

Macht TSH krank?

Relevanz einer isolierten TSH-Erhöhung im Kindes- und Jugendalter

In der kinderärztlichen Praxis stellt sich häufig die Frage, ob bei einer nur leichten Schilddrüsenfunktionsstörung eine Therapie begonnen werden sollte. Die Sorge um das Wohl der Patienten und die Gewissheit über den negativen Einfluss einer Hypothyreose ist dann meist Anlass für einen Behandlungsbeginn mit LT4. Viele dieser Indikationen sind aber wahrscheinlich nicht gerechtfertigt. In welchen Fällen eine LT4-Gabe sinnvoll ist oder nicht, wird in diesem Artikel anhand von Fallbeispielen erläutert.

Von Heiko Krude

Eine normale Schilddrüsenfunktion ist für die kognitive und motorische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen unerlässlich. Dies zeigt sich sehr eindrücklich an der schweren Entwicklungsstörung bei einer unbehandelten angeborenen Hypothyreose (1) und der Wachstumsstörung im Fall der autoimmun bedingten Hypothyreose in der Adoleszenz (2). Eine Behandlungsindikation mit L-Thyroxin (LT4) ist bei diesen schweren – aber seltenen – Funktionsstörungen ohne Frage gegeben. In der kinderärztlichen Praxis stellt sich aber viel häufiger die Frage, ob bei einer nur leichten Schilddrüsenfunktionsstörung eine Therapie begonnen werden sollte. Insbesondere gilt dies bei der häufigen Diagnose einer isolierten TSH-Erhöhung bei normalen T4- und T3-Werten (auch als latente Hypothyreose oder Hyperthyreotropinämie bezeichnet; bzgl. der verwendeten Nomenklatur der Schilddrüsenhormone siehe *Kasten 1*). Aufgrund der unspezifischen Symptome einer manifesten Hypothyreose wird bei vielen Kindern und Jugendlichen zum Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung der TSH-Wert bestimmt. Hierbei werden dann oft leicht erhöhte TSH-Werte er-

mittelt, die zu der Frage führen, ob in dieser Situation ebenfalls die normale Entwicklung der Kinder gefährdet ist beziehungsweise ob die erhöhten TSH-Werte Symptome verursachen.

Die Sorge um das Wohl der Patienten und die Gewissheit über den negativen Einfluss einer Hypothyreose ist dann meist Anlass für einen Behandlungsbeginn mit LT4. Diese Tendenz zusammen mit der sehr häufigen TSH-Bestimmung hat zu einer starken Zunahme der LT4-Verschreibung geführt. In den USA war im Jahr 2014 das L-Thyroxin das am häufigsten verschriebene Medikament! Viele dieser Indikationen sind aber wahrscheinlich nicht gerechtfertigt, und da gerade im Kindes- und Jugendalter eine unnötige Behandlung vermieden werden sollte, stellt sich die Frage nach der verfügbaren Evidenz für eine sinnvolle Behandlung mit LT4.

Im Folgenden sollen daher anhand von Fallberichten die verfügbaren Daten diskutiert und Empfehlungen zu einer evidenzbasierten Behandlung mit LT4 entwickelt werden. Hierbei wird nicht auf das Vorgehen bei TSH-Erhöhung im Neugeborenenalter eingegangen, dies ist Gegenstand verfügbarer Leitlinien der DGNS und der AWMF (3–5).

Wesentliches für die Praxis

- Eine isolierte TSH-Erhöhung macht nicht krank.
- Eine Indikation zur LT4-Gabe liegt vor, wenn das T4 oder das T3 erniedrigt ist.
- Ein im Verlauf stabil erhöhter TSH-Wert zeigt für das Individuum ausreichende T4- und T3-Serumkonzentrationen an; ein deutlich ansteigender TSH-Wert stellt eine Indikation für eine LT4-Gabe dar.
- Vor jeder LT4-Behandlung sollten Verlaufskontrollen der auffälligen Laborwerte erfolgen, auch bei einer manifesten Hashimoto-Thyreoiditis.
- Erhöhte TSH-Werte bei Adipositas sind Folge und nicht Ursache der Gewichtszunahme.

Fallbeispiel 1: der Zufallsbefund

Es wird ein 10-jähriger Junge vorgestellt, bei dem im Rahmen eines «Familiengesundheitschecks» bei einem Arzt für Allgemeinmedizin eine Blutentnahme durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich bei dem beschwerdefreien, leistungsfähigen und normal entwickelten Jungen ein TSH-Wert von 4,0 mU/L. Der Allgemeinmediziner forderte daraufhin die Eltern auf, den Jungen dringend bei einem Kinderarzt vorzustellen, da bei dem deutlich erhöhten TSH-Wert (Normalwert sei 2,5 mU/L) eine Unterfunktion der Schilddrüse wahrscheinlich sei.

Was würden Sie als Nächstes tun?

Hier handelt es sich um einen völlig gesunden Jungen mit normalem TSH-Wert. Wie so oft wurde hier ein Normalbereich für Erwachsene zur Beurteilung des Laborwertes eines Kindes herangezogen, was zu einer Fehlinterpretation führte. Es gibt für das Kindesalter ganz hervorragende TSH-Normalwerttabellen, die im Rahmen der KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts an mehr als 15000 Kindern erhoben wurden. Hierbei zeigt sich bei Kindern ein deutlich höherer oberer Normalwert; für einen Jungen im Alter von 10 Jahren liegt dieser bei 5,3 mU/L (6). Man kann die Eltern in diesem Fall also beruhigen, dass es sich um einen normalen Wert handelt, und es bedarf keiner weiteren Abklärung.

Fallbeispiel 2: müde, unkonzentriert und gereizt ...

Es wird ein 14-jähriges Mädchen – postpubertär, Menarche mit 12 Jahren – vorgestellt, das über Müdigkeit, Konzentrationsschwäche in der Schule (ohne Leistungsknick) und allgemeine Gereiztheit klagt. Die Eltern bitten um Abklärung, ob eine Schilddrüsenerkrankung vorliege, da sie in den Medien erfahren haben, dass die Beschwerden des Mädchens möglicherweise durch eine Schilddrüsenunterfunktion erklärt werden könnten. In der körperlichen Untersuchung findet sich keine Auffälligkeit; insbesondere keine Struma. Eine TSH-Bestimmung ergibt einen Wert von 7 mU/L bei normalem T4-Wert. Eine daraufhin durchgeführte Sonografie der Schilddrüse ergibt einen Normalbefund, und es lassen sich in einer Nachbestimmung des Serums keine Schilddrüsenantikörper nachweisen.

Wie würden Sie weiter vorgehen? Und was würden Sie den energisch nachfragenden Eltern bezüglich eines Zusammenhangs der Symptome des Kindes mit dem TSH-Wert antworten?

Der entscheidende Befund, an dem sich das weitere Vorgehen in diesem Fall ausrichtet, ist der normale T4-Wert des Mädchens, da er eine normale, «euthyreote» Schilddrüsenhormonwirkung anzeigt. Hierfür ist folgender physiologischer Zusammenhang entscheidend: Die Funktion der Schilddrüse wird durch das aktive Schilddrüsenhormon T3 erzielt, das aus dem inaktiven Vorläuferhormon T4 generiert wird. T3 bewirkt in fast jeder Körperzelle eine Aktivitätssteigerung (durch Bindung an die sogenannten T3-Rezeptoren). Bei zu geringer T4- beziehungsweise T3-Wirkung folgt eine Aktivitätsminderung der jeweiligen Zellen mit dem daraus resultierenden breiten Spektrum an möglichen Symptomen. Das TSH wirkt ausschliesslich auf die Schilddrüse, mit dem Ziel, die Bildung von T4 und T3 in der Schilddrüse zu stimulieren. Es hat darüber hinaus keine weitere Funktion. Solange die T3- und T4-Werte im Normalbereich liegen, führt ein isoliert erhöhtes oder erniedrigtes TSH daher nicht zu einer klinischen Symptomatik (Abbildung). Ein Zusammenhang der klinischen Symptome mit der Schilddrüsenfunktion besteht also im vorliegenden Fall sicher nicht, da die T4- und T3-Werte im Normalbereich liegen.

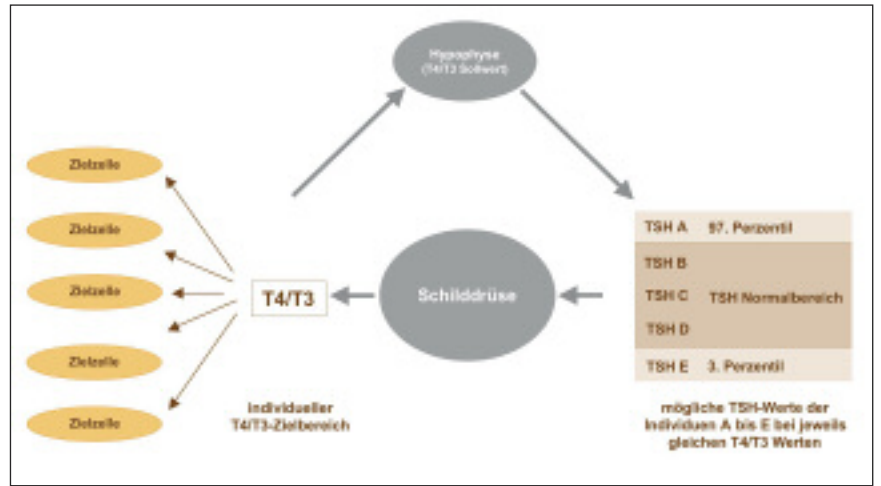


Abbildung: Regulation der normalen Schilddrüsenfunktion

Was sagt aber ein isoliert erhöhter TSH-Wert dann aus? Welche Schlüsse können aus einem solch leicht erhöhten TSH gezogen werden?

Die Definition des TSH-Normalbereichs folgt alleine den arithmetischen Regeln der Normalverteilung, und jeder Wert, der oberhalb von zwei Standardabweichungen beziehungsweise oberhalb der 3. Perzentile eines Normalkollektivs liegt, wird als «erhöht» gekennzeichnet. Insgesamt 3 Prozent einer normalen Population weisen demnach erhöhte TSH-Werte auf, sind aber nicht per se krank (in der Schweiz sind das rund 50 000 Kinder und Jugendliche).

Bei intakter Hypophyse und funktionsfähiger Schilddrüse wird ein Gleichgewicht eingestellt, das die T4- und T3-Werte auf ein genetisch fixiertes individuelles Optimum einreguliert; durchaus mit starken Schwankungen der Werte im Zeitverlauf und mit der Möglichkeit, dass der TSH-Wert oberhalb des Referenzbereiches liegt (7). Erst wenn die Schilddrüse eine klinisch relevante Unterfunktion aufweist, kommt es zu einer Dekompensation mit dann niedrigen T4- und T3-Werten und im Verlauf sehr stark ansteigenden TSH-Werten, meist von über 50 mU/L.

Kasten 1

Zur Nomenklatur der Schilddrüsenhormone T4 und T3 und deren Labordiagnostik

In diesem Artikel werden die Schilddrüsenhormone T4 und T3 genannt, ohne auf deren freie beziehungsweise Gesamt-Fraktion einzugehen.

Messtechnisch ist es unerheblich, ob man fT4 oder Gesamt-T4 ermittelt (wenn man jeweils die entsprechenden Normalwerte verwendet), da beide Werte gut zu bestimmen sind, sehr gut miteinander korrelieren und darüber hinaus beide die Sekretionsleistung der Schilddrüse sehr gut widerspiegeln.

Bei einer Unterfunktion der Schilddrüse wird zunächst das T4 absinken bei noch normalen T3-Werten, sodass zur Beurteilung einer manifesten Unterfunktion das T4 sensitiver ist und das T3 daher nicht zwingend gemessen werden muss.

Die Bestimmung des fT3 ist auch mit grösseren messtechnischen Schwierigkeiten belastet. Wenn zum Beispiel bei der Differenzialdiagnose der mentalen Retardierung doch das T3 gemessen werden soll, um einen MCT8-Defekt zu erkennen (siehe Fallbericht 4) sollte das Gesamt-T3 und nicht das fT3 bestimmt werden.

Dieser Zusammenhang konnte kürzlich für das Kindesalter sehr eindrücklich in einer grossen israelischen Studie mit über 100 000 Kindern bestätigt werden. Im Verlauf mehrerer Jahre wurden longitudinal TSH- und T4-Werte erhoben. Die Studie zeigte, dass bei den zu erwartenden 3 Prozent Kindern mit erhöhtem TSH (immerhin 3000 Probanden) fast alle Kinder einen normalen T4-Wert aufwiesen und dass von diesen Kindern im Verlauf nur 0,5 Prozent eine manifeste Hypothyreose – also erniedrigte T4-Werte – entwickelten. Bei allen anderen Kindern blieb der TSH-Wert gleich beziehungsweise war wieder im Normbereich; es lag also ein stabiles physiologisches Gleichgewicht vor (8).

In den allermeisten Fällen stellt ein erhöhter TSH-Wert also eine Variante der normalen Physiologie dar. Allerdings können die gleichen Werte auch eine beginnende, noch nicht klinisch manifeste Störung anzeigen. Um dies zu unterscheiden, sind Kontrolluntersuchungen im Verlauf notwendig. Die Eltern des Mädchens im Fallbericht 2 sollten also davon überzeugt werden, dass der erhöhte TSH-Wert wahrscheinlich nicht die Symptome des Mädchens verursacht und dass als alleinige Massnahme eine Kontrolle der Werte nach zirka sechs Wochen durchgeführt werden sollte.

Fallbeispiel 3: Adipositas

Es wird ein 10-jähriger Junge vorgestellt, der in den letzten zwei Jahren deutlich an Gewicht zugenommen hat. Die Eltern, ebenfalls adipös, berichten, dass er keine weiteren Auffälligkeiten zeige, insbesondere weiter gut gewachsen sei, in der Schule gute Noten erreiche und sogar noch im Fussballverein spiele. Da er «gar nicht so viel» esse, hatten sie ihren Hausarzt gebeten, nach Ursachen der Adipositas zu suchen, der daraufhin einen erhöhten TSH-Wert von 10 mU/L ermittelt; bei normalem T4 und T3. In der klinischen Untersuchung finden Sie eine deutliche Adipositas ohne Striae und ohne Akanthosis. Die Schilddrüse ist palpatorisch nicht vergrössert; im Ultraschall zeigt sich ein Normalbefund; Schilddrüsenautoantikörper sind nicht nachweisbar.

Wie gehen Sie jetzt weiter vor? Und was sagen Sie den Eltern, die davon ausgehen, dass die Adipositas durch die Unterfunktion der Schilddrüse verursacht wird und auf Heilung hoffend von Ihnen eine Therapie erwarten?

Im Prinzip gilt bei diesem Fall exakt das Gleiche wie bereits zum zweiten Fall dargelegt wurde: Ein erhöhtes TSH alleine macht nicht krank (und auch nicht dick). In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt, die zum einen zeigen konnten, dass bei adipösen Jugendlichen häufig ein erhöhter TSH-Wert vorliegt – auch mit Werten über 10 mU/L –, dass aber gleichzeitig eine manifeste schwere Hypothyreose als Ursache der Adipositas extrem selten ist. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die erhöhten TSH-Werte nach erfolgreicher Gewichtsabnahme deutlich rückläufig waren. Demzufolge ist die TSH-Erhöhung bei Adipositas eine Folge der Adipositas und nicht deren Ursache (9). Eine Therapie mit LT4 ist daher nicht indiziert und lenkt eher von der eigentlichen

Problematik einer dringend notwendigen «Lifestyle-Intervention» ab.

Im vorliegenden Fall müsste also den Eltern der Zusammenhang der sekundären TSH-Erhöhung bei Adipositas vermittelt und eine gemeinsame intensive Anstrengung unternommen werden, um das Gewicht zu reduzieren; ein zugegeben schwieriges Unterfangen. Der zu erwartenden Frage, ob man nicht der physiologischen «Gegenreaktion» mit etwas mehr LT4 nachhelfen könnte, kann man ebenfalls «evidenzbasiert» begegnen: Klinische Studien und die Erfahrung mit Jugendlichen, die an Morbus Basedow erkrankt sind, haben gezeigt, dass nur sehr hohe T4-Konzentrationen über das physiologische Mass hinaus das Gewicht senken, mit dann vielen unerwünschten Nebenwirkungen (siehe Symptome bei Morbus Basedow).

Fallbeispiel 4: erblich vorbelastet?

Es wird ein 12-jähriges Mädchen vorgestellt, bei dem die Eltern um Kontrolle der Schilddrüsenwerte bitten, da bei der Mutter – ebenso wie bei zwei Tanten mütterlicherseits – eine Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert wurde. Das Kind ist klinisch unauffällig, insbesondere ist die Schilddrüse palpatorisch nicht vergrössert. Sie ermitteln einen TSH-Wert von 8 mU/L, normale T4- und T3-Werte sowie deutlich erhöhte Schilddrüsenantikörper (anti-TPO und anti-Tg; TRAK negativ). In der Ultraschalluntersuchung sehen sie ein typisches inhomogenes Echomuster bei einem Volumen an der oberen Norm.

Wie gehen Sie weiter vor?

Hier handelt es sich um ein Mädchen, das ganz offenbar an einer familiären Hashimoto-Thyreoiditis erkrankt ist; hierfür sprechen die erhöhten Antikörpertiter, das typische Sonografiemuster der Schilddrüse sowie die Familienanamnese. In dieser Situation zeigt das erhöhte TSH möglicherweise eine Funktionsstörung der Schilddrüse an, ohne dass aber immer eine Behandlung erfolgen muss.

Es gilt auch in dieser Konstellation die Grundaussage, dass ein isoliert erhöhtes TSH prinzipiell nicht krank macht, sodass eine Kontrolle der Werte vor einer Substitution erfolgen muss. Liegt eine sich entwickelnde, schwerere und zu behandelnde Unterfunktion der Schilddrüse vor, wird sich nach drei bis vier Wochen ein deutlich höherer TSH-Wert zeigen mit absinkenden T4- und T3-Werten. Die klinische Erfahrung zeigt aber, dass die meisten TSH-Erhöhungen im Verlauf einer Hashimoto-Thyreoiditis rückläufig oder stabil sind und eine LT4-Gabe nur ausnahmsweise erforderlich ist. Eine Ausnahme stellt die sich rasch entwickelnde Struma bei Hashimoto-Thyreoiditis dar, bei der der wachstumsfördernde Effekt des erhöhten TSH durch eine LT4-Gabe unterdrückt werden kann; meist verhindert dies aber nicht die weitere Volumenzunahme der Schilddrüse (10).

Es sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, dass die Gabe von Selenid bei Kindern und Jugendlichen mit Hashimoto-Thyreoiditis ebenfalls nicht indiziert ist, da in einer pädiatrischen Studie der Nutzen einer solchen Gabe nicht nachgewiesen werden konnte (11).

Bei der Selbstmedikation sind Verabreichungsfehler nicht selten.

Tabelle:

Differenzialdiagnose der TSH-Erhöhung mit normalen T4- und T3-Werten

Diagnose	Schilddrüse	TSH	T4	T3	Antikörper	Hinweis	Behandlung
«Normalbefund»	normal	erhöht	normal	normal	–	Kontrolle nach 6 Wochen; wenn TSH im Verlauf nicht ansteigend; max. jährliche Kontrollen	nein
Adipositas	normal	erhöht	normal	normal/erhöht	–	wenn TSH nach Gewichtsabnahme normal, dann keine Kontrollen	nein
Hashimoto-Thyreoiditis	pathologisches Echomuster	erhöht	normal	normal	anti-TPO, anti-Tg	im Verlauf alle 6 Monate kontrollieren	nein
Hashimoto-Thyreoiditis plus Struma	pathologisches Echomuster plus Struma	erhöht	normal	normal	anti-TPO, anti-Tg	im Verlauf alle 6 Monate kontrollieren	ja
Syndrome							
Pseudohypoparathyreoidismus	normal	erhöht	normal	normal	–	TSH-Erhöhung plus Adipositas, Kleinwuchs, Skelettveränderungen	nein
Williams-Beuren-Syndrom	normal	erhöht	normal	normal	–	TSH-Erhöhung plus Elfengesicht und Herzfehler	nein
Trisomie 21	normal	erhöht	normal	normal	–	TSH-Erhöhung plus typische Stigmata	nein
CATCH22	ggf. Hemithyroidea	erhöht	normal	normal	–	TSH-Erhöhung plus typische Stigmata	nein
Resistenzen							
MCT8-Defekt (Allan-Herndon-Dudley-Syndrom)	normal	erhöht	normal	erhöht	–	schwere mental-motorische Retardierung, X-chromosomal	nein
T3R-Defekt	normal bzw. Struma	erhöht	erhöht	erhöht	–	Unruhe, Tachykardie, Retardierung (leicht)	nein

Fallbeispiel 5: Entwicklungsverzug

Es wird ein 2-jähriger Junge vorgestellt, der eine deutliche Verzögerung der motorischen und kognitiven Entwicklung aufweist. Er wächst entlang der 10. Perzentile. Weitere Symptome finden sich nicht, die Familienanamnese ist unauffällig. Sie bestimmen unter anderem das TSH, das mit 9 mU/l erhöht ist; das T4 ist normal. *Wie schätzen Sie diese Konstellation ein? Besteht ein Zusammenhang mit der Retardierung des Kindes?*

Auch in dieser Situation müssen wir zunächst festhalten, dass ein leicht erhöhter TSH-Wert bei normalem T4 die Entwicklung eines Kindes nicht beeinträchtigt. Auch gibt es bisher keine Evidenz, dass ein erhöhtes TSH die motorische und kognitive Entwicklung gefährdet, während dies bei manifester Hypothyreose mit niedrigem T4 sicher der Fall ist. Eine Behandlungsindikation besteht also auch in dieser Situation nicht. Der erhöhte TSH-Wert kann allerdings differenzialdiagnostisch sehr hilfreich sein, da einige angeborene Erkrankungen, die eine schwere Retardierung verursachen, mit einem erhöhten TSH-Wert einhergehen (Tabelle). Hierzu zählen die Trisomie 21, der Pseudohypoparathyreoidismus, das Williams-Beuren-Syndrom und das CATCH22-Syndrom. Für diese genannten syndromalen Krankheitsbilder gibt es bisher keine Evidenz, dass bei isoliert erhöhtem TSH und normalem T4 die Retardierung durch eine Behandlung mit LT4 wesentlich gebessert werden kann (12). Eine Sonderstellung nehmen Defekte der Schilddrüsenhormonwirkung ein, die als «Schilddrüsenhormonresistenz» zusammengefasst werden: Bei dem im Fallbericht beschriebenen 2-jährigen Jungen könnte ein Defekt des Schilddrüsenhormontransports vorliegen. Dieser X-chromosomal vererbte sogenannte MCT8-Transporterdefekt führt typischerweise zu einem leicht erhöhten TSH und einem niedrig-normalen T4, bei deutlich erhöhten T3 (13). Bei einer leichteren Retardierung und TSH-Erhöhung kann auch eine Schild-

drüsenhormonrezeptorstörung (T3-Rezeptor) vorliegen; hierbei sind dann das T4 und T3 deutlich erhöht (14). Auch in diesen Fällen der Resistenz (MCT8-Defekt und T3R-Defekt) hat sich eine Substitution mit LT4 als nicht hilfreich erwiesen.

Conclusio

Unabhängig von der Ursache der TSH-Erhöhung – sei es eine physiologische Variante oder eine Hashimoto-Thyreoiditis – gilt die Aussage, dass ein isoliert erhöhtes TSH bei normalen T4- und T3-Werten nicht zu einer klinischen Symptomatik führt und in den allermeisten Fällen keiner LT4-Behandlung bedarf. Man könnte trotz der bisher genannten Evidenzen nun anmerken, dass eine moderate Behandlung mit LT4 nicht schade und man daher eine probatorische Behandlung durchführen sollte. Hierbei muss bedacht werden, dass Substitutionsstudien bei Erwachsenen gezeigt haben, dass eine LT4-Behandlung von leicht erhöhten TSH-Werten sehr oft zu einer Überdosierung und einer iatrogenen Hyperthyreose führt. Und man sollte sich klarmachen, dass gerade im Pubertätsalter jede gesundheitliche Störung und insbesondere eine tägliche Tabletteneinnahme für die Jugendlichen eine starke Verunsicherung und psychische Belastung in der fragilen Phase der Selbstwertentwicklung darstellt. Eine Entscheidung zur Gabe von LT4 sollte daher gut begründet sein; die vorhandene Evidenz spricht in den meisten Fällen gegen eine Behandlung.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Heiko Krude
 Charité-Universitätsmedizin-Berlin
 Augustenburgerplatz 1, 13353 Berlin
 E-Mail: heiko.krude@charite.de

Dieser Beitrag erschien zuerst in der Zeitschrift *Kinderärztliche Praxis* 3/2015. Dieser leicht bearbeitete Abdruck erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch Autor und Verlag.

Die Therapieadhärenz ist erstaunlich niedrig.

Literatur:

1. Alm J et al.: (1984) Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289(6453): 1171–1175.
2. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318 (10): 599–602.
3. DGNS-Leitlinie zum Neugeborenen-Screening: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenen-Screening_2011-12.pdf
4. Grüters A, Krude H: Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8 (2): 104–113.
5. AWMF-Leitlinie zur Angeborenen Hypothyreose: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-017l_S2k_Primaere_Aangeborene_Hypothyreose_2011-02.pdf
6. KiGGS RKI: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Laborparameter.pdf?__blob=publicationFile.
7. Andersen S et al.: Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *JCEM* 2002; 87: 168–1072.
8. Lazar L et al.: Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1678–1682.
9. Reinehr T: Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23 (4): 415–420.
10. Scarpa V et al.: Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *Horm Res Paediatr* 2010; 73 (1): 61–67.
11. Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H: Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 990–996.
12. Marchal JP et al.: Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (12): E2722–E2729.
13. Friesema EC et al.: Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364 (9443): 1435–1437.
14. Onigata K, Szinnai G: Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev* 2014; 26: 118–129.