

Tidligbehandlet medfødt hypotyreose: Nevropsykologisk funksjon hos unge voksne og drøfting av noen sentrale behandlingsspørsmål

Beate Ørbeck^{1,2}, Bengt Frode Kase³, Sonja Heyerdahl²

²Regionsenter for Barn og Unges Psykiske Helse, Helseregion øst & sør (R-BUP) og

³Pediatrik Forskningsinstitutt, Rikshospitalet Universitetssykehus, Oslo

Innføring av nyfødtscreening og tidlig start av tyroksinbehandling førte til en markert bedring av intellektuell funksjon hos barn med medfødt hypotyreose (CH) (1). Oppfølgingsstudier viste likevel noe lavere intelligens hos barn med tidlig behandlet CH sammenlignet med friske kontrollere (2,3). Årsaken til dette har ikke vært klarlagt. De fleste studier har vektlagt betydningen av alvorlighetsgrad ved fødsel (målt ved grad av tyroideakjertelens funksjonssvikt) (1,2), mens behandlingstaktoren generelt har vært lite undersøkt (3). En norsk oppfølgingsstudie viste at et høyere tyroksinbehandlingsnivå i de første leveår var assosiert med bedre intelligens (IQ) ved 6 år (4,5). De norske resultatene ble brukt som ett av flere argumenter for å høyne startdosen i de amerikanske barnelegenes retningslinjer for CH-behandling (6).

Hva som er den optimale tyroksindose er fortsatt uavklart, og det er en viss forskjell i behandlingspraksis verden over. Noen holder seg fortsatt til en lavere dosering (om lag 8 µg/kg/24timer) (7,8), mens stadig flere benytter den anbefalte dosering på 10-15 mg/kg/24 timer (9,10,11).

Spørsmål om hvorvidt en høyere startdose er assosiert med mulig negativ effekt på hukom-

melse, oppmerksomhet og adferd har vært reist (12) og blir i en ledende artikkel i Archives of Diseases in Childhood så sent som i 2002 referert til som et argument mot de nye retningslinjene (8).

Det har i mange år vært et sentralt spørsmål i feltet hvorvidt det er alvorlighetsgrad av CH (et uttrykk for prenatal hypotyreose) (1,2), eller for lav og- eller for sen behandling (9,11,13-14) som er utslagsgivende for at pasienter med tidligbehandlet CH fortsatt gjør det noe dårligere enn kontrollgrupper på kognitive tester.

Vi har gjennomført en nevropsykologisk oppfølgingsstudie av unge voksne med tidligbehandlet CH, og i denne artikkel rapporteres to sentrale funn fra denne oppfølgingsstudien (15,16):

1. Motorisk, kognitiv og psykososial funksjon hos unge voksne med medfødt hypotyreose sammenlignet med søskenkontroller
2. Betydning av den tidlige tyroksinbehandlingen for funksjon i voksen alder.

Dernest illustrerer vi med noen kasus basert på henviste barn og unge med CH som viser type vansker som kan forekomme hos denne gruppen. Avslutningsvis oppsummeres noen sentrale synspunkter og funn når det gjelder betydning av alvorlighetsgrad av CH og tyroksinbehandlingsnivå.

Et annet sentralt behandlingsspørsmål er forekomst og betydning av forhøyet TSH i tidlige barneår og ung voksen alder. Funn og diskusjon omkring dette finnes i et manus vi nylig har sendt til Tidsskrift for Den norske lægeförening og tas ikke opp i herværende artikkel.

¹: Korrespondanse til:
Dr.philos Beate Ørbeck
R-BUP
Boks 23 Tåsen
0801 Oslo
Tlf. 22028660
Fax. 22028641
E-post: beate.orbek@r-bup.no

Metode

Arbeidet er en oppfølgingsstudie av samtlige fra de tre første årskull med tidligbehandlet CH i Norge (N=49) ved alder 20 år (20 gutter, 41%) sammenlignet med søskenkontroller (N=41, 21 år, 25 gutter, 61%). I analyser av forskjeller mellom CH-gruppen og søsken inngår alle med CH (N=49). Der vi innad i CH-gruppen studerer behandlingseffekter, er fire personer ikke med i analysen, tre fordi de ikke har fått tidlig og kontinuerlig tyroksinbehandling (mistanke om forbigående CH) samt en som ikke var norskfødt. Informert skriftlig samtykke ble innhentet og etisk komité godkjente studien.

Variabler

Bakgrunn: Foreldrenes sosioøkonomiske status ble rangert på en fempunkts skala ut fra utdanning og arbeid hos hovedforsørger (4).

CH-karakteristika: Biomedisinske og diagnostiske mål og tidlige behandlingsdata ble hentet fra medisinske journaler og er fremstilt i tabell 1.

CH alvorlighet ble estimert ved serum tyroksin ved diagnosetidspunkt, skjelettmodning ved diagnose og scintigrafisk klassifisering av tyroideakjertelaffeksjon (4) (tabell 1). Vi benyttet serum tyroksin ved diagnose som mål på alvorlighet av CH i multivariate analyser (17). Tyroksin behandlingsvariabler inkluderte tyroksin startdose og gjennomsnittlige serum tyroksin verdier utregnet for hvert barn fra alle sera tyroksin verdier i definerte perioder fra 0-6 år.

Nevropsykologiske funksjonsmål ved 20 år: I denne artikkel presenteres mål på motorikk, IQ, skolerelaterte ferdigheter (Hoderegning, Kunnskap, Lesetempo) hukommelse og oppmerksomhet og selvrappport om psykososiale vansker. I tillegg oppgis hvorvidt videregående skole er fullført eller ikke.

Tabell 1

	CH-variabler	N	Gjennomsnitt (Standardavvik)	Antall i undergrupper
CH alvorlighet	Serum tyroksin ved diagnosetidspunkt; nmol/L	48	42.8 (31.5)	<40 (N=27), 40-60 (N=8), >60 (N=13)
	Skjelettmodning ved diagnosetidspunkt	41		Kne epifyse skårer*: 0-1 (N=17), 2-4 (N=24)
	Type CH	42		Atyreose (N=13), hypoplasi/ektopi (N=22), dys hormonogenese (N=7)
CH behandling - i barnealder	Alder ved diagnose; dager	49	17.3 (8.3)	
	Alder ved behandlingsstart; dager †	49	24.4 (29.2)	
	Tyroksin startdose; mg/kg/24 timer ‡	49	8.4 (3.3)	
	Tyroksin dose ved alder 1 år; µg/kg/24 timer	49	4.7 (2.2)	
	Tyroksin dose ved alder 2 år; µg/kg/24 timer	48	4.2 (1.7)	
	Tyroksin dose ved alder 6 år; µg/kg/24 timer	48	3.5 (1.1)	
	Gjennomsnittlig serum tyroksin 0-2.0 år; nmol/L §	49	163.0 (33.1)	
	Gjennomsnittlig serum tyroksin 2.1-6 år; nmol/L	48	154.6 (20.7)	

*Kneepifyse skårer (0-4), skåre 0-1: mangler eller begynnende epifyseutvikling; 4: epifysediameter > 3mm på proksimale tibia og distale femur.

† Behandling ble utsatt for tre barn grunnet mistanke om forbigående hypotyreose, og ett barn var uten medisin en periode.

Gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart for de med tidlig og kontinuerlig behandling (N=45): 18.5 ± 9.3 dager;

‡ For gruppen med tidlig og kontinuerlig behandling 8.5 ± 3.3 mg/kg/24 timer;

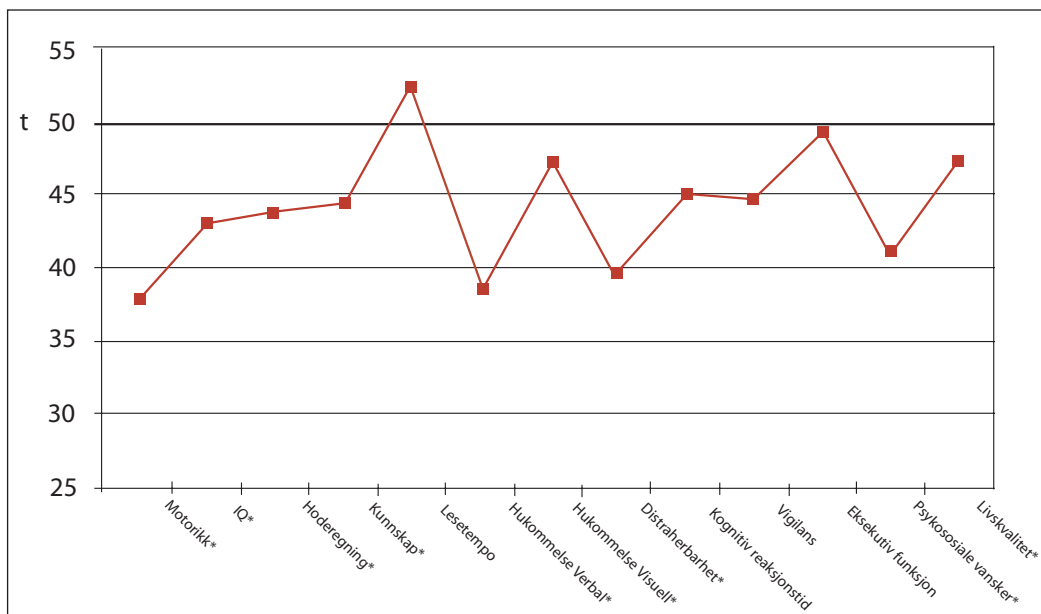
§ Gjennomsnittlig serum tyroksin verdier ble regnet ut for hvert barn for definerte aldersperioder, for det første året ble fra prøver tatt etter 14 dager med behandling;

Motorikk er undersøkt med Grooved Pegboard, Fingertapping Test og Bruininks Oseretsky (18,19). Intelligens (IQ) er målt ved Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (20). Skoleferdigheter: Regneferdigheter og generell kunnskap ble vurdert med de aktuelle delprøver fra Wechsler's intelligens tester ("Regning", "Informasjon") (21,22). Leseferdighet er undersøkt ved hjelp av leseprøve for videregående skole (23). Hukommelse er undersøkt i form av gjenfortelling av historie A fra Wechsler delprøve for logisk hukommelse ("Wechsler Memory Scale Revised") (18) og hukommelse for en geometrisk figur ("Rey Osterrieth Complex Figure") (18). Oppmerksomhet ble vurdert i form av flere delkomponenter. Kognitiv reaksjonstid ble målt som forskjell mellom to mål på reaksjonstid fra "California Computerized Assessment Package" (CalCAP; Choice minus Simple for å kontrollere for motorisk faktor) (24). Som mål på distraherbarhet ble to mål benyttet: Faktoren "Frihet fra Distraherbarhet" fra Wechsler's intelligens tester (21,22) og "Trail Making Test" (del B minus del A

for å kontrollere for motorisk faktor)(18), "Digit Vigilance Test" (25) ble benyttet som mål på vedvarende oppmerksomhet (vigilans), og "Stroop Test" Interferensskåre (26) som mål på eksekutiv funksjon. Mål på psykososiale vansker er basert på Achenbach's selvrapportskjemaer (27,28). Livskvalitet er målt ved Cantril's stige (29).

Statistiske analyser

Gruppeforskjeller ble analysert ved hjelp av en statistisk modell (linear mixed model) (30) som tillot kontroll for at ikke alle med CH hadde søskenkontroller, samt kjønn og alder. Bonferroni korreksjoner er benyttet. For de eksakte tallene fra disse analysene viser vi til våre to hovedartikler (15,16). I denne artikkel presenteres CH gruppens resultater grafisk i form av t-skårer som har gjennomsnitt 50 og standardavvik 10 (Figur 1). CH gruppens resultater er omgjort til t-skårer basert på søskengruppens gjennomsnitt og standardavvik. Signifikante gruppeforskjeller er markert med stjerne.



Figur 1

CH-gruppens resultater (rød kurve) fremstilt i form av t-skårer med gjennomsnitt 50 og standardavvik 10. Disse er regnet ut basert på søskengruppens gjennomsnittlige resultater og standardavvik. Søskengruppens resultater fremkommer som en sort strek (t=50). Signifikante gruppeforskjeller er markert med stjerne ved navnet på de ulike funksjonsområder

Innad i CH-gruppen ble tohalet t-test brukt for å analysere forskjell mellom de som fullførte (N=37) og ikke fullførte (N=12) videregående skole.

Hvordan tyroksinbehandlingen i tidlige barneår hadde sammenheng med nevropsykologiske mål ved 20 år ble undersøkt med lineær multipl regressjon (i en modell hvor vi først kontrollerte for sosioøkonomisk status, kjønn og CH-alvorlighet). Bonferroni korreksjoner er benyttet. For de eksakte tallene fra disse analysene viser vi til våre to hovedartikler (15,16). I denne artikkel presenteres en oversikt over sammenheng mellom funksjon ved 20 år og de tidlige CH variablene basert på resultatene fra de nevnte regresjonsanalysene (Tabell 2).

Resultater

Resultater hos unge voksne med CH sammenlignet med søskengruppen

Resultater fra nevropsykologiske tester og spørreskjemaer: Her sees signifikante gruppeforskjeller på mål for motorikk, IQ og skole-relaterte ferdigheter som regneferdigheter og generell kunnskap, men ikke lesetempo. Videre var det signifikante og konsistente gruppeforskjeller på verbal hukommelse og et oppmerksomhetsmål for distraherbarhet og psykososiale vansker (Figur 1).

Tabell 2

En oversikt over sammenhengen mellom funksjon ved 20 år og de tidlige CH variablene basert på multivariat statistikk. X markerer at en mindre alvorlig CH (kolonne I) og et høyere behandlingsnivå (kolonne III-V) er assosiert med bedre prestasjon. Kolonne VI viser om det var signifikante forskjeller mellom CH gruppen og kontrollgruppen ved 20 år; i form av ja eller nei

	I CH alvorlighet; Prenatal faktor	II Alder ved oppstart av behandling	III Tyroksin startdose	IV Gjennomsnittlig serum tyroksin 0-2.0 år	V Gjennomsnittlig serum tyroksin 2.1-6 år	VI Signifikant forskjell mellom CH & kontroller ved 20 år*
Motorikk	X					JA
Total IQ			X			JA
Utførings IQ						JA
Verbal IQ			X	X		JA
Regning				X		JA
Verbale tester			X		X	NEI†
Verbal hukommelse						JA
Visuell hukommelse						JA
Distraherbarhet			X	X		JA
Kognitiv reaksjonstid				X		NEI
Vigilans						NEI
Eksekutiv funksjon						NEI
Psykososiale problemer						JA
Fullføring av skole			X			JA

* I den totale CH kohort (N=49) versus søskenkontrollgruppen (N=41)

† en av tre tester skilte signifikant mellom gruppene, men det var ikke konsistent gruppeforskjeller her

Resultater hos unge voksne med CH sammenlignet med søskengruppen

Resultater fra nevropsykologiske tester og spørreskjemaer: Her sees signifikante gruppeforskjeller på mål for motorikk, IQ og skole-relaterte ferdigheter som regneferdigheter og generell kunnskap, men ikke lesetempo. Videre var det signifikante og konsistente gruppeforskjeller på verbal hukommelse og et oppmerksomhetsmål for distraherbarhet og psykososiale vansker (Figur 1).

Ingen med CH var mentalt retarderte ved undersøkelsen. 7 av 49 med CH (14%) hadde IQ under 90, mot 2 av 41 i søskengruppen (6%). Tilsvarende skåret 11 av 49 med CH (22%) under 90 på faktoren frihet fra distraherbarhet, mot ingen i søskengruppen. Vi fant at videre 33% og 51% av de med CH hadde henholdsvis IQ og frihet fra distraherbarhet som lå mer enn ett standardavvik under søskengjennomsnittet.

Fullføring av skole: 12 av 49 (24%) med CH fullførte ikke videregående skole mot 2 av 41 søskenkontroller (6% av de som aldersmessig kunne ha fullført). Sosioøkonomisk status viste ingen sammenheng med fullføring av skole. Verbal IQ var 94.7 (± 12.0) hos de 12 med CH som ikke fullførte mot 105 (± 12.0) hos dem som fullførte, en signifikant forskjell ($t=2.53$, $P=.015$).

Betydningen av den tidlige tyroksinbehandlingen

En oversikt over sammenhengen mellom funksjon ved 20 år og de tidlige CH variablene er vist i tabell 2. Serum tyroksin ved diagnosetidspunkt (alvorlighet) var sentral i forhold til motorisk svikt. Det tidlige tyroksinbehandlingsnivået var assosiert med total IQ, verbale tester, regneferdigheter og noen oppmerksomhetsmål. Det ble ikke registrert negative effekter av høyt behandlingsnivå i tidlige barneår.

Tyroksin startdose var høyere hos dem som fullførte videregående skole ($N=37$) sammenlignet med dem som ikke fullførte ($N=12$) [$9.2 (\pm 3.5)$ $\mu\text{g/kg/24 timer}$ versus $7.1 (\pm 2.1)$ $\mu\text{g/kg/24 timer}$], en signifikant forskjell ($t=1.99$, $P=.018$).

Kasusillustrasjoner

Tenåringspike: Jenta hadde en alvorlig CH (serum tyroksin ved diagnosetidspunkt < 40

nmol/L og manglende tyroideakjertel) som ble diagnostisert på screeningen. Mor ble tidlig bekymret for jentas utvikling, og det var blant annet opplagte motoriske vansker. Disse ble ikke oppfattet som betydningsfulle av behandlende lege, og et uheldig samspill mellom mor og legen utviklet seg, hvor man nok ikke tok mors bekymring på alvor.

Ved undersøkelse hos oss i tenåringsalder var IQ normal (>100) og det var ingen fagspesifikke vansker som dysleksi eller dyskalkuli. På tester hadde hun motoriske vansker, både i forhold til koordinasjon, balanse, fin- og grovmotorikk. En naturlig konsekvens av de motoriske funn var forslag om PC som skriveredskap i skolen.

På prøver for oppmerksomhet var det en klart nedsatt vigilans (utholdenhet over tid), noe nedsatt kognitiv reaksjonstid og økt distraherbarhet, men normal eksekutiv (overordnet styrende) oppmerksomhetsfunksjon. Når det gjaldt innlæring og hukommelse hadde hun vansker med innlæring av historier, mens minnespenn og innlæring av enkeltord og bilder var normal. En konsekvens av disse funn var at hun hadde behov for en viss tilrettelegging i skolen (informasjon til lærer, og generelt noe lengre tid på å gjøre ting, blant annet få innvilget utvidet tid på eksamen). Hun måtte også lære seg god studieteknikk og ta hyppige pauser i arbeidet. Det viktigste for denne jenta og foreldrene var kanskje likevel å forstå mer av hennes lette vansker, at hun ikke var "dum" og at vi forstod disse som CH-relatert.

To småskolebarn: Begge var gutter med alvorlig CH (serum tyroksin ved diagnosetidspunkt < 40 nmol/L og manglende tyroideakjertel), den ene hadde en noe sen behandlingsstart og den andre noe lav startdose tyroksin.

Begge fremstod med en IQ nær grensen for mental retardasjon, klare motoriske vansker og redusert oppmerksomhet, og disse funn førte til en tilrettelegging av skolesituasjonen. I tillegg hadde begge sosiale vansker i form av svak forståelse av samspill med andre barn. Begge guttene hadde vansker som ligner det vi tidligere kalte MBD eller en liten hjernedysfunksjon. I forhold til dagens diagnose på samme tilstand, hyperkinetisk forstyrrelse, skilte de seg fra denne ved at de ikke hadde det samme preg av impulsivitet/hyperaktivitet. Det var heller ikke forekomst av hyperkinetiske forstyrrelser i familiene.

Diskusjon

Resultater hos unge voksne med CH sammenlignet med søskengruppen

At unge voksne med CH hadde motoriske vansker og lett redusert IQ sammenlignet med friske kontroller er i overensstemmelse med det som tidligere er beskrevet hos barn og unge med denne sykdommen (2,3).

Forskjellen i IQ på om lag 2/3 standardavvik mellom CH-gruppen og søsken i ung voksen alder, tilsvarer våre funn ved 6 år (4). IQ-forskjellen er altså vedvarende, men ikke økende med alder. Når det gjaldt oppmerksomhetsfunksjonen fant vi bare signifikante og konsistente gruppeforskjeller på mål for distraherbarhet, ikke vigilans (utholdenhet over tid). Det var et noe overraskende funn, da mange spontant beskrev konsentrasjonsvansker i hverdagen, nettopp i forhold til utholdenhet. Mulige forklaringer på dette kan være lav N i studien og en meget høy motivasjon i CH-gruppen, som kan ha medvirket til at de relativt enkle testene ikke fanget opp vansker som eventuelt er til stede i andre, mer krevende situasjoner.

Våre funn hos gruppen av de unge voksne støtter ikke tanken om at CH er assosiert med nonverbale vansker og/eller hyperkinetisk forstyrrelse (31,32) da visuell og eksekutiv funksjon ikke på noen måte var spesielt svake. I klinikken kan en imidlertid støte på enkelte barn med CH som fremtrer med vansker som kan minne om DSM-IV diagnosen Oppmerksomhetsforstyrrelse uten hyperaktivitet, slik det er vist i kasusillustrasjonene, noe behandlende leger bør kjenne til.

Det er viktig å understreke at de fleste med CH i vår studie klarte seg godt, hadde liten eller ingen nevropsykologisk svikt og rapporterte liten grad av psykososiale vansker. Gruppen som helhet er også kjennetegnet av god livskvalitet og liten oppfatthet av egen sykdom. Likevel er det et mindretall med CH som har vansker og trenger en viss tilrettelegging av skolesituasjonen. Kasusillustrasjonene viser betydningen av at behandlende leger er oppmerksom på at noen med CH kan ha problemer, at disse tilbys en nærmere utredning som innebærer å få frem den nevropsykologiske funksjonsprofil og eventuelt også igangsette tiltak i skolen. Å få informasjon

om sykdommen og ikke minst å få en realistisk forståelse av eget funksjonsnivå er sentralt.

Betydningen av den tidlige tyroksinbehandlingen

Regresjonsanalyser viste at en betydelig del av variansen i nevropsykologisk funksjon ved 20 år kunne forklares av tidlige CH parametere, primært tyroksinbehandlingen i de første leveår, men også alvorlighet av CH ved fødsel. At motorisk svikt ved 20 år var assosiert med alvorlighet av CH ved fødsel kan bety at ikke alt lar seg reparere ved tyroksinbehandling. Denne hypotesen er konsistent med eksperimentelle dyrestudier som viser at hypotyreose fører til redusert spredning av dendrittene i lillehjernens Purkinjeceller. For å unngå denne reduksjonen må tyroksin tilføres dyret i den perioden som tilsvarer prenatal periode hos mennesker. Senere tilførsel (i den periode som tilsvarer postnatal periode hos mennesker) kunne ikke hindre disse purkinjecelleavvikene (33,34).

Det kan være på sin plass å se nærmere på betydningen av alder ved behandlingsstart. Vi fant ingen signifikant betydning av alder ved behandlingsstart i de multivariate analysene (tabell 2). En forklaring på dette kan være at vi inkluderte klinisk diagnostiserte barn (som startet behandling før screeningresultatet forelå), samt at det var en relativt liten variasjon i alder ved behandlingsstart. Betydningen av en tidlig behandlingsstart fremkommer derfor ikke tydelig i vår studie. Gjennomsnittlig behandlingsstart 18.5 dager for de 45 som hadde fått tidlig og kontinuerlig behandling. Det foreligger ikke eksakte tall på gjennomsnittlig behandlingsstart på de barna som diagnostiseres i dag, men det er grunn til å tro at en i dag kommer raskere i gang med behandling sammenlignet med våre data fra 20 år tilbake i tid. Det er hevdet at en tidlig nok behandlingsstart med en høy nok dose vil kunne fjerne nevropsykologiske forskjeller mellom CH og friske kontroller (9,13). Noe av det samme er Simoneau-Roy et al. (11) inne på i sin siste artikkel. I denne studien konkluderes det med normal IQ, selv ved alvorlig CH, sammenlignet med friske kontroller. De rapporterte IQ verdiene er på henholdsvis 102 mot 115. Vi vil peke på at dette tilsvarer en relativt stor gruppeforskjell, på nær et standardavvik, og

med bare 18 pasienter i studien er det vanskelig å påvise signifikante forskjeller.

I de andre to studiene er lav N (9) og svært små barn (13) faktorer som gjør at en bør være forsiktig med tolkningen av disse. Disse studiene har også benyttet statistiske analyser som vurderer faktorer ved CH enkeltvis, ikke i en samlet modell.

I denne type observasjonsstudier er stor "confounding" av variablene generelt et problem (3), noe som innebærer at det er vanskelig å skille ut en separat effekt av behandling. Av denne grunn har vi benyttet multivariat statistikk i våre norske oppfølgingsstudier (5,15,16).

Det er altså fortsatt motstridende synspunkter på om noen med CH vil ha en prenatal skade, eller om optimal behandling vil kunne gi helt normal funksjon. Vi mener at det på bakgrunn av de nye studiene foreløpig er prematurt å konkludere med en helt normal utvikling ved CH. Det sentrale med disse nye studiene er imidlertid at de generelt understreker betydningen av en rask og høyt dosert tyroksinbehandling. I en ledende kommentar til vår artikkel i Archives of Diseases in Childhood (16) understrekes blant annet behovet for flere studier, gjerne i form av multisenterundersøkelser (35). I diskusjonen omkring de nye retningslinjene for behandling (6) som anbefaler en høyere startdose tyroksin enn tidligere, har de rapporterte negative effekter av høy startdose (i disse artiklene definert som $>7.8 \mu\text{g}/\text{kg}/24$ timer) (12,32) vært brukt som argument mot denne økningen (8).

Vi fant ingen negative effekter av et høyt behandlingsnivå (definert som $>7.8 \mu\text{g}/\text{kg}/24$ timer) i vår studie (16), noe som understøtter de nye retningslinjene. Studien inneholder dog ikke mange som ble behandlet med det som vi i dag kaller høy dose tyroksin ($>10 \mu\text{g}/\text{kg}/24$ timer). Kun 12 av 49 fikk denne dosering, så endelige svar på hvordan resultatene blir i grupper som mottar startdoser som nå anbefales, må komme senere.

Oppsummering

Denne artikkel beskriver kognitiv, motorisk og adferdsmessig funksjon hos unge voksne fra de tre første årskull med tidligbehandlet medfødt hypotyreose og betydningen av tyroksinbehandlingen i de tidlige barneår:

- Sammenlignet med søskengruppen gjorde CH-gruppen det svakere på kognitive og motoriske mål og rapporterte noe mer psykososiale belastninger.
- Færre med CH hadde fullført videregående skole.
- Alvorlighet av CH ved diagnose korrelerte med motorisk funksjon ved 20 år.
- Høyere nivå av tyroksinbehandling i de første leveår var assosiert med bedre kognitiv funksjon i ung voksen alder og fullføring av videregående skole. Dette er et viktig funn som understøtter anbefalinger om et høyere behandlingsnivå nedfelt i senere års retningslinjer. Negative effekter av høyt behandlingsnivå ble ikke observert.
- De fleste med CH i vår studie klarte seg godt, hadde liten eller ingen nevropsykologisk svikt. Likevel er det et fåtall med CH som har vansker og trenger en viss tilrettelegging av skolesituasjonen, og det er viktig at de behandelende leger er oppmerksomme på dette.

Referanser

1. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant, DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994;309:440-5.
2. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: Analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996;39:561-6.
3. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to Levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003;13:1029-1038.
4. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991;118: 850-7.
5. Heyerdahl S. Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996;155:357-61.
6. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
7. Touati G, Leger J, Toublanc JE, Farriaux JP, Stuckens C, Ponte C. et al. A thyroxine dosage of 8 micrograms/ kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1997;156:94-8.
8. Hindmarsh PC. Optimisation of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2002;86:73-5.
9. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussalut JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:222-7.
10. Grütters A, Liesenkötter KP, Zapico, M, Jenner A, Dütting C, Pfeiffer, E, Lehmkühl U. Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995) *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:28-31.
11. Simoneau-Roy J, Marti S, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004;144:747-52.
12. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-6.
13. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Sacrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.
14. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di Maio S, Tenore A. Effect of different starting doses of Levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:45-52.
15. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: Influence of disease severity and L-Thyroxine treatment on intellectual, motor and school-associated outcome in young adults. *Pediatrics* 2003;112:923-30.
16. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: No adverse effects of high dose thyroxine treatment level on adult higher order cognitive skills. *Arch Dis Child* 2005;90:132-7.
17. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999;9:79-84.
18. Lezak, M. Neuropsychological assessment. New York, NY: Oxford University Press, 1995.
19. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency. Examiners Manual. Circle Pines, Minnesota: American Guidance service, 1978.
20. Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual. San Antonio: Harcourt Brace & Company, 1999.

22. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children Revised. San Antonio: Harcourt Brace & Company, 1974.
23. Dale G, Carlsten C. Norsk prøve på lesing og skrivning for videregående skole. Oslo: Universitetsforlaget, 1990.
24. Miller EN. CalCAP; California Computerized Assessment Package. Los Angeles: Norland Software, 1999.
25. Lewis RF. DVT; Digit Vigilance Test. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1995.
26. Golden C. Stroop Color Word Test. Manual. Wood Dale Il: Stoelting Company Inc., 1978.
27. Achenbach T. Manual for the Young Adult Self Report and Young Adult Behaviour Checklist. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1997.
28. Achenbach T. Manual for the Youth Self-Report and 1991 profiles. Burlington VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
29. Cantril H. The pattern of human concerns. New Brunswick, Rutgers University, 1965.
30. SPSS Statistical Package for the Social Sciences; SPSS 11. Chicago: Marija J Norusis, SPSS Inc., 2002.
31. Rovet JF. Behavioural and cognitive abnormalities. In Hauser P & Rovet JF. Thyroid diseases of infancy and childhood. Effects on behaviour and intellectual development. Washington DC: American Psychiatric Press 1999:85-126.
32. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000;105:515-22.
33. Koibuchi N, Chin WW. Thyroid hormone action and brain development. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:123-8.
34. Koibuchi N, Jingu H, Chin WW. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. *The Cerebellum* 2003;2:279-289.
35. Lazarus JH. Congenital hypothyroidism: Commentary on the paper by Oerbeck et al. *Arch Dis Child* 2005;90:112-13.