

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Etablierung eines Stoffwechsel-Neugeborenen Screenings
in der Volksrepublik Laos

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lea Lindemuth
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Ines Beyer

„Es gibt keine großen Entdeckungen und Fortschritte, solange es noch ein unglückliches Kind auf Erden gibt.“

- Albert Einstein

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vesaphong, P., Lindemuth, L., Istaz, B., Kedsatha, P., Saysanasongkham, B., Höhn, T., (2021), Establishment of a sustainable newborn TSH-screening program in the People's Democratic Republic of Laos. Early Human Development (Vol. 154), S. 2-4

Zusammenfassung

Während ein Stoffwechselneugeborenencreening in allen deutschen Kliniken und weitestgehend in allen industrialisierten Nationen der Welt inzwischen Standard ist, gibt es in der Volksrepublik Laos kein solches Verfahren, um Säuglinge nach der Geburt auf gut behandelbare - sofern früh erkannte - Stoffwechselkrankheiten zu testen. Das Projekt, das den Rahmen für diese Arbeit bildet, zielt darauf ab, ein solches Screeningverfahren im Land Laos flächendeckend zu etablieren.

Insgesamt 4264 Proben wurden im betrachteten Zeitraum an den größten Geburtskliniken der Hauptstadtregion Vientiane gesammelt. Es handelt sich um Blut von Neugeborenen, das auf Filterkarten getrocknet wird, um anschließend ausgewertet zu werden. Nach einem initialen Workshop wurden MitarbeiterInnen vor Ort angeleitet, sodass die Proben nun vor Ort analysiert werden können und die Blutproben der Neugeborenen auf Thyroidea Stimulierendes Hormon und damit das Krankheitsbild der Kongenitalen Hypothyreose gescreent werden.

Das Ansprechen in den unterschiedlichen Kliniken zeigte sich insgesamt sehr inhomogen, Screeningraten bewegten sich zwischen 0 und 20%. Es wurde ein Hypothyreose - Fall detektiert und behandelt, das Follow Up gestaltete sich überraschend erfolgreich. Außerdem konnten grundlegende (infra)strukturelle und logistische Voraussetzungen für den Fortgang des Projekts geschaffen werden, sowie grundlegende Schwierigkeiten herausgestellt.

Es ist uns gelungen inhaltliche Grundlagenkenntnisse und die Rahmenbedingungen für zu schaffen, die uns in Zukunft Basis für den Fortgang des Projekts sein sollten. Sodass wir hoffentlich in naher Zukunft Screeningparameter hinzufügen und die nationale Expansion realistisch anstreben können. Die Schwierigkeiten - auch unabhängig vom Fortgang der Pandemie - werden sicherlich weiterhin vor allem bei der Motivation und Aufklärung vor Ort liegen: Die intrinsische Motivation der lokalen MitarbeiterInnen ist durchgehend zögerlich und basiert aktuell vor allem auf finanziellen Anreizen. Auch die inhaltlich-fachliche Weiterbildung der am Projekt beteiligten LaotInnen muss noch deutlich vorangetrieben werden. Aktuell ruht durch die weltweite Pandemie das Projekt leider weitestgehend, aber wir hoffen, die Arbeit bald wieder aufnehmen zu können.

Summary

While screening infants for inborn errors of metabolism is standard procedure for every delivery ward in Germany and most other developed countries in the world there does not yet exist any form of metabolic screening process in Lao People's Democratic Republic. The project that is the ground to this dissertation aims to establish this kind of practice in Lao.

A total of 4264 bloodspot samples was taken at the biggest delivery hospitals in Vientiane, capitol of Lao. After initial training they were analyzed locally by Lao-tian hospital staff for thyroid-stimulating hormone, screening for Congenital Hypothyroidism. Response rates at the different hospitals were very inhomogeneous, screened percentage of infants varying between 0 and 20.

One case of Congenital Hypothyroidism was identified and the follow up worked out surprisingly well. Structural and logistical fundamentals for the future were established as well as systematic challenges detected.

We managed to implement knowledge and the framework for a system which will hopefully enable us to continue driving this project forward, adding parameters and eventually expanding the project to the whole of Lao. Difficulties will continue to be of motivational kind - given that intrinsic interest in the project is partially low and financial incentive is expected - as well as knowledge about the disease and treatment being unsatisfying. Furthermore the ongoing pandemic has put our project on hold for the most part. But, having the Laotian government on board, we are optimistic about driving the project forward in the future.

Abkürzungsverzeichnis

NBS	Newborn Bloodspot Screening
KH	Kongenitale Hypothyreose
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin
fT ₄	freies Tetraiodthyronin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
D1	Typ-1-Dejodinase
D2	Typ-2-Dejodinase
μU/l	Mikrounits pro Liter
MNH	Mother Newborn Hospital
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HRP	Horseradish peroxidase
TMB	3.3'-5.5'-Tetramethylbenzidin
Nm	Nanometer

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Überblick über das Projekt.....	1
1.2 Neugeborenencreening nach Robert Guthrie	2
1.3 Grundlagen der Schilddrüsenphysiologie	3
1.3.1 Rolle der Schilddrüse im Organismus.....	3
1.3.2 Regulation über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse	3
1.3.3 Wirkung der Schilddrüsenhormone an Zielorganen.....	5
1.4 Kongenitale Hypothyreose.....	8
1.5 Neugeborenen-Stoffwechselscreening am Beispiel der Kongenitalen Hypothyreose	11
1.6 Einordnung in die Region	12
1.7 Ziele dieser Arbeit.....	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Ethikvotum	16
2.2 Projektetablierung.....	16
2.2.1 Pilotprojekt	16
2.2.2 Aufbau der aktuellen Phase	17
2.2.3 Neonataler TSH Screening ELISA.....	21
2.2.4 Statistische Auswertung.....	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Gesamtzeitraum.....	23
3.2 Erhebungszeitraum 1 (März - Oktober 2019).....	25
3.3 Erhebungszeitraum 2 (Oktober 2019 - Juli 2020).....	25

3.4 Pandemie-Zeitraum (März 2020 – Juli 2021)	28
3.5 Nachverfolgung anhand eines Fallbeispiels.....	29
4 Diskussion	31
4.1 Verlagerung der Probenanalyse nach Laos.....	31
4.2 Gesonderter Blick auf die Pandemie-Zeit	33
4.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit	33
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick für die Zukunft.....	34
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	36
6 Anhang.....	39

1 Einleitung

1.1 Überblick über das Projekt

Für die meisten Staaten, insbesondere die der sogenannten westlichen Welt, ist das Screening aller neugeborenen Kinder auf angeborene Stoffwechselstörungen innerhalb ihrer ersten Lebensstage seit vielen Jahrzehnten ein etabliertes Standardverfahren. Jedoch gibt es einige ressourcenärmere Länder, für die ein solches Neugeborenencreening alles andere als selbstverständlich ist.

Eines davon ist die Demokratische Volksrepublik Laos, ein Binnenstaat Südostasiens mit ca. sieben Millionen Einwohnern. Um die medizinische Versorgung der Menschen und insbesondere der Kinder in diesem Land zu verbessern, wurde ein Projekt ins Leben gerufen, um welches es in dieser Arbeit gehen soll.



Abb. 1: Laos im geographischen Zusammenhang [1]

Das Projekt, im Rahmen dessen diese Arbeit angefertigt wurde, ist im Jahr 2008 durch den Neonatologen Prof. Dr. Thomas Höhn (Uniklinik Düsseldorf) ins Leben gerufen worden. In Zusammenarbeit mit den teilnehmenden Geburtskliniken der laotischen Hauptstadtregion, Vientiane, sind erste Grundsteine gelegt worden für die Etablierung eines Stoffwechselscreenings nach oben beschriebem Vorbild. In verschiedenen Etappen ist der Fortschritt des Vorhabens bis heute (Stand 12/2022) gelungen. Die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit bezieht sich auf die Phase des Projekts von März 2019 bis Juli 2021 und die während dieses Zeitraums gesammelten Daten.

1.2 Neugeborenenenscreening nach Robert Guthrie

Das Stoffwechselscreening nach Robert Guthrie, entwickelt in den 1960er Jahren, ermöglicht die Diagnosestellung bestimmter angeborener metabolischer Störungen innerhalb der ersten Lebensstage eines Kindes. Es bedient sich hierfür der Austestung getrockneter Blutstropfen, die auf Filterpapier festgehalten werden (*Newborn Bloodspot Screening*, NBS). Das Screening detektiert Krankheiten wie Phenylketonurie, Kongenitale Hypothyreose (KH), Zystische Fibrose, die Ahornsirupkrankheit sowie viele weitere. [2]

Ziel der Testung ist es, Kinder mit angeborenen Störungen des endokrinen Systems im präsymptomatischen Stadium abzufangen und frühzeitig eine substituierende oder diätetische Behandlung einzuleiten, um wiederum langfristige Schäden in der Entwicklung der betroffenen Kinder verhindern zu können. Ohne adäquate Therapie kommt es zu deutlichen irreversiblen physischen sowie mentalen Einschränkungen. [3][4][5]

Die Folgeschwere der Störungen in Kombination mit einer simplen Testmethode zur Diagnosestellung und den gut verfügbaren, meist sehr kosteneffizienten Therapien macht die besagten Krankheiten zum idealen Substrat für ein Neugeborenenenscreening nach den 1968 von Wilson und Jungner aufgestellten Screening-Kriterien. [6]

Im Folgenden wird es hauptsächlich um die Kongenitale Hypothyreose gehen, was dem Design der Studie geschuldet ist.

1.3 Grundlagen der Schilddrüsenphysiologie

1.3.1 Rolle der Schilddrüse im Organismus

Die Schilddrüse synthetisiert die Hormone Triiod- und Tetraiodthyronin, T_3 und T_4 . In nahezu jedem Gewebe des menschlichen Organismus finden sich Rezeptoren für T_3 , das die aktive Form des Schilddrüsenhormons darstellt, da es zu Beginn des Lebens eine entscheidende Rolle für Wachstum und Differenzierung vieler Organe spielt und im weiteren Verlauf essentiell für einen stabilen Metabolismus ist. T_3 reguliert den Grundumsatz und die Körpertemperatur, Appetit und Schlaf sowie die Schweißsekretion. Des Weiteren unterliegen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel seiner Kontrolle und auch das sympathische Nervensystem wird durch seine Wirkung beeinflusst. Besonders die sympathomimetische Rolle am Herzen ist hier entscheidend, da beispielsweise Patienten mit einer Überfunktion der Schilddrüse häufig durch Tachyarrhythmien auffallen. [7]

1.3.2 Regulation über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Die Funktion der Schilddrüse unterliegt der Regulation über den neuroendokrinen Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Auf zentraler Ebene beteiligt sind hieran die entsprechenden Hormone Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH, Thyreoliberin) und Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH). Des Weiteren wird die Schilddrüsentätigkeit vor allem über die externe Jodzufuhr und entsprechende Reservoirs gesteuert. [7]

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse arbeitet nach dem im neuroendokrinen System häufig zu findenden Prinzip des negativen Feedbacks: TSH - welches durch die Wirkung von Hypothalamus-Hormon TRH an der Hypophyse synthetisiert und ausgeschüttet wird - steuert sämtliche Funktionen der Schilddrüse und bewirkt letztendlich die Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone. Bei ausreichender Menge oder Überschuss werden wiederum die Level von TSH und TRH herunter reguliert. Hieraus ergeben sich entscheidende Parameter für die Detektion von Schilddrüsenfunktionsstörungen: Ein manifester T_4/T_3 -Mangel äußert sich in der Regel diagnostisch über erhöhte

TSH-Spiegel und entsprechend eine hyperthyreote Stoffwechsellage in einer TSH-Supprimierung. [7]

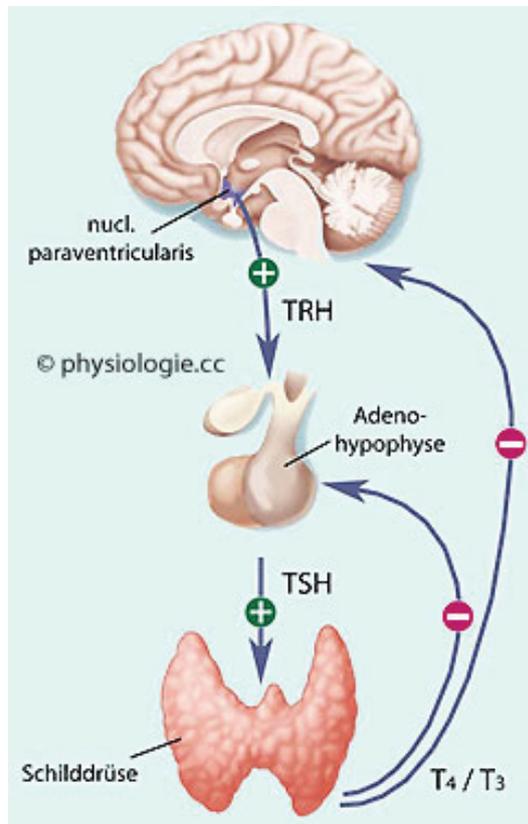


Abb. 2: Feedbackmechanismus im Regelkreis der Schilddrüsenhormone. Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus bewirkt an der Adenohypophyse die Ausschüttung von Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), welches wiederum an der Schilddrüse die Synthese von Schilddrüsenhormonen (T₃/T₄) bewirkt. Die ausgeschütteten Hormone bewirken jeweils auf den höheren Ebenen eine verminderte Synthese. Nach Hinghofer-Szalkay, H. [8]

Im Fall einer nur latenten Hyperthyreose ist häufig das TSH supprimiert, während aber die Schilddrüsenhormon-Level noch im Normbereich liegen. Veränderte TSH-Level sind in jedem Fall stets Anlass zur Annahme einer Kontrollbedürftigkeit der Schilddrüsenfunktion. [7]

1.3.3 Wirkung der Schilddrüsenhormone an Zielorganen

Hier soll auszugsweise dargestellt werden, welche Funktion die Hormone der Schilddrüse im menschlichen Körper erfüllen. Einen Überblick bietet Tabelle 1.

T_3 sorgt im Metabolismus etwa dafür, dass die Lipolyse im Fettgewebe angeregt und damit das Körperfett reduziert wird. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass Menschen mit hypothyreoter Stoffwechsellage eher zu Übergewicht neigen, häufig trotz eines verminderten Appetits. Eine weitere Funktion des Hormons liegt in der Stimulation der Entwicklung des Pankreas und damit der regulären Insulinproduktion. Hiervon hängt die Aufnahme von Glucose aus dem Blut und somit ein gesunder Kohlenhydrat-Stoffwechsel ab. Der nächste Wirkort in diesem Kontext ist der Muskel selbst, in dem der Energieverbrauch abhängig von T_3 gesteigert wird. An diesen Beispielen wird deutlich, welche entscheidende Rolle die suffiziente Produktion von Schilddrüsenhormonen im Grundumsatz und in der Entwicklung des Körpers besonders auch im Kind und Heranwachsenden spielt. [7]

Tabelle 1: Allgemeine Wirkung der Schilddrüsenhormone im Organismus (nach Hinghofer-Szalkay, H.[8])

Wirkort	Erniedrigter Hormonspiegel (Hypothyreose)	Erhöhter Hormonspiegel (Hyperthyreose)
Grundumsatz	↓	↑
Kohlenhydratstoffwechsel	↓Gluconeogenese ↓Glycogenolyse Blutzuckerspiegel im Normbereich	↑Gluconeogenese ↑Glycogenolyse Blutzuckerspiegel im Normbereich
Proteinstoffwechsel	↓Synthese ↓Proteolyse	↑Synthese ↑Proteolyse
Lipidstoffwechsel	↓Lipogenese ↓Lipolyse ↑Cholesterinspiegel	↑Lipogenese ↑Lipolyse ↓Cholesterinspiegel
Thermogenese	↓	↑
Autonomes Nervensystem	Katecholaminspiegel im physiologischen Bereich	↑ Expression von β -Adrenozeptoren - Katecholamin-sensitivität ↑(bei normalem Serumspiegel)

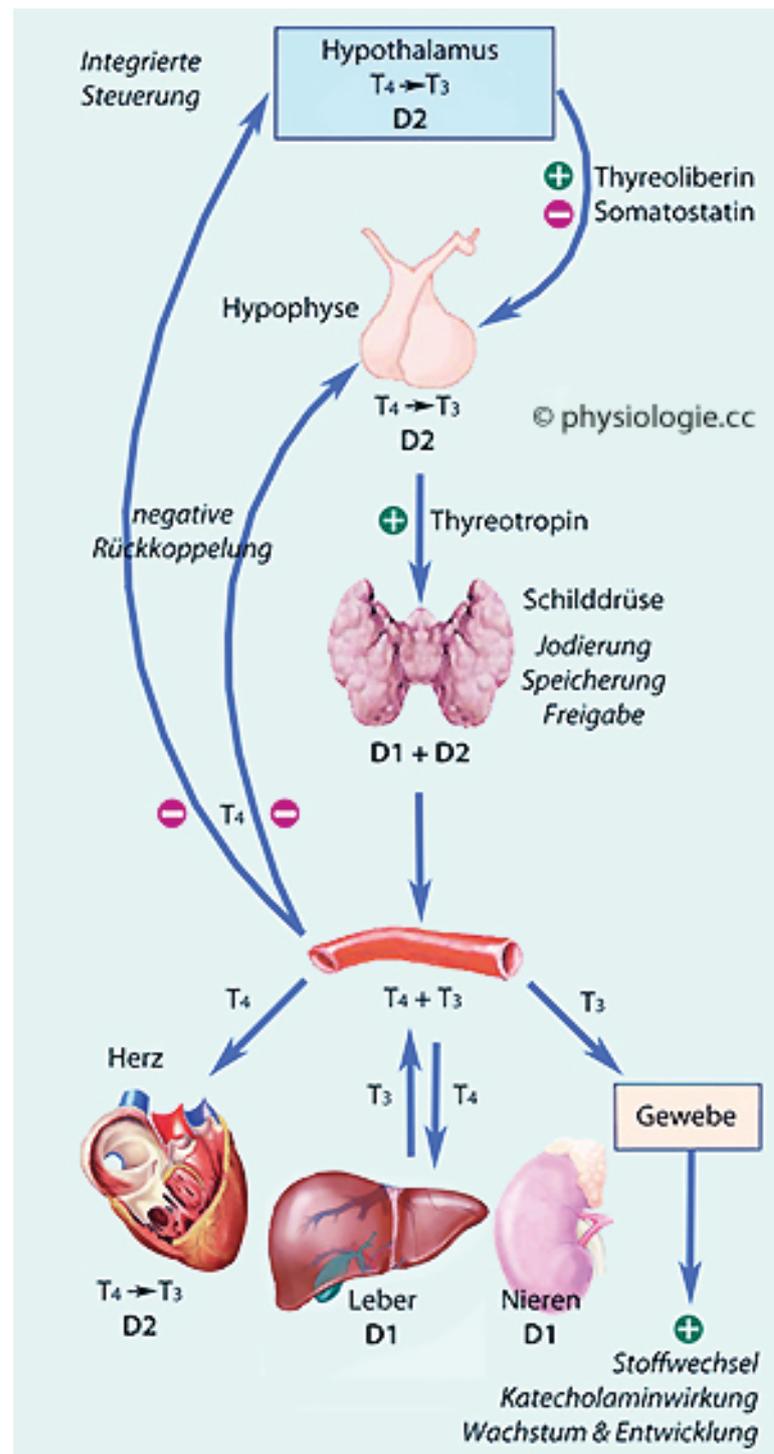


Abb. 3: Gesamter Feedbackkreislauf der Schilddrüsenhormone mit Zielorganen. Dargestellt sind ebenfalls die entsprechenden Dejodasen, die die Spaltung von Tetrajodthyronin (T_4) zu Trijodthyronin (T_3) bewirken: Typ-1-Dejodinase (D1) beispielsweise in Nieren und Leber und Typ-2-Dejodinase (D2) am Herzen. Das in Leber und Nieren gebildete T_3 wird über die Blutgefäße in den Kreislauf gegeben. Nach Hinghofer-Szalkay, H. [8]

1.4 Kongenitale Hypothyreose

Kongenitale Hypothyreose beschreibt die vorgeburtliche Anlage zur insuffizienten Produktion von Schilddrüsenhormonen. Bei Unterschreiten eines kritischen Serumwertes hat dies inadäquate Signaltransduktion im Zielgewebe zur Folge und konsekutiv die Einschränkung wichtiger metabolischer Funktionen. In der Neugeborenen- und Kindheitsperiode hat dies gravierende Folgen, da der Schilddrüsenhormonproduktion als Motor vieler entscheidender körperlicher und geistiger Entwicklungsschritte eine wichtige Rolle im endokrinen System zufällt. [3]

Die Inzidenz der Erkrankung wird mit 1:2000 bis 1:4000 Fällen beschrieben. Ätiologisch bedeutsam sind die Dysgenese und Dys hormonogenese, also vor allem die insuffiziente Entwicklung von Schilddrüsengewebe oder dessen unzureichende Fähigkeit zur Hormonproduktion. [6]

Die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose in Form eines Screenings und der unmittelbaren Einleitung einer Behandlung lässt sich anhand mehrerer Parameter verdeutlichen. Sie ergibt sich aus der oftmals subtilen klinischen Präsentation des erkrankten Kindes zu Beginn des Lebens und aus den erheblichen irreversiblen Schäden, die ein verzögerter Therapiebeginn nach sich zieht.

Dass das Kind in den ersten Tagen oft nur milde und vor allem unspezifische Symptome zeigt und damit die Diagnosestellung anhand klinischer Parameter schwer fällt, liegt vorrangig in zwei Gegebenheiten begründet:

- den häufig noch hohen maternalen Leveln an Schilddrüsenhormon im Serum des Neugeborenen, die dank diaplazentarer Übertragung die Entwicklung des Kindes in der Fetalperiode garantieren, postnatal aber eine Hypothyreose verschleiern können
- oftmals bestehenden Minimalanlagen funktionierendes Schilddrüsengewebes im Neonaten [9]

Die Bedeutung, die der präsymptomatischen Diagnosestellung und damit der Möglichkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns zukommt, wird deutlich beim Blick auf mittel- und langfristige Entwicklungsschäden, die Kinder mit anhaltend hypothyreoter Stoffwechsellage aufzeigen:

- Betroffene Säuglinge zeigen oftmals Schwierigkeiten bei der Wärme- und Kreislaufregulation, was sich in Hypothermie und Bradykardie äußert. Des Weiteren sind metabolische Prozesse verlangsamt, somit präsentieren entsprechende Kinder beispielsweise einen (prolongierten) Neugeborenenikterus aufgrund eines mangelnden Bilirubin-Abbaus.
- Im fortgeschrittenen Kinder- und Adoleszenzalter wird der Hormonmangel apparent durch beispielsweise unzulängliches Körperwachstum, insgesamt körperliche Schwäche sowieso neurokognitive und psychomotorische Auffälligkeiten. [3]

Mögliche klinische Symptome in hypothyreoten Neugeborenen
Anhaltender Neugeborenenikterus
Fütterungsschwierigkeiten
Lethargie
Nabelhernie
Makroglossie
Kalte und/oder marmorierte Haut, Hypothermie
Heiseres Schreien
Obstipation
Taubheit

Tabelle 2: Mögliche klinische Symptome in Neugeborenen mit hypothyreoter Stoffwechsellage, Auszug. Modifiziert nach Rastogi und Kollati [9], [10]

Mögliche mittel- und langfristige Folgen der Kongenitalen Hypothyreose
Generalisiertes Myxödem
Eingeschränktes Körperwachstum
Mentale und motorische Entwicklungsverzögerung
Verlangsamte Muskelreflex-Relaxation
Heiserkeit
Übergewicht bei Appetitlosigkeit
Obstipation
Aszites
Gestörte Thermoregulation, dauerhaftes Frieren

Tabelle 3: Mögliche mittel- und langfristige Schäden in unbehandelten Patient*innen mit angeborener hypothyreoter Stoffwechsellaage, Auszug [11][6]

Es gilt die Primäre angeborene Hypothyreose von der Sekundären („Zentralen“) Form zu unterscheiden. Erstere beschreibt die unzulängliche Funktion der Schilddrüse, wodurch es zu erniedrigten Leveln von Schilddrüsenhormonen im Serum kommt. Die Sekundäre Hypothyreose beschreibt eine zentrale Dysregulation. Konsekutiv haben die erniedrigten Hormonwerte im Fall der Primären Form deutlich erhöhte TSH-Level zur Folge, während dies bei einer zentralen Störung nicht der Fall ist. Ist wiederum lediglich der TSH-Wert erhöht, nicht aber T_3/T_4 niedrig, liegt keine Primäre Hypothyreose vor.

Da im Neugeborenen-Screening TSH-Werte erfasst werden und nicht T_3/T_4 -Level, fallen Kinder mit der deutlich selteneren Form (1:20.000) der Zentralen Hypothyreose hier nicht auf. Sie produzieren zwar unzureichende Mengen an Schilddrüsenhormonen, jedoch ist das TSH in der Regel nicht oder nur sehr leicht erhöht, da der zentrale Feedback-Mechanismus einer Störung unterliegt. Im Folgenden soll es also um die Primäre Angeborene Hypothyreose gehen, die im Screening erfasst wird. [12]

Der Vollständigkeit halber soll noch eine weitere Form der Hypothese im Neugeborenen Erwähnung finden. Neben den beschriebenen Formen existiert außerdem eine transiente Form. Sie wird beispielsweise durch mangelhafte (oder exzessive) Iod-Aufnahme der Mutter, diaplazentaren Transfer anti-thyroidaler Medikamente, oder diaplazentaren Transport maternaler TSH-Rezeptor blockierender IgG-Antikörper hervorgerufen. [13]

1.5 Neugeborenen-Stoffwechselscreening am Beispiel der Kongenitalen Hypothyreose

Zur Diagnosestellung der Kongenitalen Hypothyreose wird primär der Screeningparameter TSH herangezogen. Mittels Suchtest werden alle Kinder herausgefiltert, die auffällig hohe TSH-Werte aufweisen. Wie der Grenzwert festzulegen sei, ist stets Gegenstand von Diskussion und hängt von einigen Faktoren ab, die im Verlauf erläutert werden. Hierzulande werden Werte ab 15 Mikrounits pro Liter ($\mu\text{U/l}$) als auffällig bezeichnet. Besteht nun also der Verdacht auf eine Hypothyreose, wird ein Bestätigungstest in die Wege geleitet. Während der Screening-Suchtest meist aus einer kapillären Blutprobe aus der kindlichen Verse erfolgt, wird zur Konfirmationsdiagnostik stets eine Serum-Probe benötigt. Hieraus wird nun erneut das TSH bestimmt, zusätzlich aber T_4 und T_3 . Die Verdachtsdiagnose Primäre angeborene Hypothyreose bestätigt sich, wenn sowohl TSH erhöht, als auch T_4/T_3 erniedrigt vorliegen. Eine alleinige TSH-Erhöhung ist zur Diagnosestellung nicht ausreichend.

Primär ausschlaggebend in der Bestätigung ist wiederum der T_4 -Wert. Die Bestimmung des T_3 ist hilfreich, um Aussagen zum Schweregrad der Erkrankung treffen zu können. Bei nur leichten T_4 -Erniedrigungen kann der Hormonmangel durch erhöhte Deiodaseaktivität ausgeglichen werden, sodass noch ausreichend biologisch aktives T_3 synthetisiert wird. Bei schweren Verläufen sind sowohl T_4 als auch T_3 erniedrigt. [12]

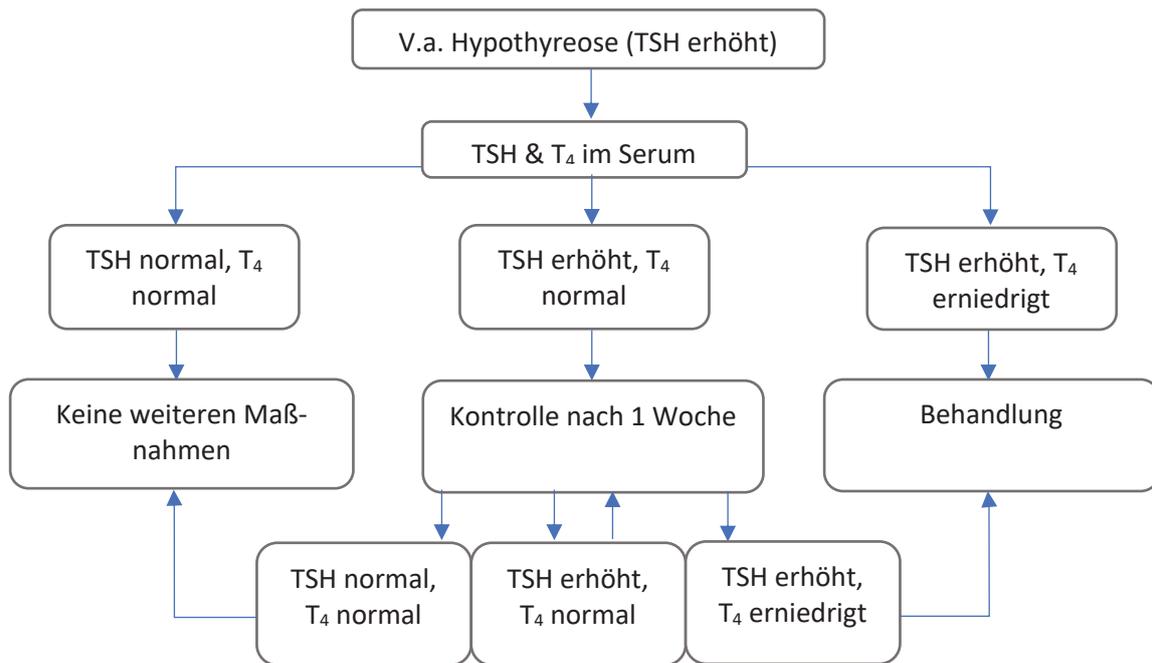


Abb. 4: Diagnostische Schritte im Rahmen der Hypothyreose im Neugeborenen, vereinfachtes Modell. Modifiziert nach AWMF Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose [12]

1.6 Einordnung in die Region

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur für etwa ein Drittel der Neugeborenen weltweit ein suffizientes Screening für mindestens eine kongenitale Erkrankung. [14]

Ein besonderes Augenmerk soll in diesem Zusammenhang der Asien-Pazifik-Region gelten, deren Neugeborene ca. die Hälfte aller Geburten weltweit ausmachen, und in die die Volksrepublik Laos geographisch einzuordnen ist. Aktuell gibt es in der Region einige Projekte zur Förderung eines suffizienten Screenings, aber nur wenige schon etablierte. Für manche Teile der Region gibt es nicht mal entsprechende Informationen über den Stand der Entwicklung in diesem Kontext. [14]

85% der Geburten der Region finden in den Ländern China, Indonesien, Bangladesch, Pakistan und Indien statt. In keinem der genannten Länder wird der Großteil der Bevölkerung von einem suffizienten Screeningprogramm erreicht.

Reichere Länder der Region wie Japan, Neuseeland, Australien, Singapur und die Region Hong Kong verfügen schon seit langer Zeit über solche Programme, zum Teil mittels Auswertung von Blutproben der Neugeborenen, zum Teil über Nabelschnurblut. Entscheidend ist, dass diese Teile der Region schon seit geraumer Zeit entsprechend aufgerüstet haben. [15]

Auf Basis von Erhebungen der Arbeitsgruppe um die philippinische Pädiaterin Carmencita D. Padilla lässt sich eine Einordnung in die Region gut vornehmen. Bereits 2006 wurde ein Status quo festgehalten bezüglich des Fortschritts verschiedener NBS-Programme in den entsprechenden Ländern und über zehn Jahre später wurde eine Reevaluation angeschlossen.

Im Vergleich zu einem der direkten Nachbarn Laos', nämlich Thailand, wird deutlich, wie groß die Differenzen im Fortschritt der Neugeborenen-Versorgung in der Region sind: Thailand schafft es schon lange, so gut wie alle Kinder einem Screening zuzuführen: Im Jahr 2006 lag die Screeningrate bereits bei 97%, der Beginn der Etablierung des Programms ist hier auf 1992 zurückzuverfolgen, was wiederum 16 Jahre vor dem Beginn unseres Projekts in Laos liegt.

Beeindruckend ist auch der Fortschritt, der auf den Philippinen zu beobachten ist und der maßgeblich von besagter Arbeitsgruppe um Padilla vorangetrieben wurde. Hier wurde im Jahre 1996 mit der Einführung eines systematischen Neugeborenen Screenings begonnen, bei der Erhebung im Jahr 2006 lag die Screeningrate bei 16%. Zwölf Jahre später ist ein Anstieg auf 70% zu verzeichnen und die Nationale Krankenversicherung deckt inzwischen sechs Basis-Screening Untersuchungen ab. Auch in Thailand unterstützt die Regierung das Programm, die Kosten werden hier vom Staat getragen. Ähnlich läuft es beispielsweise in Südkorea, wo finanziell schlechter aufgestellte Familien vom Staat unterstützt werden, um sich das Screening leisten zu können. [14]–[16]

Dass in Laos im Vergleich so viel später begonnen wurde, ein entsprechendes Programm ins Leben zu rufen und der Fortschritt dort relativ langsam vorangeht, hängt mutmaßlich vor allem damit zusammen, dass Laos als Binnenstaat aus touristischer Sicht lange Zeit weniger attraktiv war.

Die Fortschritte der umliegenden Länder in der Region sollen uns jedoch als Vorlage dienen und halten viele Lehren bereit, die wir gewillt sind zu nutzen. Die Schlussfolgerungen, die bisherige Projekte unserer Art ergeben haben, sind

zusammenfassend die folgenden: Dort, wo ein flächendeckendes Screening bisher schwer umzusetzen war, waren unter den Gründen im Wesentlichen:

- finanzielle Not
- unzureichende medizinische Kenntnis
- fehlende staatliche Unterstützung
- sehr kurze postnatale/postpartale Verweildauer in den Kliniken und
- die große Anzahl an Geburten außerhalb stationärer Gegebenheiten [16]

Alle genannten Punkte treffen auch auf das Land Laos zu und gelten im Prozess berücksichtigt zu werden.

1.7 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit ist als Zwischenetappe anzusehen im Gesamtkontext eines langfristig angelegten Projekts, das sich das Ziel gesetzt hat, in der Demokratischen Volksrepublik Laos ein suffizientes flächendeckendes Stoffwechselscreening für Neugeborene zu etablieren.

Der betrachtete Zeitraum ist als gesondert zu verstehen, da in dieser Phase des Projekts (ab März 2019) die Verlagerung der Probenauswertung nach Laos selbst versucht worden ist.

Es soll die Frage beantwortet werden, ob durch entsprechende Maßnahmen, wie zum Beispiel Schulungen vor Ort, die Verlagerung der Probenauswertung ins Land selbst machbar ist und wie gut die selbstständige Durchführung der teilnehmenden Kliniken angenommen wird.

Die Etablierung dieses Vorgehens soll als Basis dienen für die Expansion des Projekts hinsichtlich betrachteter Parameter und geographischer Ausdehnung.

Ein gesonderter Blick soll dem Zeitraum der Covid-19-Pandemie und ihren Auswirkungen auf das Projekt dienen hinsichtlich Aufrechterhaltung der etablierten Infrastruktur.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für Auswertung der Proben und Daten in diesem Projekt wurde im März 2019 ein positives Ethikvotum der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt mit dem Aktenzeichen 2019-399-ProspDEuA.

2.2 Projektetablierung

2.2.1 Pilotprojekt

Im Rahmen eines Pilotprojekts mit Beginn im Jahre 2008 wurden erste Schritte unternommen, um die Implementierung in Gang zu bringen. In dieser ersten Phase nahmen bereits die meisten größeren Geburtskliniken der Hauptstadt Vientiane teil. Insgesamt wurden 11.362 Proben gesammelt und zu diesem Zeitpunkt noch regelmäßig kollektiv an ein deutsches Labor in Hamburg gesendet, das die Auswertung übernahm. Die Testung bezog sich hierbei auf das gesamte Spektrum an Stoffwechselstörungen, auf das auch das hierzulande etablierte Screening abzielt. Das Hamburger Labor übermittelte die gewonnenen Ergebnisse wiederum an Prof. Dr. med. Thomas Höhn (Bereich Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf), der die Leitung des gesamten Projekts innehat und sowohl Interpretation als auch Plausibilitätskontrolle der Ergebnisse übernahm. Es wurden zwei Fälle der KH und ein Fall der Kongenitalen Adrenalen Hyperplasie ermittelt und die entsprechenden Kinder konnten einer Behandlung zugeführt werden. [17]

2.2.2 Aufbau der aktuellen Phase

Aufbauend auf den Erfahrungen der ersten Testphase wurde nun die nächste Etappe des Projekts initiiert, um deren Auswertung es in dieser Arbeit gehen soll, gewissermaßen als Evaluation der bisherigen Erfolge und Herausforderungen. So soll dem Projekt weiterhin eine Evidenzbasis zugrunde liegen.

Der Beginn der aktuellen Projektphase liegt im März 2019. Diese Arbeit deckt alle Daten ab, die bis Juli 2021 gesammelt werden konnten.

Teilnehmende Kliniken waren vier der größten Geburtszentren in der Hauptstadtregion Vientiane: *Mother and Newborn Hospital* (MNH), *Midhaparb*, *Mahosot* und *Sethathirath*.

Geplant war die Teilnahme noch für zwei weitere Kliniken - *Police Hospital* und *Military Hospital*. Leider kam hier keine Zusammenarbeit zustande, worauf später eingegangen werden soll.

Aus Gründen der Machbarkeit und um die Komplexität zu Beginn des Projekts zu verringern, führten wir nur einen einzelnen Screening-Parameter ein, das TSH, und nicht wie im Pilotprojekt auch die restliche Bandbreite des klassischen NBS.

Die Mitarbeitenden der geburtshilflichen Abteilungen der Kliniken wurden angehalten, von allen Neugeborenen eine Blutprobe zu asservieren, entweder kapillär aus der Ferse oder per venöser Punktion. Voraussetzung für jede Blutentnahme war die schriftliche Zustimmung der Eltern.

Zu Beginn des Projekts wurde für alle involvierten Mitarbeitenden der teilnehmenden Kliniken ein Workshop veranstaltet, im Rahmen dessen Informationen rund um das Projekt vermittelt werden sollten. Themenkomplexe waren Grundlagen des thyroidalen Stoffwechselsystems und entsprechend Pathophysiologie der Kongenitalen Hypothyreose, Generelles zum Neugeborenenenscreening sowie Hintergrundwissen zu Projektaufbau und Logistik.

Im Anschluss an diese Einführungsveranstaltung wurden den Teilnehmenden erste Material-Sets ausgehändigt, bestehend aus Filterpapier zur Probenasservierung und vereinfachten bilingualen Datenkarten. Letztere wurden eigens für

das Projekt entworfen und fragen relevante Informationen für die Auswertung ab (s. Anhang). Die Sets werden jeweils versehen mit einer individuellen Patientenidentifikationsnummer. Die Screeningkarten beinhalten unter anderem Informationen zu

- Datum und Uhrzeit der Geburt
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme
- Zeit bis zum Eintreffen im Labor

Die Auswertung dieser Daten soll Auskünfte über logistische und inhaltliche Schwachstellen und Erfolge des Projekts ergeben. Da die Verwertbarkeit der Datenkarten maßgeblich von der Sorgfalt der Ausfüllenden abhängt, wurde auch diese einer Auswertung unterzogen.

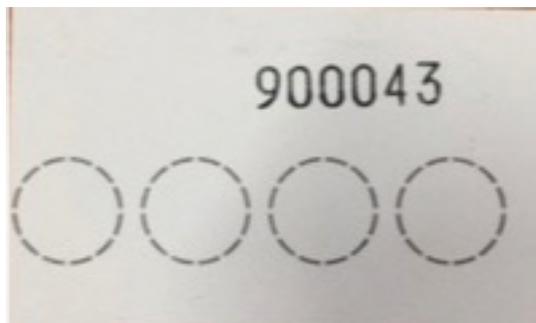


Abb. 5: Filterkarte mit ID-Nummer. Die Filterkarten wurden eigens für das Projekt entworfen und vereinfacht. Siehe Abb. 6 für komplexe Screeningkarte im Vergleich. Die Patient*innendaten werden auf einem separaten bilingualen Bogen abgefragt

Abb. 6: Komplexe Screeningkarte. Screeningkarte aus Filterpapier inklusive Probenfeldern und Patient*inneninformationen. Beispielhaft für verwendete Screeningkarten in Industrienationen. Siehe Abb. 5 zum Vergleich der modifizierten vereinfachte Filterkarte für das Projekt [18]

Von besonderem Interesse sind die Informationen bezüglich der zeitlichen Abläufe, da die Latenz von 36 Stunden zwischen Geburt und Blutentnahme, die hierzulande abgewartet wird, um falsch hohe TSH-Werte zu vermeiden, in Laos selten eingehalten werden kann. Oftmals werden Mutter und Kind schon zwölf bis 24 Stunden nach Entbindung wieder entlassen.

Um des Weiteren die initialen Kosten in einem ressourcenarmen Land wie Laos gering zu halten, werden simple blanko Filterkarten für die Asservierung der Blutproben genutzt, auf denen jeweils Felder markiert sind. Hier sollen die Blutropfen fixiert und getrocknet werden, aus denen später die entsprechenden Screening-Parameter bestimmt werden. Perspektivisch sollen Daten- und Filterkarte zu einer einzigen Screeningkarte zusammengeführt werden - alle relevanten Informationen und die Proben beinhaltend - so wie es in hierzulande und allen industrialisierten Ländern, in denen das Screeningverfahren schon lange etabliert ist, der Fall ist.

Um trotz der frühen Entlassungen eine realistische Anzahl an Bestätigungstest zu generieren, wurden die Referenzwerte für die TSH-Norm angepasst. Dies geschah bereits im Zuge des Pilotprojekts.

Da die TSH-Spiegel in den ersten Lebenstagen einer hohen Fluktuation unterliegen, liegen die Normwerte stets altersadaptiert vor. [12]

In Deutschland liegt der Grenzwert bei TSH >15 µU/l. Hierbei handelt es sich um den Referenzwert ab dem dritten Lebenstag. Wir nahmen für den Wert eine Anpassung auf >20 µU/l vor, um im Projekt vermeidbare falsch-hohe Werte zu reduzieren und Bestätigungstests auf das Nötigste zu reduzieren. [17], [19] Somit können Ressourcen gespart und das Vertrauen in das Testverfahren gesteigert werden, um die Akzeptanz vor Ort zu erleichtern.

Im Fall eines extrem hohen Testergebnisses (TSH > 40 µU/l) wird in jedem Fall unmittelbar eine Behandlung eingeleitet.

Alter (in Tagen)	TSH-Spiegel (µU /l)		
	Unkritischer Bereich	Hypothyreose möglich, Re-Test nötig	Hypothyreose sehr wahrscheinlich, Serum-Bestätigungstest und unmittelbarer Behandlungsbeginn
0-3	<20	20-40	>40
3-5	<15	15-40	>40
>5	<10	10-40	>40

Tabelle 4: Altersadaptierte Referenzwerte für Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) in Neugeborenen. TSH-Spiegel in Mikrounits pro Milliliter (µU/ml) [17][19]

Um den Schutz jeglicher Patientendaten zu gewährleisten und trotzdem die Nachverfolgung auffälliger Kinder zu ermöglichen, musste ein anonymisierendes Identifikationssystem implementiert werden, bevor Proben gesammelt werden konnten. Individuelle Patientennummern wurden entworfen und werden nun zentral vom Labor des MNH ausgehändigt, zusammen mit den Screeningkartensets und jeglichem Material, das von den teilnehmenden peripheren Kliniken benötigt wird, um das Screening durchzuführen.

Die Mitarbeiter des MNH waren des Weiteren verantwortlich für die kollektive Austestung und das Zusammentragen der gesammelten Daten. Das entsprechende Equipment erhielt das Labor zu Beginn des Projekts von der Belgischen Firma *ZenTech*, die diese Studie begleitet. Im Zuge einer speziellen Schulung

durch *ZenTech* wurde das Prinzip des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) vermittelt und die Mitarbeiter erhielten Anleitung für den gesamten Prozess der Analyse. Alle benötigten Substrate für die Austestung werden im Lauf des Projekts von ZenTech gestellt und die belgischen Mitarbeiter stehen für jegliche Rückfragen des laotischen Personals zur Verfügung.

Aus dem laotischen Labor werden in regelmäßigen Abständen die aktuellen Ergebnisse der Testung nach Deutschland übermittelt, womit die Sichtung und Plausibilitätskontrolle der Daten sichergestellt werden soll.

2.2.3 Neonataler TSH Screening ELISA

Die verwendeten Test Kits bedienen sich der Technik des Enzym-Immunoassays (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, ELISA). Ermöglicht wird durch diese Testung die quantitative Bestimmung von TSH Werten aus getrocknetem Blut. Es handelt sich um einen Sandwich ELISA. Mit anti-TSH-Antikörpern benetzte Teststreifen fangen somit das anwesende TSH ein. Nach Inkubation und einem Waschschrift wird ein an Meerrettichperoxidase (HRP, *horseradish peroxidase*) konjugierter monoklonaler anti-TSH-Antikörper hinzugegeben, um ungebundenes Material zu entfernen. Folgender Komplex wird somit geformt:



Nach erneuter Inkubation und zweitem Waschschrift wird der Immunkomplex durch Reduktion von 3,3'-5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) aus HRP detektiert. Direkt proportional zur Menge an Antigen entsteht eine blaue Färbung. Gestoppt wird die enzymatische Reaktion durch Hinzugabe von Schwefelsäure und Absorption bei 450 Nanometer (nm) wird mithilfe einer ELISA Mikrotiter Platte abgelesen. [20]

2.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde mittels *LibreOffice* (Version 6.1.4.2) durchgeführt. Durch Anteilsrechnungen wurde ermittelt, inwiefern die jeweiligen Kliniken sich anteilig an der Probeneinsendung beteiligt haben und wie sich das Teilnahmeverhalten über die jeweils betrachteten Zeiträume entwickelt hat.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtzeitraum

Im Zeitraum der aktuellen Erhebung wurden insgesamt 4264 Proben gesammelt. Ein Fall von Kongenitaler Hypothyreose konnte detektiert werden.

Die aktuell ohnehin schwierige Lage, in der sich Gesundheitssysteme weltweit aufgrund der Covid-19-Pandemie befinden, hat auch dieses Projekt nicht uneinflusst gelassen. Die Auswertung der Daten im Folgenden soll diese Umstände nicht unberücksichtigt lassen. Es sollen also drei verschiedene Erhebungszeiträume betrachtet werden:

- Erhebungszeitraum 1: Beginn der derzeitigen Projektphase, Zeitraum nach ersten Schulungen vor Ort (März bis Oktober 2019)
- Erhebungszeitraum 2: Zeitraum nach erneuten Schulungen vor Ort (Oktober 2019 - Juli 2020)
- Erhebungszeitraum 3: unter laufender Covid-19 Pandemie (ab März 2020)

Des Weiteren soll am Beispiel des Falles, in dem eine KH festgestellt werden konnte, der Prozess des Follow-Up erläutert und bewertet werden.

Auf einer Metaebene sollen Logistik und Infrastruktur betrachtet werden, hierzu wurden folgende Parameter ausgewertet:

- Anteil der Neugeborenen, die tatsächlich dem Screeningprozess zugeführt wurden, aufgeschlüsselt nach Kliniken
- Latenzzeit zwischen Geburt und Probeentnahme
- Gewissenhaftigkeit in der Datenerhebung (Ausfüllen der Screeningkarten)
- Latenzzeit zwischen Probenentnahme und Auswertung im Labor

Ursprünglich waren folgende sechs Geburtskliniken in der Hauptstadtregion um Vientiane angefragt worden, am Projekt teilzunehmen:

- *Mother and Newborn Hospital*
- *Mahosot Hospital*
- *Sethathirath Hospital*
- *Midhaparb Hospital*
- *Police Hospital*
- *Military Hospital*

Die Kontaktherstellung gestaltete sich von vornherein lediglich mit vier von ihnen erfolgreich, aus dem *Police* und *Military Hospital* gab es jeweils keinerlei Rückmeldung. Somit nahmen am initialen Workshop Repräsentanten der vier erstgenannten Kliniken teil. Proben wurden direkt nach der Einführung von nur drei Kliniken eingesandt. Mit etwas Latenz begann auch die vierte Geburtsklinik, das *Mahosot*, regelmäßig zu testen.

3.2 Erhebungszeitraum 1 (März - Oktober 2019)

Bei einer jährlichen Geburtenzahl von 7712 aus allen vier Krankenhäusern im Jahr 2019 sammelten wir insgesamt 931 Proben in den ersten sieben Monaten des Projekts, woraus sich eine Screening-Rate von 12% ergibt. Unter Berücksichtigung des Faktors, dass das *Mahosot* Krankenhaus in dieser ersten Periode keine Proben einsendete, liegt die um diesen Anteil korrigierte Rate gescreenter Neugeborenen für diesen Zeitraum bei 15%, bezogen also auf die Geburten der Kliniken MNH, *Sethathirath* und *Midhaparb*.

Klinik	Geburten	Proben
MNH	3913	776
Midhaparb	762	86
Sethathirath	1366	69
Mahosot	1671	0
Summe	7712	931

Tabelle 5: Anzahl gescreenter Neugeborener im Verhältnis zu Geburtenzahlen nach Kliniken im Zeitraum März-Oktober 2019

3.3 Erhebungszeitraum 2 (Oktober 2019 - Juli 2020)

Um erneut Fragen und Unklarheiten zu adressieren, mögliche Missverständnisse zu klären und vorhandene Motivation zu erhärten, erfolgte im Oktober 2019 erneut ein Besuch aller Kliniken vor Ort. Im Anschluss wurden wiederum 2244 Proben eingesandt, diesmal nahmen alle vier Kliniken teil, wenn auch in unterschiedlicher Frequenz und Regelmäßigkeit. Daraus ergibt sich eine Summe von 3175 Proben im Gesamtzeitraum bis Juli 2020.

Insgesamt ließ sich also ein Anstieg der Screening-Rate auf 25% verzeichnen.

Klinik	Geburten	Proben	Anteil gescreent (%)
MNH	5013	1986	40
Midhaparb	230	44	19
Sethathirath	1757	203	12
Mahosot	2149	11	0,5
Summe	9149	2244	25

Tabelle 6: Screeningrate nach Kliniken im Zeitraum Oktober 2019 – Juli 2020

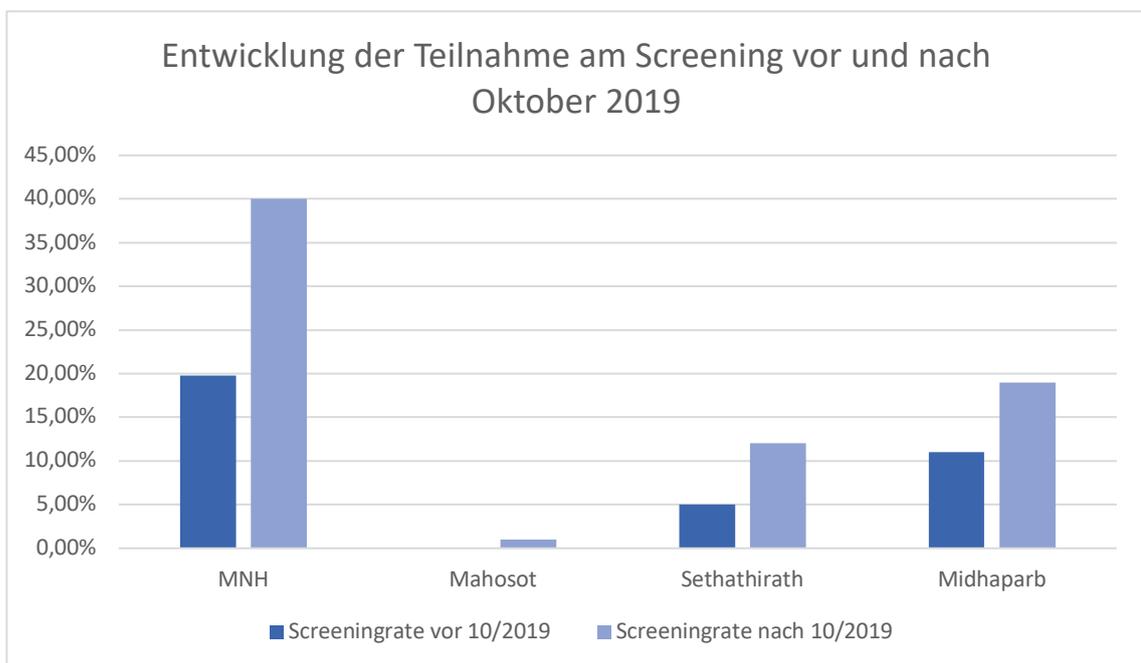


Abb. 7: Entwicklung der Partizipation am Screening vor und nach *on site* Coaching im Oktober 2019. Screeningrate = Anteil eingesendeter Proben an Gesamtgeburtenrate der jeweiligen Klinik in Prozent

Abbildung 7 zeigt die Entwicklung der Teilnahme vor und nach dem zweiten Coaching im Oktober 2019 vor Ort. Es lässt sich in jeder der Kliniken eine Verbesserung der Motivation verzeichnen, Proben einzusenden, wenn auch wie beispielsweise im Mahosot nur marginal.

Deutlich sichtbar wird insgesamt das Gefälle zwischen den Teilnahmequoten der unterschiedlichen Geburtshäuser. Den mit Abstand größten Anteil an Proben

generierte - als primärer Ansprechpartner des Projekts und auch Ort der Auswertung - das MNH: Sein Anteil am Probenmaterial lag im benannten Auswertungszeitraum bei 87% (Abbildung 8).

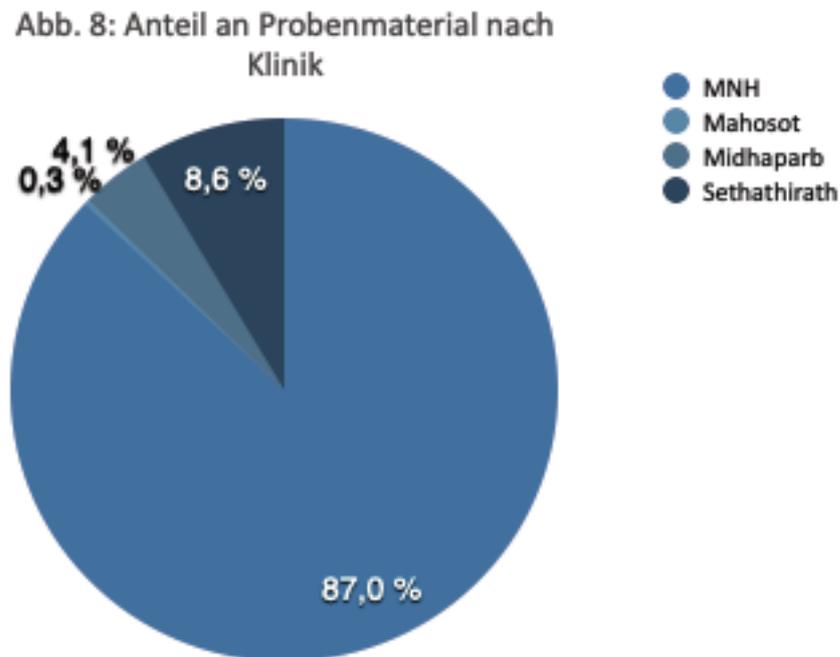


Abb. 8: Anteil an Gesamtprobenmenge nach Kliniken in Prozent (Zeitraum Oktober 2019 – Juli 2020)

Ein weiteres wesentliches Augenmerk im Rahmen der Auswertung gilt der Überprüfung dessen, inwiefern die Datenbögen angenommen und sinnvoll ausgefüllt wurden. Besonders bedeutsam sind präzise Informationen bezüglich des Timings, da der Zeitpunkt der Blutentnahme wegen der bereits angesprochenen kurzen Verweildauer in den Geburtshäusern meist sehr kurz nach der Geburt liegt.

Nahezu 75% wurden in den Kreißsälen korrekt ausgefüllt, hierunter waren nur sechs Fälle, die eine Latenz von unter 24 Stunden zwischen Geburt und Probenentnahme aufwiesen.

96% der Karten waren bezüglich der Frage nach dem Gestationsalter auswertbar, wovon wiederum 93% zeigten, dass es sich um reife Neugeborene handelte.

Entscheidend, insbesondere mit Augenmerk auf *Follow-up* und rasche Behandlungseinleitung im Fall eines auffälligen Ergebnisses, ist jedoch vor allem die Latenzzeit zwischen Probeentnahme und Auswertung im Labor. An dieser Stelle erscheint es sinnvoll, nicht nur zwischen den einzelnen Kliniken zu differenzieren sondern auch den Einfluss der Pandemie aufzuzeigen, worauf der nächste Abschnitt dieser Arbeit abzielt.

Insgesamt liegt die mittlere Latenzzeit bei 20,73 Tagen, über alle Zeiträume hinweg und alle teilnehmenden Kliniken berücksichtigend.

Die Klinik, die ohnehin nur sehr wenige Proben eingereicht hat, das *Mahosot*, fällt auch mit einer vergleichsweise langen Liegedauer der Proben auf, im Mittel 58 Tage.

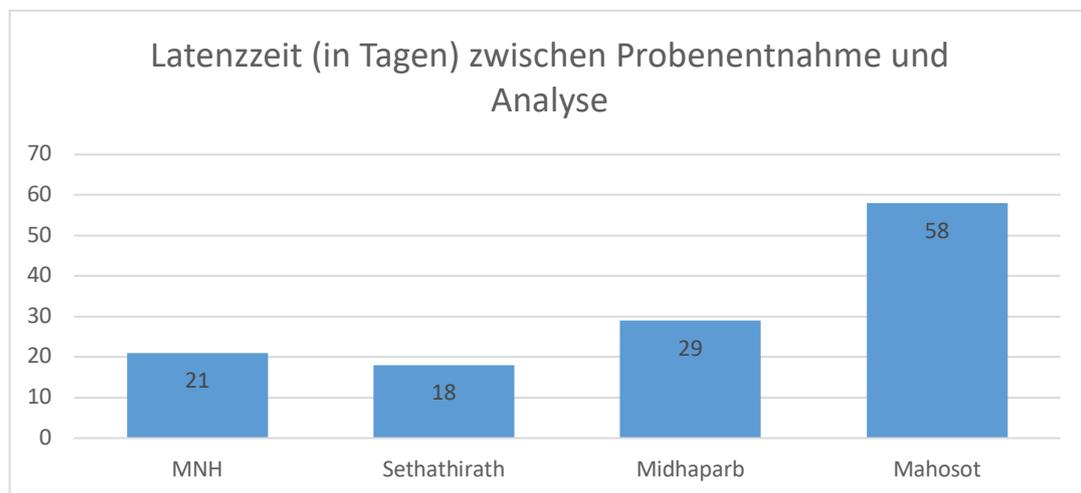


Abb. 9: Mittlere Latenzzeit in Tagen zwischen Entnahme der Blutproben und Analyse im Labor nach Klinik

3.4 Pandemie-Zeitraum (März 2020 – Juli 2021)

Auffällig ist, dass sich seit März 2020 ein deutlicher Anstieg der Latenzzeit verzeichnen lässt, die zwischen Entnahme der Proben und ihrer Auswertung im Labor liegt: Dauerte es vor diesem Zeitpunkt noch im Schnitt 14 Tage, bis die Proben ausgewertet wurden, beläuft sich ebendieser Mittelwert seither auf 28 Tage.

Es lässt sich also im Zusammenhang mit der Pandemie eine Verdopplung der Latenzzeit verzeichnen.

Der Fortschritt des Projekts wird durch die Pandemie jedoch auch über logistische Probleme hinaus behindert: Durch Lockdowns und als deutliche zusätzliche Belastung für die ohnehin vielfach überforderten Kliniken respektive das gesamte Gesundheitssystem stagniert auch die generelle Teilnahme deutlich. Seit Mai 2021 wurden ausschließlich Proben aus dem MNH ausgewertet, die als einzige Klinik keine Wege zurücklegen muss, um die Proben ins Labor zu transportieren.

3.5 Nachverfolgung anhand eines Fallbeispiels

Im gesamten Erhebungszeitraum konnte ein Fall von KH erfasst und die entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Anhand dieses Fallbeispiels soll erläutert werden, wie der Prozess der Nachverfolgung beim Auftreten auffälliger Testergebnisse idealerweise ablaufen soll und nachvollzogen werden, wie die entsprechende Realität aussieht.

Am 22. Januar 2021 wurde ein Kind in der 39. Schwangerschaftswoche im MNH geboren, dessen TSH-Spiegel bei 117 $\mu\text{U/l}$ lag. Idealerweise wäre dem Neugeborenen innerhalb der ersten 36h Blut entnommen worden und die Analyse per ELISA hätte direkt im Anschluss stattgefunden. Bei einem auffällig hohen Ergebnis dieser Art (vergleiche Referenz-Werte in Tabelle. 4) wäre ein Bestätigungstest zum Nachweis erniedrigter T_4 (& T_3) - Spiegel indiziert gewesen (vergleiche Abb. 4) sowie die sofortige Behandlung des Kindes mit L-Thyroxin. Im Verlauf sollten sich regelmäßige TSH-Kontrollen sowie Untersuchungen mit besonderem Blick auf die (psycho)motorische Entwicklung des Kindes anschließen.

Die positive Testung des Kindes in unserem realen Fallbeispiel fiel in die Zeit der zweiten weltweiten Covid-19-Pandemiewelle. Dadurch bestehende Lieferkettenprobleme verursachten Engpässe in der Ausstattung des Labors mit TSH ELISAs, was zur Folge hatte, dass die Auswertung der Probe erst am 12.03.2021 erfolgte.

Erfreulicherweise konnten die Adresse des Kindes und der Eltern, aus der Provinz *Borikhamsay* stammend, umgehend nachverfolgt, erreicht und das Kind zur Behandlung einbestellt werden.

Durch einen sich anschließenden Lockdown der Hauptstadt Vientiane im Frühling 2021 wurde der regelmäßige Follow-Up, der am *Children's Hospital* stattfinden sollte, nicht wie vorgesehen durchgeführt - die Eltern besuchten die Hauptstadt mit dem Kind erst im Juli 2021 wieder. Erfreulicherweise hatte die Substitution jedoch ohne Unterbrechung seit Mitteilung der Diagnose funktioniert, sodass das

Kind bisher keine Defizite im Vergleich zu Gleichaltrigen aufweist. Nach sechs Monaten war das Wachstum des Kindes regelrecht (7 Kilogramm) und die motorischen wie geistige Entwicklung unauffällig: Es konnte mit Unterstützung sitzen und begann den Kopf selbstständig zu halten. Außerdem kopierte es bereits Laute und rollte sich über die eigene Körperachse. Die weitere Entwicklung des Kindes bleibt abzuwarten.

4 Diskussion

4.1 Verlagerung der Probenanalyse nach Laos

Insgesamt ließ sich die Machbarkeit unseres Ziels, den kompletten Screening Prozess - inklusive Auswertung - nach Laos selbst zu verlegen, zeigen. Doch um das Projekt auszuweiten und das Land langfristig mit einem soliden und verlässlichen Screening System als Standard im Gesundheitswesen zu verlassen, müssen wir uns eingehend mit noch zu bewältigenden Hürden beschäftigen.

Große Erfolge konnten wir bereits in Hinblick auf die Etablierung der benötigten Infrastruktur und Logistikprozesse verzeichnen. Schlüsselpersonal vor Ort wurde angelernt und motiviert. Doch genau hier scheinen auch beharrliche Probleme zu liegen: Motivation und Kommunikation.

Neue Kliniken zu rekrutieren, gestaltet sich schwierig. Die Motivation innerhalb der bestehenden Kollaborationen aufrecht zu erhalten ebenso. Hierfür scheint ursächlich, dass das Wissen über die Erkrankung(en) und die Schwere ihres Verlaufs sowie damit das Verständnis für die Gewichtung ihrer frühzeitigen Diagnose wenig bis kaum vorzufinden ist. In unseren Workshops vor Ort stießen wir auf minimale Vorkenntnisse zur Funktionsweise der Schilddrüse und ihres Regelkreises. Das benötigte Wissen über die entsprechenden Krankheiten und Therapiemöglichkeiten sowie Diagnostik zu vermitteln, fällt dementsprechend schwer - nicht zuletzt auch aufgrund der Sprachbarriere.

Ein weiterer herausfordernder Punkt in Laos ist die gravierende finanzielle Lage der Kliniken. Der finanzielle Aspekt sollte sich in unseren Augen zugunsten unserer Ziele auswirken, leider bestätigt sich jedoch das Gegenteil. Die langfristigen Behandlungskosten für ein Kind mit (unerkannter) Kongenitaler Hypothyreose übersteigen die Kosten für ein standardisiertes Screening und gegebenenfalls notwendiger Hormonsubstitution, womit Kosteneffizienz ein deutliches Argument für die Implementierung des Screenings ist und im laotischen Gesundheitssystem Motivator sein könnte. [14] L-Thyroxin-Hormonsubstitution ist mit etwa 0,01 US-Dollar/Tag in Laos vergleichsweise günstig, während Behandlungskosten für einen KH-Patienten diesen Betrag deutlich übersteigen, nicht zuletzt, weil beispielsweise benötigte Mineralkortikoide aus dem Nachbarland Thailand importiert werden müssen. [17] Obwohl das TSH-Screening aus finanziellen Ge-

sichtspunkten höchst effizient und somit besonders geeignet für ein ressourcenarmes Land wie Laos wäre, um einen ersten Schritt in Richtung umfassendes Neugeborenencreening zu machen, scheint der finanzielle Aspekt gemeinhin eng mit der Motivation vor Ort verknüpft zu sein. Die teilnehmenden Kliniken, mit ohnehin schon überfüllten geburtshilflichen Abteilungen und chronisch überlasteten Mitarbeitern, fordern einen monetären Anreiz für die Mehrarbeit, die das Screening Projekt für sie bedeutet. Jeglicher Zusage für Zusammenarbeit ging die Frage nach Bezahlung voraus. Wir sind also dazu übergegangen den Teilnehmenden 1000 KIP pro Probe zu zahlen, was in etwa 10 Amerikanischen Cents entspricht.

Die Kombination aus mangelndem intrinsisch-medizinischen Interesse an der Krankheit und ihrer Behandlung, die sicherlich zu einem großen Teil aus mangelhafter Kenntnis entsteht, welche sich wiederum in unseren Workshops deutlich abzeichnete, und der Überlastung der Kliniken, die ohnehin schon vorzufinden ist, resultiert also in Skepsis und geringer Motivation das Projekt zu unterstützen oder sogar selbstständig voranzutreiben.

Die laotischen Mitarbeiter scheinen den Nutzen für sich und die Kliniken nicht zu sehen und fürchten beharrlich einen Anfall von Mehrkosten durch beispielsweise Materialbeschaffung.

Nachdem die Workshops auf viele Nachfragen und großes Interesse stießen, waren wir anfangs überrascht über die geringen Quoten von gescreenten Neugeborenen, die tatsächlich hervorgebracht wurden.

Auf Nachfrage hin taten sich meist Probleme auf, die auf mangelhafter Klarheit von Zuständigkeiten und Informationsflüssen beruhten.

Kontaktpersonen müssen also in Zukunft deutlicher bekannt gemacht werden, damit Sorgen und Unklarheiten schneller bereinigt werden können. Fehlt es zum Beispiel an Materialien und die entsprechenden Mitarbeiter sind besorgt darüber, dass sie für die entsprechenden Kosten aufkommen müssen, neigen die Mitarbeiter vor Ort dazu, mit Fragen solcher Art an sich zu halten und auszuharren. Das Problem wird somit also erst bereinigt, wenn der Zulauf an Proben versiegt und wir darauf aufmerksam werden, um daraufhin wiederum aktiv auf die entsprechende Abteilung zuzugehen.

Um diese Vorgänge zu optimieren, müssen an allen teilnehmenden Häusern die Ziele des Projekts und die Zuständigkeiten klar kommuniziert sein. So können Stagnationen in Zukunft vermieden werden.

4.2 Gesonderter Blick auf die Pandemie-Zeit

Eine Hürde im Rahmen der Logistik, die bereits vor der Pandemie bestand, sich aktuell aber noch deutlich verschärft darstellt, ist die Problematik des Flugverkehrs und damit des Zolls. Schon zu Beginn des Projekts wurden die Test Kits, die aus Europa nach Laos gesendet werden, häufig im Flughafen zurückgehalten, da die Zollbeamten Schwierigkeiten hatten, ihren Zweck einzuordnen. Somit war häufig personeller und zeitlicher Aufwand damit verbunden, die Kits ins Land zu bringen, was wiederum eine mehrfache Verzögerung des Projekts verursachte.

Da der Flugverkehr ins Land aktuell gänzlich eingedämmt ist, fallen ebendiese Schwierigkeiten selbstverständlich umso mehr ins Gewicht. Selbst wenn die Kliniken also Motivation und Willen hätten, das Projekt weiter voranzutreiben, es würde an Material und Support vor Ort aus Europa fehlen. Denn wie zuvor aufgezeigt, hat die regelmäßige Schulung und Rücksprache mit den Teilnehmenden vor Ort deutliche positive Effekte auf den Fortschritt des Screenings, da Fragen und Missverständnisse besser aufgeklärt werden können.

Auch das Fallbeispiel des positiv getesteten Kindes zeigt deutlich die spezielle Problematik, die sich in der durch Covid-19 geprägten Zeit noch intensiviert. Das ohnehin schon herausfordernde *Follow-Up*, regelmäßige Arztbesuche und Testungen - all das sind durch Lockdowns und personellen sowie materiellen Mangel im medizinischen Sektor vermehrt eingeschränkte Variablen. Waren Familien in den Provinzen vor der Pandemie bereits schwer erreichbar, sind sie es nun allemal.

4.3 Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Mit vielem fällt diese Arbeit sicherlich aus dem Rahmen der klassischen medizinischen Dissertation. Ist wissenschaftliches Arbeiten jedoch immer auch so zu verstehen, dass etwas Neues in die Welt gebracht wird mit dem Anspruch des Fortschritts, so fügt sich diese Arbeit gleich schon viel besser ein.

Nicht groß genug für eine epidemiologische Arbeit und statistisch gesehen wenig greifbar und schwierig aufzuarbeiten, ist die Fragestellung eben doch relevant und aus entwicklungsfördernder Sicht ein geeignetes Substrat für eine wissenschaftliche Arbeit.

Projekte wie dieses können nur den Nutzen bringen, den wir so gerne sehen wollen, wenn sie wissenschaftlich begleitet und aufgearbeitet werden. Nur so können wir strukturell lernen für den Fortgang unserer Arbeit sowie auch die Gründung weiterer Projekte und Fördermaßnahmen.

Wenn auch das Ergebnis aus naturwissenschaftlicher Sicht wenig beeindruckend wirken mag, steht hinter dieser Arbeit eine große Menge Eigeninitiative und Arbeitsaufwand. In diesem Sinne speist sich die Bedeutung, die dieser Analyse beizumessen ist, vor allem aus ihrem Nutzen für Laos und sein Gesundheitswesen.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick für die Zukunft

Für die nahe Zukunft wird das oberste Ziel sein, verlässlich und konstant Motivation und Anreize vor Ort zu schaffen, sodass Testungen kontinuierlich durchgeführt werden und sich das Screening als Routineprozedur etabliert. Nur so kann langfristig sichergestellt werden, dass das Personal in den Partner-Kliniken sich sicher fühlt mit den Abläufen und das NBS als alltägliche Aufgabe annimmt.

Sobald das Screening in den Kliniken der Hauptstadtregion sicher und verlässlich implementiert ist, können wir einen ersten realistischen Anlauf nehmen, um es auch auf die ländlichen Regionen des Landes auszuweiten, um flächendeckende Versorgung zu gewährleisten. Für dieses Ziel der landesweiten Etablierung ist das Projekt maßgeblich auf die Zusammenarbeit mit dem laotischen Gesundheitsministerium angewiesen, mit dem zum jetzigen Zeitpunkt schon der Kontakt hergestellt ist - der stellvertretende Gesundheitsminister hat das Projekt als wichtige Maßnahme für die Weiterentwicklung des Gesundheitssystems des Landes anerkannt und seine Unterstützung zugesagt. [19]

Wichtig wird auch die Frage der Kostenübernahme sein. Das laotische Gesundheitssystem ist unzulänglich entwickelt, 2011 entfielen nur 2,8% des BIP auf das Gesundheitssystem. [21] Ein suffizientes landesweites Krankenversicherungssystem gibt es nicht. Die Frage wird also sein, ob Screeningkosten gänzlich vom

Staat übernommen werden können, oder zumindest die Kosten in finanziell schwachen Familien gedeckt werden.

Die Verantwortungsübernahme seitens des Gesundheitsministeriums hätte neben der Kostendeckung außerdem zur Folge, dass es einen gesetzlichen Rahmen geben könnte, der den Fortgang des Screenings garantiert. So könnte das Problem der Motivation der Mitarbeitenden umgangen werden. Gäbe es in der Zukunft eine landesweite Vorgabe, die die Geburtskliniken dazu verpflichtet jedes neugeborene Kind zu screenen, sofern die Eltern nicht ausdrücklich widersprechen, wäre das Verfahren nicht darauf angewiesen, ob das Personal das Screening intrinsisch unterstützt. Nur so kann das NBS verlässlich landesweit und auch über Krisenzeiten hinweg sichergestellt werden.

Themen wie die Länge des Krankenhausaufenthaltes nach Entbindung und die große Anzahl an Hausgeburten im Land, vor allem in den Provinzen, sind herausfordernde strukturelle Gegebenheiten, die schwer bis gar nicht zu verändern sind, an die wir das Projekt also entsprechend anpassen müssen. Mithilfe der Regierung und frühzeitiger Registrierung jedes neugeborenen Kindes könnte es jedoch machbar sein auch Kinder zu erreichen, die im häuslichen Umfeld entbunden werden.

Um Motivation und Akzeptanz zu fördern, müssen wir Wege finden, um Informationen zu Krankheiten, Screening und Behandlung auch in der breiten Öffentlichkeit zu verbreiten. Nur über flächendeckende Bildung auch außerhalb von Fachpersonal werden wir ausreichend Verständnis für die Bedeutung des Projekts generieren können. Denn auf das Verständnis und die Akzeptanz von Eltern sind wir maßgeblich angewiesen. Öffentlichkeitsarbeit in Form von beispielsweise Informationsbroschüren wird also ein weiterer Schritt in der Zukunft sein. Die Informationen sollten in allen Krankenhäusern und an auch in anderen medizinischen Anlaufstellen vor allem für werdende Mütter zugänglich sein und aktiv angeboten werden.

Dass all diese Ziele langfristiger Natur sind und bis zur Umsetzung ein langer Weg vor uns liegt, ist nicht zu vergessen, jedoch gibt es ausreichend Beispiele aus anderen Ländern (s. 1.6), dass unsere Ziele durchaus erreichbar sind. Von diesen internationalen vergleichbaren Erfahrungen versuchen wir zu lernen und sie werden stets eine Ressource sein, aus der wir großen Nutzen ziehen können, welcher letztendlich ein Gewinn für die Versorgung der laotischen Neugeborenen sein wird.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] “<https://woliegt.net/wo-liegt-laos-wo-ist-laos-in-welchem-land-welcher-kontinent-ist-laos/>.” Stand 12.11.2022.
- [2] J. J. DeTolve, Geoffrey R., Pitt, “Newborn screening,” *Heal. Care People with Intellect. Dev. Disabil. Across Lifesp.*, vol. 31, no. May, pp. 631–640, 2016.
- [3] A. J. Wassner, “Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment,” *Pediatr. Drugs*, vol. 19, no. 4, pp. 291–301, 2017.
- [4] P. Harris-Haman, L. Brown, S. Massey, and S. Ramamoorthy, “Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns,” *Nurs. Womens. Health*, vol. 21, no. 3, pp. 196–206, Jun. 2017.
- [5] N. Freezer and C. Relations, “Twenty Facts about Cystic fibrosis,” *Lancet*, vol. 373, no. 9678, pp. 1–12, 2003.
- [6] A. J. Bauer and A. J. Wassner, “Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism,” *Endocrine*. Springer US, 2019.
- [7] S. Silbernagl, H. Pape, R. Klinke, and A. Kurtz, *Physiologie*, 5th ed. 2005, Kapitel 14.6, pp. 530ff..
- [8] H. Hinghofer-Szalkay, “physiologie.cc.” Stand 06.11.2022.
- [9] M. V Rastogi and S. H. Lafranchi, “Congenital hypothyroidism Definition and classification,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, no. 17, pp. 1–22, 2010.
- [10] Y. Kollati, R. R. Ambati, P. N. Reddy, N. S. S. Kumar, R. K. Patel, and V. R. Dirisala, “Congenital Hypothyroidism: Facts, Facets & Therapy,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 23, no. 16, pp. 2308–2313, 2017.
- [11] Z. Heidari, A. Feizi, M. Hashemipour, R. Kelishadi, and M. Amini, “Growth development in children with congenital hypothyroidism: the

effect of screening and treatment variables—a comprehensive longitudinal study,” *Endocrine*, vol. 54, no. 2, pp. 448–459, 2016.

- [12] AWMF, “Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose,” in *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose*, Stand 06.12.2020.
- [13] A. K. C. Leung and A. A. C. Leung, “Evaluation and management of the child with hypothyroidism,” *World J. Pediatr.*, vol. 15, no. 2, pp. 124–134, 2019.
- [14] B. L. Therrell and C. D. Padilla, “Newborn screening in the developing countries,” *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 30, no. 6, pp. 734–739, 2018.
- [15] C. D. Padilla and B. L. Therrell, “Consolidating newborn screening efforts in the Asia Pacific region: Networking and shared education,” *J. Community Genet.*, vol. 3, no. 1, pp. 35–45, 2012.
- [16] C. D. Padilla and B. L. Therrell, “Newborn screening in the Asia Pacific region,” *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 30, no. 4, pp. 490–506, 2007.
- [17] T. Hoehn, Z. Lukacs, M. Stehn, E. Mayatepek, K. Philavanh, and S. Bounnack, “Establishment of the first newborn screening program in the People’s Democratic Republic of Laos,” *J. Trop. Pediatr.*, vol. 59, no. 2, pp. 95–99, 2013.
- [18] Magdeburg, Medizinische Fakultät, “https://stwz.med.ovgu.de/Neugeborenencreening/Elterninformation/Warum+werden+Früherkennungsuntersuchungen+durchgefuehrt_.html.” Stand 12.12.2022.
- [19] P. Vesaphong, L. Lindemuth, B. Istaz, P. Kedsatha, B. Saysanasongkham, and T. Hoehn, “Establishment of a sustainable newborn TSH-screening program in the People’s Democratic Republic of Laos,” *Early Hum. Dev.*, vol. 154, no. December 2020, pp. 2–4, 2021.
- [20] ZenTech, “User Manual ELISA Kits.”

[21] “<https://www.liportal.de/laos/gesellschaft/>.” Stand 06.11.2022.

6 Anhang

6.1 Zusätzlich verwendetes Material

NBS Extended Information ການຄັດເລືອກຂໍ້ມູນ		Patient ID:
to be filled in by delivery ward ຈະເຕັມໄປດ້ວຍອຸປະຖຳສົ່ງ	date & time of sampling ເວລາ & ວັນທີ ເກັບຕົວຢ່າງ	
	delivery hospital ໂຮງຫມໍທີ່ສົ່ງຕົວຢ່າງ	
	name of child ຊື່ຂອງເດັກ	
	date & time of birth ເວລາ ແລະ ວັນທີ ເກີດ	
	gestational age ອາຍຸຂອງການຖືພາ	
	parents' names ຊື່ພໍ່ແມ່	
	adress(es) ທີ່ຢູ່	
mobile number(s) ເບີໂທລະສັບ		
to be filled in by lab ຈະເຕັມໄປດ້ວຍຫ້ອງທົດລອງ	arrival of sample at lab (date&time) ຕົວຢ່າງມາຮອດຫ້ອງທົດລອງ (ເວລາ ແລະ ວັນທີ)	
	result ready (date&time) ຜົນໄດ້ຮັບ (ເວລາ ແລະ ວັນທີ)	
	re-test done yes/no? (if yes, please add date) ໄດ້ເຮັດ ຫຼື ບໍ່ເຮັດ ສອບຄືນ ໄດ້ເຮັດ/ບໍ່ເຮັດ (ຖ້າໄດ້ເຮັດ, ຕື່ມ ວັນທີ)	
	Result of re-test ຜົນຂອງການທົດສອບຄືນ	
	in case of positive re-test: date of treatment initiation ໃນກໍລະນີຂອງການທົດສອບຄືນໃຫ້ຜົນບວກ: ໃຫ້ເລີ່ມຕົ້ນການປິ່ນປົວ ໃນວັນທີ	
any further information ຂໍ້ມູນເພີ່ມເຕີມ		

NBS Evaluation, Lea Lindemuth 03/2019

Abb. 10: Verwendeter Fragebogen zur Abfrage relevanter Informationen rund um die Datenerhebung auf Deutsch und Laotisch [19]

7 Danksagung

Besonderer Dank gilt der Else Kröner-Fresenius-Stiftung, ohne deren Förderung dieses Projekt und mein Mitwirken daran nicht möglich wäre.

Auch der Firma ZenTech und vor allem Bastienne Istaz für die technische Unterstützung mittels ELISA Test Kits und Mithilfe beim Teaching vor Ort.

Danke auch für die freundliche Erlaubnis Prof. Hinghofer-Szalkays für die Nutzung einiger der Abbildungen seiner Website.

Großer Dank auch an Prof. Höhn, der mich großzügig an seinem Projekt hat mitwirken lassen.

Und vor allem ein persönlicher Dank an meine engsten Freunde und meine Familie für den unerschütterlichen Glauben an meine Arbeit und die ein oder andere liebevolle Erinnerung an die Quelle meiner Motivation.