte unterstreichen final die Relevanz der Untersuchungen. Auch wenn sie einen geringfügig erhöhten Aufwand für die Kinder und ihre Eltern implizieren, überwiegt eindeutig der präventive Faktor. Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erlauben ein Absichern der Diagnose. Folglich wird nur bei Erhärtung der Verdachtsdiagnose eine Therapie eingeleitet und somit ein Schutz vor Übertherapie geboten. Die Screening-Methoden in Form von Blutwertkontrollen stellen außerdem eine Kosten-Nutzen günstige und zuverlässige Methode dar, die im Klinikalltag leicht zu integrieren und anzuwenden ist.

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse wäre eine größere Fallzahl durch Hinzuziehung weiterer Institutionen mit dem Ziel einer Multicenterstudie wünschenswert. Um die Aussagekraft in diesem Sinne steigern zu können, müssten die Schilddrüsendaten allerdings deutschlandweit standardmäßig von den Down-Syndrom-Ambulanzen miterfasst und kontrolliert werden. Ziel ist es demnach auch, in Zukunft für die Prädisposition dieser Erkrankung bei Kindern mit Down-Syndrom zu sensibilisieren, um eine lückenlosere Erfassung der Daten zu erreichen. Nur so besteht die Möglichkeit, große Multicenterstudien effizient durchführen zu können.

Insbesondere der Aspekt der TSH-Wert-Beurteilung bei den Neugeborenen-Screenings bedarf einer weiteren Abklärung. Hierzu wäre die Transparenz der Ergebnisse dieser Screenings entscheidend. Um validere Aussagen über die TSH-Wert-Bereiche der Neugeborenen fällen zu können, sind weitere Analysen der Werte zu Geburt sowie vier bis fünf Wochen postnatal notwendig. Diese könnten eine

Diskussion

Beurteilung eventueller TSH-Wert Verschiebungen bei Neugeborenen mit Down-Syndrom ermöglichen.

Die Frage nach protektiven Effekten der Therapie konnte in der vorliegenden Studie nur partiell beantwortet werden. Es bleibt zu klären ob rechtzeitig eingeleitete Therapiemaßnahmen die Entwicklung autoimmuner Erkrankungen signifikant verringern können, und somit neben der Stabilisierung der Schilddrüsenhormonachse auch einen Schutz vor weiteren Komorbiditäten bieten können. Diese Fragen verdeutlichen die Notwendigkeit einer randomisierten Doppelblindstudie. Es sind folglich weitere Studien, insbesondere mit Fokus auf die Hyperthyreotropinämie bei Kindern mit Down-Syndrom erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. (DGKJ) DGfK-uJ (2016). S2k-Leitlinie Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter (AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin), pp. 157
2. Amr NH (2018) Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed* 89:132-139
3. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S (2004) Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 5:725-738
4. Antonarakis SE (2017) Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet* 18:147-163
5. Aversa T, Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M (2014) In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 24:744-747
6. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M (2015a) Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr* 41:39
7. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, Predieri B, Mussa A, Mirabelli S, De Luca F, Wasniewska M (2015b) Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones (Athens)* 14:410-416
8. Aversa T, Valenzise M, Salerno M, Corrias A, Iughetti L, Radetti G, De Luca F, Wasniewska M (2015c) Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital J Pediatr* 41:87
9. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Iughetti L, Tessaris D, Capalbo D, Predieri B, De Luca F, Wasniewska M (2016) In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29:1041-1046
10. Aversa T, Crisafulli G, Zirilli G, De Luca F, Gallizzi R, Valenzise M (2018) Epidemiological and clinical aspects of autoimmune thyroid diseases in children with Down's syndrome. *Ital J Pediatr* 44:39
11. Babic Bozovic I, Stankovic A, Zivkovic M, Vranekovic J, Mahulja-Stamenkovic V, Brajenovic-Milic B (2019) Maternal LINE-1 DNA Methylation and Congenital Heart Defects in Down Syndrome. *Front Genet* 10:41
12. Basaria S, Cooper DS (2005) Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118:706-714
13. Bundesvereinigung K (2012). *Wirkstoff Aktuell - Dronedaron*, pp. 5
14. Cebeci AN, Guven A, Yildiz M (2013) Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5:116-120
15. Champion B, Gopinath B, Ma G, El-Kaissi S, Wall JR (2008) Conversion to Graves' hyperthyroidism in a patient with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis documented by real-time thyroid ultrasonography. *Thyroid* 18:1135-1137
16. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W (2007) Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 48:191-195
17. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillaron JJ, Flores JA, Hernandez E, Corretger JM, Cano JF (2013) Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res* 73:674-678
18. De Luca F, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R, Cassio A, Mussa A, Aversa T, Radetti G, Arrigo T (2010) Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *Eur J Endocrinol* 162:591-595

19. Engel R (2013) Randy Engel interview with Dr. Marthe Gautier, discoverer of trisomy 21. RenewAmerica
20. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y (2011) Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 41:190-197
21. Fernhoff PM, Brown AL, Elsas LJ (1987) Congenital hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. *Lancet* 1:490-491
22. Finance O, Manning A, Chatelain P (1995) Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 26:570-576
23. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R (1984) Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 104:545-549
24. Gautier M (2009a) La découvreuse oubliée de la trisomie 21. *La Recherche*
25. Gautier M (2009b) [Fiftieth anniversary of the trisomy 21: return on a discovery]. *Med Sci (Paris)* 25:311-315
26. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF (2009) Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:110-114
27. Gortner L, Meyer S (2018) Pädiatrie Duale Reihe, 5. Auflage edn, Thieme).
28. Hennes P, Rohrer T, Thon A, Dost A, Rami B, Holl R (2008) Diabetologie und Stoffwechsel - Diabetes bei Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom.
29. Heufelder A, Wiersinga W (1999) Störungen der Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron - Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*:8
30. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo SF, Garavelli L, Biagioni O, Bedogni G, Bozzola M (2014) Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr* 82:113-121
31. Iughetti L, Lucaccioni L, Fugetto F, Mason A, Predieri B (2015) Thyroid function in Down syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* 10:525-532
32. Jorgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, Frisch M (2010) Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum* 62:658-666
33. Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Jacobsen S, Frisch M (2012) Childbirths and risk of female predominant and other autoimmune diseases in a population-based Danish cohort. *J Autoimmun* 38:J81-87
34. Kahaly G, Dietlein M, Gärtner R, Mann K, Dralle H (2007) Amiodaron und Schilddrüsendysfunktion. *Deutsches Ärzteblatt*:6
35. Kariyawasam D, Carre A, Luton D, Polak M (2015) Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. *Horm Res Paediatr* 83:126-131
36. King K, O'Gorman C, Gallagher S (2014) Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 183:1-6
37. Knauer-Fischer S Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow: Autoimmunthyreoiditis im Kindes- und Jugendalter ATOS Klinik Heidelberg:4
38. Krude H (2010) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose. *Deutsche Gesellschaft Endokrinologie*:24
39. Langdon Down J (1866) Observations on the Classification of Idiots *Journal of Mental Science*:121-123
40. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G, Espe Pes Slep Jspe Apeg Appes I, Congenital Hypothyroidism Consensus Conference G (2014) European Society for Paediatric Endocrinology consensus

- guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99:363-384
41. Lejeune J, Gautier M, Turpin R (1959a) Les chromosomes humains en culture de tissus. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*:602–603
 42. Lejeune J, Turpin R, Gautier M (1959b) [Mongolism; a chromosomal disease (trisomy)]. *Bull Acad Natl Med* 143:256-265
 43. Liesenkotter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Gruters A (1997) Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 Suppl 4:46-50
 44. Luton D, Azria E, Polak M, Carre A, Vuillard E, Delezoide AL, Guibourdenche J (2012) Thyroid function in fetuses with down syndrome. *Horm Res Paediatr* 78:88-93
 45. Majumder A, Sanyal D (2012) A case of simultaneous occurrence of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Endocrinol Metab* 16:S338-339
 46. Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, Chatelain P (1995) SR 33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 26:453-461
 47. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE (2001) The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22:240-254
 48. Medizinprodukte BfAu (2010). Amiodaron Art. 45 Fach- und Gebrauchsinformation (BfArM)
 49. Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hochberg Z (2012) Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis. *Arch Dis Child* 97:595-598
 50. Nennstiel-Ratzel U, Genzel-Boroviczény O, Böhles H, Fusch C, Grüters-Kieslich A, Mohnike K, Rossi R, Ensenauer R, Odenwald B, Hoffmann G (2011). Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien (AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin), pp. 40
 51. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, Mortara L, Accolla RS, Nespola L (2012) Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol* 169:238-243
 52. Pepe G, Corica D, De Sanctis L, Salerno M, Faienza MF, Tessaris D, Tuli G, Scala I, Penta L, Alibrandi A, Pajno GB, Aversa T, Wasniewska M, Thyroid Study Group of the Italian Society of Pediatric E, Diabetology (2020) Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in Down syndrome children. *Eur J Endocrinol* 182:385-392
 53. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD (2017) Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr* 87:170-178
 54. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD (2008) Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res* 70:278-284
 55. Prinz C (2012) *Basiswissen Innere Medizin*, Springer).
 56. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP (2014) Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol* 34:936-940
 57. Rastogi MV, LaFranchi SH (2010) Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 5:17
 58. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ (1997) Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 71:29-32
 59. Roche Diagnostics G (2017a). TSH CalSet COBAS (http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/TSHPI/TSH_CalSet_2017-02,_V_9.0.pdf, Roche Diagnostics GmbH)

60. Roche Diagnostics G (2017b). FT3 III CalSet COBAS
(http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/FT3P1/FT3_CalSet_2017-01_V4.pdf, Roche Diagnostics GmbH)
61. Roche Diagnostics G (2018a). Elecsys FT3 III COBAS
(http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/FT3P1/ft3_III_05_2018_V3.pdf, Roche Diagnostics GmbH)
62. Roche Diagnostics G (2018b). CalSet FT4 III COBAS
(http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/FT4P1/FT4_III_CalSet_112018.pdf, Roche Diagnostics GmbH)
63. Roche Diagnostics G (2018c). Elecsys FT4 III COBAS
(http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/FT4P1/FT4-III_20180309_1142.pdf, Roche Diagnostics GmbH)
64. Roche Diagnostics G (2019). ELECSYS TSH COBAS
(http://zentrallaborweb.uniklinikum-saarland.de/labor/data/Beipackzettel/COBAS/TSHP1/TSH_201904V1.pdf, Roche Diagnostics GmbH)
65. Roubertoux PL, Kerdelhue B (2006) Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 36:346-354
66. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, Baccichetti C, Piccolo M, Betterle C, Busnardo B (1995) Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 18:35-40
67. Sankar HV, Anjukrishna K, Riaz I (2018) Thyroid Stimulating Hormone Level at Diagnosis as a Predictor of Persistent Subclinical Hypothyroidism in Children with Down Syndrome. *Indian Pediatr* 55:576-578
68. Sarici D, Akin MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M (2012) Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr* 38:44
69. Schübel J, Voigt K, Bründel K-H, Bergmann A (2016) S2k-Leitlinie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin eV (DEGAM):39
70. Silbernagl S, Despopoulos A (2003) Taschenatlas der Physiologie, 6. Auflage edn, Thieme).
71. Takasu N, Matsushita M (2012) Changes of TSH-Stimulation Blocking Antibody (TSBAb) and Thyroid Stimulating Antibody (TSAb) Over 10 Years in 34 TSBAb-Positive Patients with Hypothyroidism and in 98 TSAAb-Positive Graves' Patients with Hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAAb in TSH-Receptor-Antibody (TRAb)-Positive Patients. *J Thyroid Res* 2012:182176
72. Tariverdian G, Paul M (1999) Genetische Diagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für Klinik und Praxis, Springer).
73. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH (2012) Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr* 78:113-118
74. Tischendorf FW (2017) Blickdiagnostik CompactAtlas der klinischen Inspektion und Differentialdiagnostik Schattauer).
75. Tuysuz B, Beker DB (2001) Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 90:1389-1393

76. Umar H, Muallima N, Adam JM, Sanusi H (2010) Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones* 42:31-35
77. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ (2005) The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3304-3311
78. van Trotsenburg AS, Stoupa A, Leger J, Rohrer TR, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P, Bartes B, Luton D, Salerno M, De Sanctis L, Vigone MC, Krude H, Persani L, Polak M (2020) Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guidelines update An ENDO-EUROPEAN REFERENCE NETWORK (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*
79. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, Lombardo F, Salerno M, Mussa A, Vigone MC, De Luca F (2010) Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. *Horm Res Paediatr* 73:473-476
80. Weetman AP (2013) The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J* 1:243-250
81. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A (2018) Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 25:61-66
82. Zwaveling-Soonawala N, Witteveen ME, Marchal JP, Klouwer FCC, Ikelaar NA, Smets A, van Rijn RR, Endert E, Fliers E, van Trotsenburg ASP (2017) Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. *Eur J Endocrinol* 176:505-513

7 Danksagung

Ich freue mich an dieser Stelle die Möglichkeit zu haben, einigen sehr wichtigen Menschen meinen Dank auszusprechen. Gerne möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mir während dieser Zeit tatkräftig und unterstützend zur Seite gestanden haben. Die Realisation dieser Promotionsarbeit war nur durch den hilfsbereiten Beistand aller Beteiligten möglich.

Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Tilman Rohrer. Er hat mich sehr geduldig über die gesamte Promotionsphase betreut und begleitet. Ich bin ihm sehr dankbar, dass er mir dieses Thema für meine Promotionsarbeit überlassen hat und mir bei jedem Schritt tatkräftig zur Seite stand. Er hat mich an die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens herangeführt und mir die größte Unterstützung geboten. Ich möchte ihm außerdem für seine investierte Zeit und das jederzeit entgegengebrachte Verständnis danken. Dank seines Engagements wurde diese Promotionsarbeit zu einem sehr lebendigen Thema. Ich hatte die Chance Herrn Prof. Dr. Rohrer in der Down-Syndrom Sprechstunde zu begleiten, Kongresse zu besuchen und am Treffen der Deutschen-Down-Syndrom Ambulanzen teilzunehmen. Durch diese Möglichkeiten lernte ich, die Welt aus der Sicht der Kinder mit Down-Syndrom zu sehen und ein wenig besser zu verstehen. Es war für mich eine sehr bedeutende und wertvolle Erfahrung. Dadurch wurde diese Promotionsarbeit zu einer Herzensangelegenheit für mich. Ich danke Herrn Prof. Dr. Rohrer für diese besonderen Einblicke und das aktive Involvieren in den persönlichen Kontakt mit den Kindern.

Ferner gilt dem gesamten pädiatrischen Endokrinologie-Team des Universitätsklinikums des Saarlandes ein großer Dank. Ich wurde sehr liebevoll in das Team aufgenommen und erfuhr jederzeit Hilfestellung und Rat. Eine Person möchte ich an dieser Stelle besonders hervorheben, Tina Leßmeister-Bastian, die mich immer unterstützte und mir mit wertvollen Anregungen zur Seite stand. Auch dem IT-Beauftragten der Pädiatrie, Herrn Nunold, der mir bei jeglichen computerbezogenen Einstiegshürden eine Lösung bot, gilt an dieser Stelle ein großer Dank. Weiterhin möchte ich mich gerne bei Frau Wagenpfeil, Mitarbeiterin des Institutes für Medizinische Biometrie am Universitätsklinikum des Saarlandes, bedanken. Ohne sie wäre meine statistische Auswertung nicht in diesem Ausmaß möglich gewesen. Ich danke ihr für die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich die liebevolle Unterstützung meiner Familie, bestehend aus meinen Eltern Elke und Wendelin Riehm, meinem Bruder Benjamin Maximilian mit seiner Partnerin Margaux Iemboli sowie meiner Großmutter Waltraud Meiser und meiner Freunde Michael Kunz und Johanna Wiedenroth hervorheben. Auch Constantin Weichert bin ich für seine Unterstützung sehr verbunden. Mein Dank gilt ebenfalls dem langjährigen Familienfreund Nick Cox. Ihnen gebührt ein ganz besonderer Dank. Sie haben zu jedem Zeitpunkt an mich geglaubt, mich motiviert und mir Kraft geschenkt. Deren selbstlose Unterstützung weiß ich sehr zu schätzen, sie ist etwas sehr Wertvolles. Ohne diesen Beistand wäre es mir nicht möglich gewesen, alle meine Ziele während dieses Studiums zu realisieren.

8 Publikationen

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Schilddrüsendysfunktion	17
Abbildung 2: Patientenkollektiv mit Prävalenz zur Schilddrüsenfunktionsstörung	24
Abbildung 3: Alter bei Diagnosestellung der Hypothyreose (Monate).....	25
Abbildung 4: Eintrittszeitraum der Hypothyreose in Altersklassen	26
Abbildung 5: Detailansicht: Eintrittszeitpunkt der Hypothyreose in Altersklassen	27
Abbildung 6: Boxplot TSH-Werte	28
Abbildung 7: Behandlungsbeginn in Altersklassen	31
Abbildung 8: Neugeborenen-Screening	33
Abbildung 9: Entwicklung des TSH-Wertes unter Therapie.....	34
Abbildung 10: TPO-Antikörper-Mittelwerte in Abhängigkeit der Altersklassen	35
Abbildung 11: TPO-Antikörper Nachweis (kumulative Prozente) in Abhängigkeit von den Altersklassen	36
Abbildung 12: Pathologische TPO-Antikörper-Werte in Abhängigkeit von den Altersklassen	37
Abbildung 13: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 1.....	38
Abbildung 14: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 2.....	39
Abbildung 15: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 3.....	39
Abbildung 16: Amiodaron-induzierte Hypothyreose Fall 4.....	39
Abbildung 17: Geschlechterverteilung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen	48
Abbildung 18: Zeitverlauf der Schilddrüsen-Dysfunktionen bei Menschen mit Down-Syndrom.....	51
Abbildung 19: Übersicht über die Patientenpopulation der Studie mit Darstellung der Prävalenz der einzelnen Schilddrüsenfunktionsstörungen	54
Abbildung 20: Screening-Empfehlungen *) Unauffälligkeiten implizieren das Nicht-Vorhandensein einer Hyperthyreotropinämie oder autoimmunen Genese. Die mit (!) markierten Empfehlungen basieren auf den Erkenntnissen dieser Studie.	57
Abbildung 21: Therapie-Empfehlungen.....	59

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersspezifische Referenzwerte TSH.....	19
Tabelle 2: Altersspezifische Referenzwerte fT3	20
Tabelle 3: Altersspezifische Referenzwerte fT4	20
Tabelle 4: Thyroxin-Behandlung	29
Tabelle 5: Levothyroxin Dosierung.....	30

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Lebenslauf