

Aus dem Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main
Klinik für Kinderheilkunde I

Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Böhles

Untersuchungen zum möglichen Einfluss der nutritiven Jodzufuhr auf die Entstehung einer
Thyreoiditis vom Typ Hashimoto

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Bernadette Brent
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, August 2006

Aus dem Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe – Universität Frankfurt am Main
Klinik für Kinderheilkunde I

Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Böhles

Untersuchungen zum möglichen Einfluss der nutritiven Jodzufuhr auf die Entstehung einer
Thyreoiditis vom Typ Hashimoto

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Bernadette Brent
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, August 2006

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. H.J. Böhles

Koreferent: Prof. Dr. K. Badenhoop

Tag der mündlichen Prüfung: 24. September 2007

1. GESCHICHTLICHER HINTERGRUND – DIE ROLLE DES JODS 1

2. EINLEITUNG 5

2.1. Fragestellung und Ziel der Untersuchung	5
2.2. Grundlagen	5
2.2.1. Spurenelement Jod	5
2.2.2. Anatomie der Schilddrüse	6
2.3. Physiologie der Schilddrüse	6
2.3.1. Grundlagen der Jodaufnahme.....	6
2.3.2. Schilddrüsenhormonsynthese	7
2.3.4. Funktionelle Bedeutung von Jod	8
2.4. Jodmangelerkrankungen.....	8
2.4.1. Überblick.....	8
2.4.2. Schilddrüsenkrankheiten mit und ohne Jodmangel.....	10
2.4.2.1. Struma diffusa und nodosa mit Euthyreose.....	10
2.4.2.2.Hypothyreose.....	11
2.4.2.3.Hyperthyreose	11
2.5. Jodsubstitution.....	12
2.5.1. Jodmangelprophylaxe.....	12
2.5.2. Nebeneffekte der Jodsupplementierung	14
2.5.2.1. Jodinduzierte Struma in einer gesunden Population.....	15
2.5.2.2. Jodinduzierte Hypothyreose	15
2.5.2.3. Jodinduzierte Hyperthyreose	16
2.5.2.4. Jodinduzierte Schilddrüsenerkrankung vom Hashimoto und Basedow Typ.....	16
2.5.2.5. Jodinduzierte Schilddrüsenkarzinome	17
2.5.2.6. Akutreaktionen	17

3. MATERIAL UND METHODEN 18

3.1. Labormethoden – Überblick.....	18
3.2. Bestimmung der Anti-TPO-Antikörperkonzentration.....	18
3.2.1. Durchführung	18
3.2.2. Interpretation der Testergebnisse	18
3.2.3. Fehlerquellen	19
3.3. Harnanalysen	19

3.3.1. Bestimmung der Jodkonzentration	19
3.3.1.1. Durchführung	19
3.3.1.2. Messprinzip	20
3.3.2. Bestimmung der Kreatininkonzentration	20
3.3.2.1. Durchführung	20
3.3.2.2. Messprinzip	20
3.3.3. Berechnung der Jodkonzentration bezogen auf die Kreatininkonzentration	21
3.3.4. Interpretation der Testergebnisse	21
3.3.4.1. Jod/Kreatinin Ratio ($\mu\text{g J/g Kreatinin}$)	21
3.3.4.2. Jodkonzentration pro Urinvolumen ($\mu\text{g I/dl}$)	22
3.5. Statistik	23
3.5.1. Erklärungen	24

4. ERGEBNISSE **25**

4.1. Überblick	25
4.2. Berechnungen zur Jodausscheidung ($\mu\text{g/g Kreatinin}$)	26
4.2.1. Jodversorgung	26
4.2.2. Berechnungen zum Zusammenhang zwischen anti-TPO-AK und Harnjodausscheidung	33
4.3. Berechnungen mit Jod [$\mu\text{g/dl}$]	38
4.3.1. Jodversorgung	38
4.3.2. Berechnungen zum Zusammenhang zwischen anti-TPO-AK und Harnjodausscheidung	43
4.3. Beschreibung der anti-TPO-Ak positiven Fälle	47
Fall 1	47
Fall 2	47
Fall 3	47
Fall 4	47
Fall 5	48
Fall 6	48
Fall 7	48
Fall 8	48
Fall 9	48
Fall 10	48
Fall 11	49

5. DISKUSSION 50

5.1. Diskussion der Methodik.....	50
5.1.1. Patientenkollektiv.....	50
5.1.2. Messung der Jodausscheidung	50
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	53
5.2.1. Jodausscheidung.....	53
5.2.2. Korrelation von anti-TPO-Ak Level und der Höhe der Jodkonzentration	54
5.3. Limitierende Faktoren.....	56
5.4. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen Studien	56
5.5. Schlussfolgerung	59

6. ZUSAMMENFASSUNG 60

6.1. Deutsche Zusammenfassung.....	60
6.2. Englische Zusammenfassung	61

7. ANHANG 63

7.1. Abkürzungsverzeichnis	63
7.2. Literaturverzeichnis.....	64
7.3. Tabellen.....	74
7.3.1 Ergebnisse für Jod $\mu\text{g/g}$ Kreatinin.....	74
7.3.2 Ergebnisse für Jod $\mu\text{g/dl}$	76

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

1. Geschichtlicher Hintergrund – Die Rolle des Jods

Erste Berichte über den Kropf und seine Behandlung mittels Seetang gehen auf die Zeit um 2700 v.Chr. zurück. Im 3. und 4. Jahrhundert n.Chr. finden sich der Kropfdarstellungen bereits in vielen Kunstwerken, unter anderem in der Skulptur Buddahs. Ab dem 13. Jahrhundert erschienen Zeichnungen von Kröpfen und hypothyreoten Personen, u.a. in Werken van der Weyden, Dürer und Rubens (1). Schilddrüsenoperationen wurden ab dem 12. Jahrhundert in Italien durchgeführt und im 16. Jahrhundert von Paracelsus beschrieben. Die Schilddrüse selbst wurde im 17. Jahrhundert erstmals beschrieben. Der im 18. Jahrhundert in der französischen Schweiz entstandene Begriff „Kretin“ wurde definiert als: „Idiot, der stumm und taub ist und einen Kropf hat, welcher bis zur Taille hängt“ (2). In den letzten Jahrhunderten gab es viele Theorien über die Ursachen der weltweit verbreiteten Kropfkrankheit und des damit verbundenen Kretinismus.

In dem 1913 erschienenen Buch "Das Goldene Familienbuch, die Frau als Hausärztin" von Dr. med. Anna Fischer - Dückelmann , findet man unter der Definition des Kretinismus noch folgendes:

"Ein Kretin ist ein Blödsinniger, dessen unterentwickelt gebliebenes Gehirn ihn auf tierischer Stufe erhielt. Wo viel Schnapsverbrauch, dort auch viele Kretins! Sie sind das traurigste und schreiendste Mahnzeichen, die furchtbarste Strafe für begangene Sünden an der Natur. Schon im ersten Lebensjahre merkt die Mutter, dass das Kind weniger empfänglich gegen äußere Reize ist als andere, und dass kein seelischer Kontakt mit ihm herzustellen ist. Bald fällt dann die abweichende Kopfform auf und die Unmöglichkeit, es wie andere Kinder zu erziehen. Wenn irgend möglich, übergebe man es einer Anstalt für Blödsinnige, wo es angemessene Behandlung findet, vor Unbill geschützt ist und nicht selten auch eine leichte Handtätigkeit erlernt. Die Familie ist dann entlastet und kann sich den normalen Kindern widmen."

Im Gegensatz dazu wird der Kretinismus heutzutage wie folgt definiert:

"Bei fetal aufgetretenem Schilddrüsenhormon - Mangel zu beobachtende Kombination bestimmter dauerhafter Entwicklungsstörungen des Skelett- und Nervensystems, sowie typischer Hautveränderungen. Unterschieden als endemischer und als sporadischer Kretinismus. Hinweise auf einen pränatal bestehenden Schilddrüsenhormonmangel sind verlängerte Schwangerschaftsdauer, erhöhtes Geburtsgewicht und vor allem ein prolongierter Ikterus neonatorum. Symptome beim Neugeborenen sind außerdem Makroglossie, Trinkschwäche, Bewegungsarmut, vermehrtes Schlafbedürfnis und trockene, blasse, kühle Haut, später Retardierung der intellektuellen und psychomotorischen Entwicklung" (Roche Lexikon 1998).

Einen wesentlichen Beitrag zur Klärung der Ätiologie haben die Beobachtungen der Gebrüder Joseph und Karl Wenzel geleistet, die 1792 nach Salzburg reisten, um Studien über den Kretinismus zu betreiben.

Der Kretinismus wurde damals bei der einheimischen Bevölkerung des Alpenlandes als nichts Außergewöhnliches angesehen. Erst als um 1800 die Auseinandersetzung mit dem Kretinismus in der Medizin an Aktualität gewann, veränderte sich die Stellung der "Schwachsinnigen", die von den Gebrüder Wenzel auch als "Menschen-Abart" bezeichnet wurden. Sie nahmen während ihrer Studien eine Gradeinteilung des Kretinismus vor:

Vollkommener Kretin – Halbkretin – kretinartig.

Diese Gradeinteilung führte zu einer defekt - orientierten Sichtweise, welche bis heute noch die Grundlage der medizinischen Diagnosestellung bildet.

In der 1829 erschienenen Abhandlung „Beytrag zur Kenntnis des Cretinismus im Salzburgischen“ von Dr. Joseph Johann von Knolz sprach dieser den Kretins, den „Blöden und Schwachsinnigen“, das Menschsein ab und setzte sie sogar den Tieren und Pflanzen gleich. Um die „Kretinen“ aber nicht den Zoologen und Botanikern zu überlassen, machte von Knolz ihnen, mit der Begründung, dass sie von menschlichen Eltern abstammten, das Zugeständnis eines gewissen Menschseins. Er stellte als erster das Wesen des Kretinismus als Krankheit dar und ordnete diese den Nerven - bzw. Seelenkrankheiten zu, die damit dem Aufgabengebiet der Psychiatrie zugewiesen wurden (3).

Die Zusammenhänge zwischen Jodmangel und dem Auftreten einer Kropfkrankheit wurden erstmals im 19. Jahrhundert besser verstanden. Um 1820 entdeckte der französische Chemiker Bernard Courtois das Element Jod in der Asche von Seetang, der ja bis dato als geeignetes Mittel gegen die Kropfkrankheit eingesetzt wurde. 1831 publizierte der Agronom J.B. Bousingault: „Ich bin mir sicher, dass der Kropf in den Cordillern (Kolumbien) verschwinden würde, wenn die Behörden die notwendigen Maßnahmen ergriffen. Man müsste in der Hauptstadt eines jeden Bezirkes ein Jodsalzdepot schaffen, wo jeder Einwohner das Salz kaufen kann, das er benötigt“. Auch Prevost und Maffoni stellten 1846 die Hypothese auf, dass Jodmangel für die Entstehung des Kropfes verantwortlich sei. Die Häufigkeit von Kropf und Kretinismus in einigen Gebieten führte zu der Vermutung, dass Umweltfaktoren für ihre Entstehung mitverantwortlich sein könnten. Eine 1848 von dem König Sardiniens veranlasste Studie zeigte, dass in einer Gesamtpopulation von 36 Millionen Menschen, 370 403 an einer Kropfkrankheit und 120000 an Kretinismus litten (2,4) und zeigte somit die Verbindung zwischen beidem auf.

1893 erklärte der Arzt Julius Wagner-Jauregg, Dozent für Nervenkrankheiten und Psychiatrie in Wien sowie späterer Nobelpreisträger, im "Verein der Ärzte Steiermarks", dass sich die Erscheinungen des Kretinismus auf das Fehlen, beziehungsweise die Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion zurückzuführen sei. 1910 bewies er diese Hypothese mittels eines Experiments, in welchem er einer Ratte das Trinkwasser einer Region verabreichte, in der Kretinismus häufig auftrat und untersuchte den Einfluss des Wassers auf die Kropfbildung. Zusammen mit Landsteiner und Schlagenhauer veröffentlichte er 1914 den Artikel "Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie des Kropfes". Als prophylaktische Maßnahme empfahl er daraufhin in den Gegenden mit einer hohen Kropfhäufigkeit jodiertes Kochsalz an die Bevölkerung auszugeben, was jedoch erst 1922 in Österreich realisiert wurde.

Wie daraus erkennbar waren eine Reihe von Wissenschaftlern Ende des 19. Jahrhunderts und Anfang des 20. Jahrhunderts mit der Aufdeckung der Beziehung zwischen Schilddrüsenvergrößerung, Jodmangel und Kretinismus beschäftigt, von denen als erster Theodor Kocher 1883 den Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Kretinismus beschrieb und dafür 1909 den Nobelpreis erhielt.

Anfang des 20. Jahrhunderts führte Mc Carrison eine Studie in den Himalaya-Tälern Chitral und Gilgit durch und beschrieb erstmals zwei Formen des endemischen Kretinismus:

1. Den neurologischen Kretinismus, bei dem vor allem die neurologischen Defizite wie Parese und Paralyse pyramidalen Ursprungs, die vornehmlich in den Unterschenkeln mit Hypertonie, Clonus, extrapyramidalmotorischen Störungen, Spastik, Ataxie und Strabismus im Vordergrund stehen und
2. Den myxödematösen Kretinismus, gekennzeichnet durch Zwergwuchs, Myxödem, trockener Haut, spärlichem Haar- und Nagelwachstum, retardierter Geschlechtsreife und Missverhältnis der Körperproportionen (5).



Fig.1. Neurologischer Kretinismus. Nepal.
 Klinisch euthyreoter 41-jähriger Mann. Normale Körpergröße. Schwere mentale Entwicklungsstörung, Taubheit, spastische Diplegie mit Hyperreflexie, Klonus und positivem Babinskizeichen. Struma Grad II.

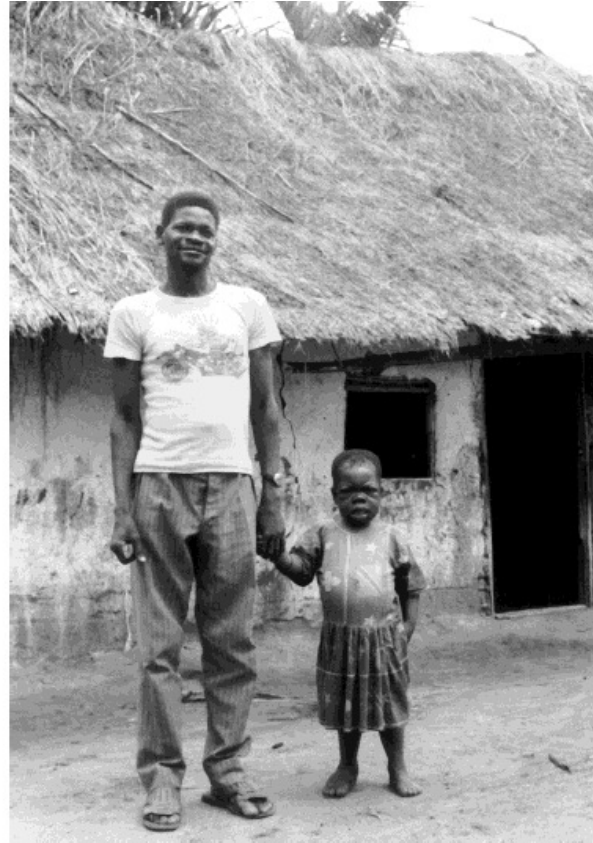


Fig.2. Myxödematöser Kretinismus. Ubangi, Zaire.
 Links im Bild ein euthyreoter 21-jähriger Mann mit einer Körpergröße von 162 cm. Rechts im Bild eine 15-jährige unter Kretinismus leidendes Mädchen mit einer Körpergröße von 88 cm. Zwergwuchs. Schweres Myxödem. Keine Pubertät. Unreife nasoorbitale Konfiguration mit flacher, breiter Nase, hypoplastischem Unterkiefer, trockener, schuppiger Haut und sprödem Haar, geblähtes Abdomen. Schwere mentale Entwicklungsstörung. Keine Taubheit. Schilddrüse nicht tastbar.

In den USA, wo der Kropf in allen an die großen Seen grenzenden Staaten endemisch war, wurde allerdings kein Kretinismus beschrieben (6). 1917 starteten Marine und Kimball eine Großraumstudie mit der Einführung von jodiertem Speisesalz in Ohio und Michigan (7).

Auch in den europäischen Gebirgsgebieten, in denen Kropf und Kretinismus gehäuft auftraten, führte die Einführung von jodhaltigem Speisesalz bald zu einer Abnahme ihrer Häufigkeit.

2. Einleitung

2.1. Fragestellung und Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung sollte bei der derzeit in Deutschland bestehenden freiwilligen Jodsupplementation ein eventuell existierender Zusammenhang zwischen der Höhe der Harnjodkonzentration und dem Auftreten von Anti-Thyreoida-Peroxidase (TPO) Antikörpern im Serum aufgezeigt werden.

Die Bedeutung von Jod in der Pathogenese einer Autoimmunthyreoiditis ist unbestritten und schon seit langem bekannt. Sie wird von mehreren epidemiologischen, experimentellen und klinischen Studien belegt (8,9,10,11,12,13).

Eine Zunahme der Häufigkeit der Schilddrüsenautoimmunerkrankungen wird vor allem in Ländern mit erhöhter oder steigender alimentären Jodaufnahme beobachtet (10,14,15,16), wie es beispielsweise nach Einführung von Jodsupplementationsprogrammen der Fall ist. Harach et al. (17,18) konnte zeigen, dass es nach Jodsupplementation in Jodmangelgebieten zu einem Anstieg der Prävalenz für eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse um das dreifache kommt. Boukis et al.(9) fanden heraus, dass die Prävalenz Schilddrüsenantikörper-Positiver in Jodmangelgebieten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Jodsupplementation über 40 % anstieg.

Da Deutschland immer noch zu den Jodmangelgebieten Europas zählt und die Prophylaxe auf dem Freiwilligkeitsprinzip beruht, stellte sich die Frage, ob bereits unter nutritiv zugeführten Jodmengen das Risiko besteht, anti-TPO-Ak zu entwickeln.

2.2. Grundlagen

2.2.1. Spurenelement Jod

Jod ist ein essentielles Spurenelement. Es ist für die Synthese der Schilddrüsenhormone L-3,5,3'5'-Tetraiodthyronin (Thyroxin = T₄) und L-3,5,3'-Triiodthyronin (T₃) erforderlich. Über die Nahrung und das Trinkwasser muss es dem Organismus in ausreichender Menge zu Verfügung gestellt werden. Können die Hormone nicht in ausreichendem Umfang synthetisiert werden, treten unbehandelt Stoffwechselstörungen auf, die sich im Kindesalter in Form von geistiger und körperlicher Entwicklungsretardierung darstellen. Eine länger andauernde insuffiziente Jodzufuhr führt zu einem chronischen Jodmangel und den daraus resultierenden Jodmangelkrankungen, deren schlimmste Form eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) ist.

Die Hauptursache des Jodmangels in Deutschland und Zentraleuropa ist die Jodarmut der Böden und des Grundwassers. Verantwortlich hierfür ist das Ende der letzten Eiszeit vor etwa 10000 Jahren. Durch den Klimawechsel kam es zum Schmelzen der Gletscher. Das Schmelzwasser wusch das Spurenelement Jod aus den Böden und spülte es in die Weltmeere, die demzufolge jetzt die größte Jodquelle mit etwa 50-60 µg Jod/l darstellen (19).

2.2.2. Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse besteht aus zwei Lappen, deren Verbindung, der Isthmus, in Höhe des 2.-4. Trachealknorpels lokalisiert ist. Die schmetterlingsförmig angeordneten Lappen liegen vor und beiderseits neben der Trachea dicht unterhalb des Kehlkopfes.

Entwicklungsgeschichtlich entstammt die Schilddrüse aus dem Endoderm der Schlundtasche.

Schon sehr früh wandert die Schilddrüsenanlage nach kaudal, bleibt jedoch durch den Ductus thyreoglossus mit ihrem Anlageort, dem Foramen caecum am Zungengrund in Verbindung.

In der 7. Schwangerschaftswoche erreicht sie schließlich ihre endgültige Position vor dem 3. Luftröhrenknorpel. Danach obliteriert der Ductus thyreoglossus. Dieser behält jedoch insofern eine Bedeutung, als sich entlang seines Verlaufes dystop gelegenes Schilddrüsengewebe ansiedeln kann.

Die fetale Schilddrüse beginnt etwa in der 10.Schwangerschaftswoche mit der Jodaufnahme.

Etwa zur gleichen Zeit beginnt auch die Hormonsynthese, für welche das benötigte Jod diaplazentar von der Mutter übertragen wird.

Die Schilddrüse des Neugeborenen wiegt etwa 1,5 - 2 g und hat ein Volumen von 1ml, im Alter von 6 - 10 Jahren ca. 8 g, von 11 - 15 Jahren 12 g und von 16 - 20 Jahren 22 g (20). Diese Angaben können in Abhängigkeit von der Jodzufuhr variieren (Gutekunst et al. 1986 und 1988).

Mit zunehmendem Lebensalter finden sich besonders in Jodmangelgebieten, häufig Zeichen einer Schilddrüsenvergrößerung aber auch einer Atrophie, sowie in beiden Fällen regressiv-degenerative Veränderungen mit Kalkherden, Zysten und knotiger Umwandlung des Schilddrüsengewebes.

2.3. Physiologie der Schilddrüse

2.3.1. Grundlagen der Jodaufnahme

Das über die Nahrung, d.h. nutritiv aufgenommene Jod wird in Form von Jodid über den Dünndarm nahezu vollständig resorbiert. Aus der Blutbahn wird Jodid danach aktiv gegen ein Konzentrationsgefälle in das Zellinnere der Schilddrüse transportiert. Der Anteil an Jod, der von der Schilddrüse aufgenommen wird, ist abhängig von der Jodversorgung der Schilddrüse.

Unter Jodmangel kann die Jod - Clearance erheblich ansteigen. In der Schilddrüse erfolgt unter Oxydation und Bindung von Jodid an das Glykoprotein Thyreoglobulin die Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃). Beide werden in den Follikeln der Schilddrüse gespeichert und bei Bedarf sezerniert. Die Steuerung der Hormonsekretion unterliegt einem zentralen Regelkreis.

Die Schilddrüsenhormone sind unter anderem an der Regulierung des Stoffwechsels und der geistigen und körperlichen Entwicklung beteiligt. Sie beeinflussen den Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiß-, und Mineralstoffwechsel, sowie das zentrale Nervensystem und die neuromuskuläre Übertragung auf die Muskulatur. Beim Abbau der Hormone wird ein Teil des Jodids wieder zur Schilddrüse zurückgeführt. Die Ausscheidung des Jodids erfolgt über den Magen – Darm - Trakt und die Nieren. Der Hauptteil wird über die Nieren sezerniert, nur ein kleiner Teil des beim Abbau der Schilddrüsenhormone freiwerdenden Jods wird über den Stuhl ausgeschieden. Stillende Müttern geben einen gewissen Teil über die Muttermilch ab.

In sehr heißen Ländern geht eine geringe Menge des Jodids über den Schweiß verloren.

2.3.2. Schilddrüsenhormonsynthese

Die Synthese von Trijodthyronin und Thyroxin erfolgt über mehrere Stufen, beginnend mit der Jodination, der Jodaufnahme. Diese erfolgt mittels des Na⁺/Jodid-Symporters, der Jodid entgegen eines Konzentrationsgefälles in die Schilddrüsenzelle transportiert. Das aufgenommene Jodid wird sofort zur apikalen Zellmembran befördert und im Rahmen der Jodisation zunächst oxidiert. Das dabei benötigte Enzym ist die Schilddrüsenperoxidase (TPO), welche in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) drei Reaktionsschritte katalysiert:

1. Die Oxidation des Jodids
2. Die Jodierung freier Tyrosylgruppen des Thyreoglobulinmoleküls unter Bildung von 3-Monojodthyrosin (MJT) und 3,5 - Dijodthyrosin (DJT). Thyreoglobulin liefert das Thyrosin für die Jodthyrosinsynthese.
3. Die Kopplung von zwei DJT - Molekülen zu Tetrajodthyronin, sowie von einem DJT- und einem MJT- Molekül zu Trijodthyronin. Letzteres wird jedoch vor allem durch intra - oder extrathyreoidale enzymatische 5` - Dejodierung von T₄ zu T₃ gebildet wird.

Bei Jodmangel steigt im Thyreoglobulin (Tg) der Anteil an MJT im Verhältnis zu DJT an, was eine Erhöhung der T₃ / T₄ Relation nach sich zieht. Die Schilddrüsenhormonfreisetzung erfolgt durch Proteolyse des Tg mittels lysosomalen Enzyme und anschließender Diffusion in die Blutbahn. Aus den bei der Proteolyse freiwerdenden MJT- und DJT - Molekülen wird Jod durch eine Dejodase entfernt, das erneut für die Hormonsynthese verwendet werden kann.

Thyreoglobulin (Tg) ist die Proteinvorstufe der Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 und wird im intrafollikulären Kolloid der Schilddrüse in großen Mengen gespeichert. In geringem Maße gelangt intaktes Tg durch Sekretion in die Lymphbahn und somit in die periphere Zirkulation, wo es mit radioimmunologischen Methoden nachgewiesen werden kann. Die Sekretion von intaktem Tg wird durch TSH, sowie durch stimulierende Immunglobuline gesteigert. Daher sind bei Patienten mit erhöhter Schilddrüsenaktivität, z.B. bei Morbus Basedow, aber auch bei der euthyreoten Struma, häufig erhöhte periphere Tg - Spiegel nachzuweisen. Auch bei Früh - und Neugeborenen sind die Tg - Spiegel in den ersten Lebenswochen deutlich erhöht, nehmen dann jedoch im weiteren Verlauf kontinuierlich ab (21).

2.3.4. Funktionelle Bedeutung von Jod

Für die biologische Aktivität des Schilddrüsenhormonmoleküls ist Jod essentiell und gleichzeitig produktionslimitierender Faktor. Veränderungen der über die Nahrung aufgenommenen Jodmenge haben aus diesem Grund Einfluss auf die Morphologie und die Funktion der Schilddrüse, wobei sich das Adaptationsvermögen der Schilddrüse an ein unterschiedliches Jodangebot als erstaunlich breit erweist.

Eine längerfristige unzureichende Jodzufuhr, wie etwa in Jodmangelgebieten, führt zu einer Jodmangelstruma und im schlimmsten Falle zu einer angeborenen Schilddrüsenunterfunktion, die vor allem im 19. Jahrhundert in den Alpenregionen häufig anzutreffen war.

Die kontinuierliche Verabreichung exzessiver Jodmengen, wie sie z.B. in den USA und Japan durch den Verzehr stark jodhaltiger Nahrungsmittel oder bei dauerhafter Einnahme jodhaltiger Medikamente vorkommt, kann zu einer Jodverwertungsstörung und auf diesem Wege zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage führen (22). Darüber hinaus haben sogar einige Arbeitsgruppen zeigen können, dass sich schon im Rahmen der üblichen Strumaphylaxe eine signifikante Zunahme positiver Antikörperbefunde fand (9,23).

2.4. Jodmangelkrankungen

2.4.1. Überblick

Das Spektrum der Jodmangelkrankheiten reicht von Fehlgeburten über Neugeborenenstruma bis zur ausgeprägten Hypothyreose. In einer 1999 publizierten retrospektiven Analyse wurde gezeigt, dass der IQ bei Kindern, die von Müttern mit erhöhtem TSH geboren wurden, durchschnittlich um 4 Punkte niedriger lag als bei Kindern von euthyreoten Müttern mit TSH im Normbereich (24).

Die Jodmangelstruma ist die häufigste bekannte Endokrinopathie weltweit. Mehr als 800 Millionen Menschen auf der ganzen Welt leben in Jodmangelgebieten. Davon leiden etwa 190 Millionen an einer Struma und 3,2 Millionen an endemischem Kretinismus (25).

Verantwortlich für den Jodmangel sind die Schmelzwässer der letzten Eiszeit, die das Jod in großen Mengen aus den Böden ausgewaschen und in die Weltmeere geschwemmt haben. Diese stellen dementsprechend heute die größte Jodquelle dar.

Frühere Untersuchungen in Deutschland gingen von einer Kropfhäufigkeit von 20-30% aus, wobei lange Zeit von einem Nord – Süd - Gefälle gesprochen wurde. Neuere, flächendeckende Studien haben jedoch gezeigt, das sich bezüglich des Jodmangels keine signifikanten regionalen Unterschiede mehr aufzeigen lassen (26).

Nicht nur die Struma, sondern auch die autonomen Adenome der Schilddrüse sind Folge des Jodmangels.

Tab. 1 Spektrum der Jodmangelkrankheiten (Hetzel BS, 1987) (27)

Fetus	Aborte, Fehlgeburten, angeborene Anomalien, erhöhte perinatale Sterblichkeit, erhöhte kindliche Sterblichkeit, Neurologischer Kretinismus - mentale Defekte - Taubstummheit - Spastische Diplegie - Schielen Myxödematöser Kretinismus - Kleinwuchs - Mentale Retardierung
Neugeborene	angeborene Struma, angeborene Hypothyreose
Kinder und Jugendliche	Struma, juvenile Hypothyreose, verminderte mentale Leistungsfähigkeit retardierte körperliche Entwicklung
Erwachsene	Struma mit Komplikationen, Hypothyreose, eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit, Jod - induzierte Hyperthyreose

Nach wie vor verursachen jodmangelbedingte Erkrankungen durch Aufwendungen für Diagnose, Therapie, Arbeitsausfallzeiten u.ä. Kosten in Höhe von jährlich etwa einer Milliarde Euro (28).

2.4.2. Schilddrüsenerkrankungen mit und ohne Jodmangel

Schilddrüsenerkrankungen können durch die pathologischen Veränderungen am Organ entweder nach der Morphologie (Struma benigna / maligna) oder des Funktionszustandes (Hypothyreose / Hyperthyreose) klassifiziert werden.

2.4.2.1. Struma diffusa und nodosa mit Euthyreose

Die häufigste Ursache einer Struma in Jodmangelgebieten ist der alimentäre Jodmangel. Andere Ursachen sind beispielsweise Struma bei Karzinomen, Immunthyreopathie, Hashimoto-Thyreoiditis, Autonomie und Jodverwertungsstörungen.

Durch den intrathyroidalen Jodmangel kommt es, TSH stimuliert, zu einer Hypertrophie der Thyreozyten und somit zur Volumenzunahme der Schilddrüse. Des Weiteren werden im jodarmen Schilddrüsengewebe direkte Wachstumsfaktoren wie IGF 1, EGF, TGF- α , FGF freigesetzt, die zur Follikelhyperplasie und Proliferation von Fibroblasten und Gefäßen führen. Langjähriger Jodmangel führt somit nicht nur zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse, sondern auch zu degenerativen Veränderungen und Bindegewebeinlagerungen, so dass noduläre Strukturen auftreten. Diese Nodulae können bezüglich ihrer Funktion normal, autonom oder inaktiv sein. Ihre Zellen reagieren unterschiedlich auf den Jodmangel und den dadurch ausgelösten Wachstumsreiz, was zu einem heterogenen Wachstumsmuster führt und das Auftreten von autonomen, neben funktionell inaktiven, Knoten erklärt.

Ist der intrathyroidale Jodgehalt ausreichend, wirkt TSH wachstumshemmend, da es zur Bildung von TGF- β , einem Hemmfaktor für das Schilddrüsenwachstum kommt.

Die klinische Befundung des Strumagrades erfolgt anhand der WHO –Klassifikation.

Tab. 2 WHO-Klassifikation der Struma

0 a	Keine Struma
b	Tastbare, aber nicht sichtbare Struma
I	Tastbare und bei zurückgebeugtem Kopf eben sichtbare Struma
II	Sichtbare Struma
III	Große sichtbare Struma

2.4.2.2.Hypothyreose

Die Hypothyreose ist definiert als Folge des Mangels oder der unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormon. Hypothyreosen lassen sich in primäre, sekundäre und tertiäre unterteilen und resultieren fast immer aus einer Schädigung oder Insuffizienz des Schilddrüsengewebes. Folglich kommt es zu einem Mangel an Schilddrüsenhormon.

Bei der primären Hypothyreose liegt die Störung in der Schilddrüse selbst. Sie wird entsprechend ihre Ursache eingeteilt in: entzündliche, neoplastische, postoperative, nach Radiojodtherapie, nach perkutaner Strahlentherapie, medikamentöse, bei Jodexzess, bei extremem Jodmangel, bei Hormonverlusten, autoimmun bedingte oder idiopathische.

Die meisten primären Hypothyreosen sind irreversibel und durch einen hohen TSH-Spiegel bei niedrigem T₃- und T₄-Spiegel gekennzeichnet.

Die sekundäre Hypothyreose ist durch fehlende oder nicht ausreichende thyreotrope Stimulation der Schilddrüse bedingt. Der Defekt liegt in der Hypophyse. TSH, sowie T₃ und T₄ sind erniedrigt und lassen sich nicht durch einen TRH-Test beeinflussen

Bei der tertiären Hypothyreose bleibt infolge fehlender TRH-Freisetzung die Stimulation der Hypophyse und die damit verbundene TSH-Freisetzung aus. Der Defekt liegt im Hypothalamus und ist extrem selten. TSH, T₃ und T₄ sind erniedrigt, jedoch kommt es nach TRH Gabe zu deren Anstieg.

Neue Studien aus Japan belegen einen Zusammenhang zwischen der Prävalenz einer subklinischen Hypothyreose und einer hohen Harnjodausscheidung in Gebieten mit suffizienter Jodzufuhr (29).

2.4.2.3.Hyperthyreose

Von einer Hyperthyreose per definitionem spricht man bei einer vermehrten Abgabe von Trijodthyronin und Thyroxin der Schilddrüse ins Blut und Suppression der hypophysären TSH-Sekretion. Die häufigsten Ursachen hierfür sind beispielsweise Immunthyreopathien, funktionelle Autonomien und Neoplasien. In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung findet sich häufig eine Autoimmunhyperthyreose in der jüngeren Population in Form eines Morbus Basedow, wogegen in Jodmangelgebieten die Hyperthyreose auf funktionell autonome Knoten zurückzuführen ist und vor allem in der älteren Generation auftritt (30).

2.5. Jodsubstitution

2.5.1. Jodmangelprophylaxe

Deutschland zählt immer noch zu den Jodmangelgebieten Europas. Lange Zeit wurde jedoch von einer besseren Jodversorgung im Norden Deutschlands gesprochen. Neuere Studien belegen allerdings, dass es kein Nord – Süd - Gefälle, sowie keinen Unterschied zwischen Ost - und Westdeutschland bei der Jodversorgung gibt (26, 31, 32).

In der Vergangenheit gab es in der BDR und DDR unterschiedliche Konzepte der Jodmangelprävention. In Westdeutschland wurden 1989 die Voraussetzungen für eine, auf freiwilliger Basis beruhende, Jodmangel - Prophylaxe geschaffen. Dabei unterstanden die Lebensmittel die jodiertes Speisesalz enthielten zunächst der Diätverordnung und mussten gesondert deklariert werden („Deklarationspflicht“). Wesentliche Fortschritte in der praktischen Anwendung von Jodsalz hat die 1993 eingeführte „Zweite Verordnung“ gebracht, die mit der Aufhebung der doppelten Deklarationspflicht, sowie der Erlaubnis des Einsatzes von Jodsalz in der Lebensmittelindustrie einherging.

In der DDR erfolgte ab 1983 eine auf gesetzlicher Basis geschaffene, schrittweise Einführung der generellen interdisziplinären Struma - Prophylaxe, vorerst in Form von jodiertem Speisesalz. 1985 waren 84% des Haushaltssalzes mit 32mg Kaliumjodat pro kg angereichert. Eine wesentliche Verbesserung der Jodversorgung wurde allerdings erst 1986, nach systematischer Verfütterung von jodhaltigen Mineralstoffmischungen an Nutztiere, erreicht. Hierunter stieg die Jodausscheidung im Urin, als Maß der alimentären Jodversorgung, in allen Altersklassen an (33). Mit Öffnung der Grenzen 1989 trat jedoch auch in den neuen Bundesländern das Freiwilligkeitsprinzip zur Vorbeugung einer Jodmangelstruma in Kraft. Der daraus resultierende Rückgang der Jodaufnahme in den neuen Bundesländern wurde bereits in einigen Studien beschrieben (32, 34, 35).

Tab.3: Entwicklung der Kropfprophylaxe in den neuen und alten Bundesländern (modifiziert nach Meng et al. 1994 und 1998)

Neue Bundesländer		Alte Bundesländer	
1979	Kropfbekämpfungsprogramm	1981	Neufassung der Diätordnung.
1983	„Allgemeine Strumaprophylaxe“ - 20 mg KI/kg Haushaltssalz im - Süden bevorzugt		- Warnhinweis „nur bei ärztlich festgestelltem Jodmangel entfällt. - 20 mg Kaliumjodid/kg
1985	Jodsatzkommission: - 84% des Paketsalzes mit 32 mg Kaliumjodat/kg angereichert		- Wechsel zum stabileren Jodat (32 mg/kg) - Verwendung: Haushalt, Freiwilligkeitsprinzip
1986	Mineralstoffmischungen bei Nutztieren	1984	Arbeitskreis Jodmangel
1989/90	Beitritt zur BRD	1989	Jodhaltiges Speisesalz wird aus der Diätverordnung in die Zusatzstoff- Zulassungsordnung überführt; Verwendung in Großküchen und zur Lebensmittelherstellung möglich
1990/91	- Salz-Sackware einbezogen - Angleichung an die alten Bundes- länder - „Freiwilligkeitsprinzip“ - Rückgang des Jodsatzverbrauches auf ca. 22%	1990	70% kennen und 40% verwenden Jodhaltiges Salz Zunehmende Verwendung in Kantinen und in Bäckereien
1993	Zweite Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz (BGB Teil 1, Nr. 68, vom 22.12.1993)		
1996	Im Zutatenverzeichnis reicht „jodiertes Speisesalz“ oder „jodiertes Nitritpökelsalz“. Die zusätzliche Angabe der Zusatzstoffe Kalium- oder Natriumjodat kann entfallen (BGB Teil 1, Nr. 15 vom 19.03.1996) Einführung des „Jodsiegels“ (Gütesiegel) Jodmonitoring		

Ein erhöhtes Risiko für einen Jodmangel besteht insbesondere bei Personen mit einem erhöhten Bedarf oder Verbrauch von Jod wie beispielsweise Schwangeren, Neugeborenen und Kindern in der Pubertät. Die kritischste Periode bezüglich einer Jodunterversorgung und daraus resultierenden mentalen Defiziten besteht vom zweiten Drittel der Schwangerschaft bis zum dritten Lebensjahr (36). Da jedoch in Deutschland das Freiwilligkeitsprinzip gilt, wird über die Nahrung zu wenig Jod aufgenommen. Betroffene Altersgruppen sollten daher Jod mit Hilfe von Jodtabletten substituieren. Der Jodbedarf pro Tag in Abhängigkeit vom Lebensalter ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab.4: Empfohlene Jodaufnahme (WHO, UNICEF, ICCIDD, 1994; 36)

Altersgruppe	Mikrogramm/Tag
Vorschulkinder (0 – 59 Monate)	90
Schulkinder (6 – 12 Jahre)	120
Jugendliche u. Erwachsene (über 12 Jahre)	150
Schwangere u. Stillende	200

In anderen Ländern, wie beispielsweise der Schweiz, den USA oder Japan besteht eine generelle Jodprophylaxe.

2.5.2. Nebeneffekte der Jodsupplementierung

Die 1922 in den USA eingeführte Jodierung des Speisesalzes führte zu einer Abnahme der Strumaprävalenz (37). Während der folgenden Jahre kam es jedoch zu einer exzessiven Jodaufnahme, welche die von der WHO empfohlene tägliche Zufuhr von 150 µg um das siebenfache überstieg. Als potentielle Jodquellen gelten Wasser und Salz, Lebensmittel, Medikamente, Kontrastmittel sowie jodiertes Kuhfutter in der Milchindustrie (8).

In Japan, beispielsweise, ist die Bevölkerung hohen Joddosen durch Verarbeitung stark jodhaltigen Seetangs in der Brotindustrie ausgesetzt (38). Dies hatte zur Folge, dass sich immer häufiger Fälle von jodinduzierter Hypothyreose, Autoimmunthyreoiditis und Hyperthyreose zeigten (39). Die Prävalenz einer Hashimoto-Thyreoiditis stieg in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung wie Worchester (GB) oder Massachusetts (USA) erheblich an. Hier hatten 25% der älteren Frauen positive Antikörper gegen die Schilddrüsen Peroxidase, wohingegen in Jodmangelgebieten weniger als 1 % der Frauen positive Antikörper hatten (40).

Erste Berichte über den Zusammenhang zwischen der erhöhten Inzidenz einer Autoimmunthyreoiditis und einer erhöhten Jodzufuhr wurden schon vor über 35 Jahren publiziert. (41, 42).

Ein Anstieg der Häufigkeit von Hashimoto-Thyreoiditis wurde auch von Hofstädter in Österreich und Oechslin in der Schweiz nach Verbesserung der Jodversorgung beschrieben. Es ist ebenfalls bekannt, dass lymphozytäre Infiltrate und Schilddrüsenantikörper in Jodmangelgebieten seltener diagnostiziert werden (43, 11).

Somit stellt Jod einen möglichen Auslöser für Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse dar.

Unklar ist allerdings, ab welcher Menge und Dauer der Zufuhr diese Autoimmunphänomene induziert werden.

2.5.2.1. Jodinduzierte Struma in einer gesunden Population

Studien auf Hokkaido, einer Insel Japans, ergaben, dass 10% seiner Bewohner an einer jodinduzierten Struma leiden. Die Bevölkerung nimmt große Mengen an jodhaltigem Seetang zu sich, der Kombu genannt wird. Die tägliche Jodaufnahme beträgt ungefähr 200 mg. Trotz der hohen Strumahäufigkeit, besteht allerdings selten eine Hypothyreose.

Ebenfalls endemisch ist die jodinduzierte Struma in Zentralchina. Die Jodkonzentration des Trinkwassers einer dort untersuchten Stadt betrug 462 µg Jod pro Liter. Bei 64 % der ansässigen Kinder fand sich eine jodinduzierte Struma, jedoch keine erhöhte Prävalenz einer lymphozytären Thyreoiditis. Die Schilddrüsenantikörper und Immunglobuline waren negativ. Bei 60 % der Kinder mit Struma fanden sich positive schilddrüsenwachstumstimulierende Immunglobuline, die bei Kindern ohne Struma nicht nachweisbar waren (44).

2.5.2.2. Jodinduzierte Hypothyreose

Normalerweise verfügt die Schilddrüse über einen intrinsischen Mechanismus, der eine exzessive Jodaufnahme kontrollieren kann.

Bei anfälligen Personen kann es jedoch infolge langanhaltender Jodzufuhr, durch den transienten inhibitorischen Effekt von Jod, zu einer jodinduzierten Hypothyreose kommen. Mit Verringerung der Jodzufuhr normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion jedoch wieder.

Eine erhöhte Prävalenz einer Hypothyreose (12,1%), die definiert ist durch einen Serum TSH-Spiegel von mehr als 5 mU/L, wurde bei japanischen Probanden mit einer morgendlichen Urinjodkonzentration von über 75 µmol/l gefunden. Bei Probanden mit einer normalen Harnjodkonzentration betrug die Prävalenz einer Hypothyreose nur 2,3 % (29). Wurde die Jodaufnahme reduziert sank der TSH Spiegel bei SD-AK negativen, jedoch bei AK positiven Probanden (45). Histologische Untersuchungen bei Probanden mit jodinduzierter Hypothyreose zeigten lymphozytäre Infiltrate bei 50 % der Untersuchten. Die restlichen 50 % zeigten hyperplastische Veränderungen in den Follikeln, Mangel an Kolloid im follikulären Lumen, klare, bläschenartige zytoplasmatische Veränderungen des follikulären Epithels, beträchtliche Schwankungen in der Follikelgröße, sowie Dilatation der Stromagefäße. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Jodzufuhr reversibel (46).

Die Häufung einer Hypothyreose in jodsuffizienten Gebieten, ist möglicherweise auf die steigende Prävalenz einer Schilddrüsenautoimmunerkrankung in diesen Gebieten (47, 48), sowie einer steigenden Empfänglichkeit gegenüber der Entwicklung einer Hypothyreose bei schon bestehender Schilddrüsenautoimmunerkrankung zurückzuführen (49,13, 50).

Weitere Mechanismen, die eine jodinduzierte Hypothyreose verursachen, sind beispielsweise ein möglicher Defekt des autoregulatorischen Systems, das die Schilddrüse bei zu hoher Jodaufnahme schützt, ein sich nicht zurückbildender Wolff-Chaikoff Effekt oder eine geringe Schilddrüsenreserve (51).

2.5.2.3. Jodinduzierte Hyperthyreose

Die Ätiologie einer jodinduzierten Hyperthyreose ist vielfältig. Sie tritt bei Patienten mit Jodmangelstruma, euthyreotem Morbus Basedow, durchlaufener antithyroidaler Therapie, multinodulärer Struma, Wohnsitz in Gebieten mit und ohne Jodmangel, sowie auch bei Patienten ohne Schilddrüsenvorerkrankung auf.

Mehrere Studien belegen jedoch, dass die Inzidenz einer subklinischen und klinischen Hyperthyreose in Jodmangelgebieten vor allem bei der älteren Generation höher ist, als in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung (30, 52). Dies wird mit einer autonomen Knotenstruma assoziiert (53). Die autonome Funktion der Schilddrüse resultiert aus einem langjährigen Jodmangel und tritt in Form von solitären hyperaktiven Knoten oder multiplen autonomen, bekapselt oder unbekapselten Bezirken auf. Eine jodinduzierte Hyperthyreose kann dann gehäuft auftreten, wenn die Bevölkerung eines Jodmangelgebietes mit Jod supplementiert wird (38). Die WHO empfiehlt daher eine tägliche Jodzufuhr von über 30 µg/dl zu unterbinden. In langjährigen Jodmangelgebieten wird eine rasche Steigerung der Jodaufnahme, die sich in medianen Urinjodausscheidungen über 20 µg/dl widerspiegelt, nicht empfohlen, da sich hierunter wieder das Risiko der Entwicklung einer jodinduzierten Hyperthyreose erhöht. Diese unerwünschten Nebeneffekte finden sich vor allem in den ersten 5 bis 10 Jahren nach Einführung der Jodprophylaxe (60).

2.5.2.4. Jodinduzierte Schilddrüsenerkrankung vom Hashimoto und Basedow Typ

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Jod ein mögliches Agens für Autoimmunphänomene der Schilddrüse darstellt. Epidemiologische Studien nach Einführung einer alimentären Jodsupplementierung in Frankreich, Griechenland und Argentinien, konnten diese These bestätigen (9, 54, 18). Auch in prospektiven, randomisiert und doppelblind angelegten Studien an kleineren Patientenkollektiven, so beispielsweise in der von Kahaly et al. mit einer Jodidmedikation von 500µg/Tag zur Strumatherapie, konnte eine signifikante Zunahme an anti-TPO-Ak und Tg-Ak aufgezeigt werden. Laurberg et al. konnten zeigen, dass die Inzidenz eines Morbus Basedow in jodreichen Gebieten, wie z.B. Island, höher war, als in jodärmeren Gebieten, wie z.B. Dänemark. Daraus lässt sich schließen, dass eine Jodsupplementierung Autoimmunthyreopatie sowohl vom Hashimoto-, als auch vom Basedow - Typ nach sich ziehen können.

2.5.2.5. Jodinduzierte Schilddrüsenkarzinome

In jodarmen Gebieten ist die Gesamtinzidenz an Schilddrüsenkarzinomen höher. Diese gesteigerte Inzidenz erklärt sich im Wesentlichen durch die Zunahme der maligneren Formen mit höherer Mortalität, dem follikulären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom.

Im Gegensatz dazu ist der Anteil an papillären Schilddrüsenkarzinomen niedriger. Nach Korrektur des Joddefizits steigt jedoch der Anteil an papillären Karzinomen auf das Doppelte (55,17, 43).

2.5.2.6. Akutreaktionen

Nach Aufnahme oder Injektion großer Mengen jodhaltiger Lösungen, wie sie z.B. früher zur Unterbrechung einer thyreotoxischen Krise eingesetzt wurden, kann es zu Kreislaufkollaps, Asthmaanfällen sowie Krämpfen kommen (56).

3. Material und Methoden

3.1. Labormethoden – Überblick

Die zur Bestimmung der TPO-Antikörperkonzentration notwendige Blutmenge von ca. 3ml wurde nach Stau einer Vene mit einer Kanüle in Monovetten der Firma Sarstedt entnommen.

Nach Zentrifugieren wurde das Serum bei – 20°C bis zur Bestimmung der anti-Thyroidea-Peroxidase-(TPO) Antikörper tiefgefroren.

Für die Bestimmung der Jodkonzentration im Urin wurden morgendliche Spontanurinproben gesammelt und bis zur Bestimmung ebenfalls bei – 20°C gelagert.

3.2. Bestimmung der Anti-TPO-Antikörperkonzentration

3.2.1. Durchführung

Die Bestimmung der anti-TPO-Antikörperkonzentration erfolgte mittels Synelisa TG-Ak/ TPO-Ak Assay der Firma Pharmacia & Upjohn.

In diesem Test wurden Humanes Thyreoglobulin (linke Hälfte der Pinplatte) und rekombinante humane Schilddrüsen-Peroxidase (rechte Hälfte) an den Synelisa Pins immobilisiert und banden spezifische TG-Antikörper und TPO-Antikörper in den Standards-, Kontrollen- und Patientenproben.

Die an den Wandungen der Synelisa-Pins gebundenen Antigen-Antikörper-Komplexe verbanden sich mit einem enzymmarkierten Anti-Human-IgG-Antikörper (Enzymkonjugat) zu einem indirekt enzymmarkierten Antigen-Antikörper-Komplex.

Die enzymmarkierten Antigen-Antikörper-Komplexe setzten ein zugegebenes Substrat zu einer gefärbten Lösung um. Die Farbentwicklung des Chromogens war abhängig von der im Komplex gebundenen Enzymkonjugatmenge und damit proportional der gesuchten TG-Ak-, bzw. TPO-Ak-Konzentration.

3.2.2. Interpretation der Testergebnisse

Quantitative Bewertung

Die Standardkurve resultierte aus der Interpolation der Messpunkte, die sich aus den OD(mittel)/OD max-Werten (in %) und dem Logarithmus der TG-Ak / TPO-Ak Standardkonzentrationen (in IU/ml) ergab.

Die Konzentration der Patientenproben konnten so anhand der gemessenen optischen Dichten (OD) berechnet werden. Die beobachteten Werte konnten Schwankungen unterliegen, die sich aus der unterschiedlichen Zusammensetzung des Blutspenderkollektivs ergaben.

Basierend auf einer Studie mit 400 klinisch dokumentierten Seren, wurden für die Bewertung von Patientenseren, die mit dem Synelisa Enzym Immunoassay untersucht wurden, die folgenden Cut-off Werte angegeben:

Tab.1: Auswertung der Testergebnisse

Normal	<60	IU/ml
Graubereich	60 - 100	IU/ml
Positiv	>100	IU/ml

Patientenproben mit einer Thyreoglobulin- bzw. TPO-Antikörperkonzentration > 3000 IU/ml sollten 1:1001 mit Probenpuffer verdünnt und nochmals gemessen werden.

3.2.3. Fehlerquellen

Die Durchführung des Tests erfolgte mittels Serum oder Plasma. Frisch gewonnene Proben konnten bei 2-8 °C bis zu 72 Stunden aufbewahrt werden. Bei längerer Lagerzeit wurde das Serum bei – 20°C tiefgefroren. Die Proben sollten jedoch nicht häufiger als fünfmal eingefroren und aufgetaut werden. Lipämische, hämolysierte oder kontaminierte Proben konnten das Ergebnis beeinflussen. Unvollständiges oder ineffizientes Waschen der Pinplatten konnte zu ungenauen und nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen.

3.3. Harnanalysen

Der größte Teil des zugeführten Jods wird mit dem Urin wieder ausgeschieden. Somit ist die Harnjodausscheidung ein guter Marker für die individuelle Jodaufnahme (57, 58).

3.3.1. Bestimmung der Jodkonzentration

3.3.1.1. Durchführung

Zur Bestimmung der Jodkonzentration im Urin wurde 2 ml Sammel- oder Spontanurin benötigt, der bis zur Untersuchung bei –20 °C mehrere Monate gelagert werden konnte. Die Harnjodkonzentrationsbestimmung erfolgte mittels modifizierter Cer-Arsenit Methode nach Wawschinek (59).

3.3.1.2. Messprinzip

Das Prinzip der Methode besteht in der Entfärbung einer gelben Cer-Ammoniumsulfatlösung mit Arsenit als Reduktionsmittel, wobei Jod als Katalysator fungiert (Sandell-Kolthoff-Reaktion). Die Messung erfolgte am Spektralphotometer bei 405 nm. Die Konzentration wurde auf Kreatinin bezogen.

Zur Messung der Jodkonzentration wurden folgende Reagenzien benötigt:

- Kaliumjodid der Firma Merck
- Cersulfatlösung 0,1 mol/l der Firma Merck
- Natriumchlorat der Firma Merck
- Perchlorsäure der Firma Merck
- Natriumchlorid der Firma Merck
- Arsenitoxid der Firma Fluka
- Schwefelsäure 5 N der Firma Merck

3.3.2. Bestimmung der Kreatininkonzentration

3.3.2.1. Durchführung

Zur Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin wurde 1 ml Sammel- oder Spontanurin benötigt, der bis zur Bestimmung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mehrere Monate gelagert werden konnte.

3.3.2.2. Messprinzip

Prinzip der Methode ist die Bildung eines roten Farbstoffes unter Zugabe der Urinprobe in das Pikatreagenz. Hierbei verbindet sich das im Urin enthaltene Kreatinin in Gegenwart von Hydroxylionen mit Pikrinsäure, was die Rotfärbung hervorruft.

Die Messung der Extinktionsänderung erfolgte am Beckman Kreatinin Analysator 2, der ein optisches Detektorsystem benutzt, welches sich aus Lichtquelle, 520 nm Interferenzfilter, Photodetektor und elektronischen Schaltkreisen zusammensetzt.

Für die Messung der Kreatininkonzentration im Urin benötigte man folgende Reagenzien:

- Kreatinin-Reagenzien Kit der Firma Beckman, welches alkalische Pufferlösung, Pikrinsäurelösung, Standardlösung (5 mg/dl) sowie Standardlösung (100 mg/dl) enthält und
- Natriumchlorid der Firma Merck

3.3.3. Berechnung der Jodkonzentration bezogen auf die Kreatininkonzentration

Die Berechnung der Jodkonzentration in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms, das über den Blindwert und der exponentiellen Standardkurve die Jodkonzentration der Proben in $\mu\text{g Jod/dl}$ ermittelt. Der Wert wurde anschließend auf das Kreatinin bezogen. Es wurde folgende Umrechnungsformel benutzt:

$$\mu\text{g Jod / g Kreatinin} = \mu\text{g Jod / dl} \times 1000 / \text{Kreatinin}$$

3.3.4. Interpretation der Testergebnisse

3.3.4.1. Jod/Kreatinin Ratio ($\mu\text{g J/g Kreatinin}$)

Tab. 2: Beurteilung der Jodversorgung anhand der ausgeschiedenen Jodkonzentration

Mediane Jodausscheidung ($\mu\text{g/g Kreatinin}$)	Jodaufnahme	Jodversorgung
< 25	insuffizient	Jodmangel Grad III
25 – 50	insuffizient	Jodmangel Grad II
50 – 100	insuffizient	Jodmangel Grad I
100 – 300	adäquat	Kein Jodmangel
> 300	exzessiv	Risiko für jodinduzierte NW

Wird die Jodkonzentration auf das Kreatinin bezogen, so sollte die gemessene Konzentration zwischen 150 – 300 $\mu\text{g Jod/g Kreatinin}$ liegen. Bei massiv erhöhter Jodausscheidung liegt mit größter Wahrscheinlichkeit eine Kontaminierung durch Jodtabletten oder Kontrastmittel vor.

3.3.4.2. Jodkonzentration pro Urinvolumen ($\mu\text{g I/dl}$)

Tab. 3: Beurteilung der Jodausscheidung anhand der ausgeschiedenen Jodkonzentration (60)

Mediane Jodausscheidung in($\mu\text{g/dl}$)	Jodaufnahme	Jodversorgung
< 2,0	insuffizient	Schwerer Jodmangel
2,0 – 4,9	insuffizient	Leichter Jodmangel
5,0 – 9,9	insuffizient	Moderater Jodmangel
10,0 – 19,9	adäquat	Optimal
20,0 – 29,9	mehr als adäquat	Risiko für jodinduzierten Hyperthyreoidismus innerhalb der nächsten 5-10 Jahre nach Einführung von jodiertem Salz in anfälligen Gruppen
> 30,0	exzessiv	Risiko für nachteilige Gesundheitsfolgen wie jod- induzierte Hyperthyreose, autoimmune Schilddrüsenerkrankung

Eine mediane Harnjodausscheidung von 10 $\mu\text{g/dl}$ und darüber definiert eine Population mit ausreichender Jodzufuhr. Es sollten mindestens 50 der Proben über 10 $\mu\text{g/dl}$ liegen. Nicht mehr als 20 % sollten eine Jodausscheidung von weniger als 5 $\mu\text{g/dl}$ zeigen.

3.4. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 475 Patienten aus verschiedenen pädiatrischen Abteilungen des Universitätsklinikums Frankfurt am Main, die entweder stationär oder ambulant behandelt wurden, sowie Patienten aus einer niedergelassenen Allgemeinarztpraxis in der Umgebung von Frankfurt und freiwillige Medizinstudenten und Medizinstudentinnen. Die Laufzeit der Studie betrug 12 Monate und begann im Januar 2001.

Die Abnahme eines Serumröhrchens zur Bestimmung der TPO-Ak erfolgte nur, wenn bei den Patienten, von den freiwilligen Studenten abgesehen, ohnehin eine Routineblutuntersuchung durchgeführt wurde.

18 Patienten mussten im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen werden, da ihre Jodausscheidung über 600 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bzw. über 50 $\mu\text{g/dl}$ lag und wir deshalb davon ausgingen, dass eine uns vorher nicht bekannte Jodkontamination vorlag. Der Wert orientiert sich an den Ergebnissen von Gutekunst, nach dessen Berechnungen eine Jodausscheidung von über 600 $\mu\text{g Jod / g}$ Kreatinin mit natürlicher Ernährung kaum überschritten werden kann (26).

Darüber hinaus mussten 41 Patienten wegen einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung, welche die Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder Jodtabletten notwendig machte, ebenfalls ausgeschlossen werden. Weitere 114 Patientendaten konnten nicht ausgewertet werden, da entweder die TPO-Antikörper oder die Jodkonzentration im Urin nicht bestimmt wurden.

Die verbleibenden 302 Patienten wurden in vier Altersklassen aufgeteilt und jede Klasse zusätzlich in männlich und weiblichen Probanden unterteilt. Die Einteilung der Altersklassen erfolgte in Anlehnung an den Eintritt in die verschiedenen Pubertätsstadien nach Tanner:

Gruppe	Pubertätsstadium	Männlich	Weiblich
1	Vorpubertär	3-8 Jahre	3-7 Jahre
2	Beginnende Pubertät	9-11 Jahre	8-10 Jahre
3	Pubertät	12-15 Jahre	11-14 Jahre
4	Abgeschlossene Pubertät	16-25 Jahre	15-25 Jahre

Gruppe 1 umfasste insgesamt 69 Patienten von denen 51 männlich und im Alter von 3-8 Jahren, sowie 17 weiblich und im Alter von 3-7 Jahren waren. Gruppe 2 umfasste 85 Patienten, 53 männliche im Alter von 9-11 Jahren und 32 weibliche im Alter von 8-10 Jahren. Die dritte Gruppe umfasste 80 Patienten, 53 männliche im Alter von 12-15 Jahren und 27 weibliche im Alter von 11-14 Jahren. Die vierte und letzte Gruppe umfasste 69 Patienten, 31 männliche im Alter von 16-25 Jahren sowie 38 weibliche im Alter von 15-25 Jahren.

3.5. Statistik

Für die statistische Analysen von Korrelationen sowie für die deskriptive Statistik wurde das von Dr. Ackermann (Frankfurt) entwickelte BiAS-Programm benutzt. Zur Berechnung von χ^2 und χ^2 for Trend sowie für Logistische Regression und ROC-Kurven diente das STATA-Programm.

3.5.1. Erklärungen

Korrelation

Korrelation ist ein statistischer Fachbegriff für "Zusammenhang". Korrelationsmaße drücken die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen aus. Maße für die Stärke der Korrelation werden meist als Korrelationskoeffizienten bezeichnet. Häufig können Korrelationskoeffizienten Werte zwischen minimal -1 und maximal +1 annehmen, wobei -1 einen perfekten negativen und +1 einen perfekten positiven Zusammenhang bezeichnet.

Chi2 Test

dient der Prüfung von Überzufälligkeit von Zusammenhängen zwischen Proportionen in Kreuztabellen

Chi2 Test for Trend

Dient dem Vergleich von Proportionen von mehreren Gruppen

Logistic Regression:

Unter logistischer Regression versteht man ein Verfahren zur multivariaten Analyse binärer abhängiger Variablen. Die Einflüsse auf solche Variablen können nicht mit dem Verfahren der linearen Regressionsanalyse untersucht werden, da wesentliche Anwendungsvoraussetzungen insbesondere in inferenzstatistischer Hinsicht (Normalverteilung der Residuen, Varianzhomogenität) nicht gegeben sind

ROC (Receiver-Operating-Characteristics)-Kurven:

ROC geben einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests. In ihnen werden für verschiedene Cut-Off-Werte Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen.

4. Ergebnisse

4.1. Überblick

Unsere Studie umfasste 302 Patienten im Alter von 3 bis 25 Jahren, ohne jegliche Schilddrüsenerkrankungen in der Anamnese.

Es konnten 4 Altersgruppen gebildet werden, deren Grenzen sich an den von Tanner erstellten Pubertätsstadien orientierten (Tab 1).

Gruppe 1 machte 22,5% der Untersuchten aus und umfasste 68 Kinder ohne Pubertätszeichen. Gruppe 2 stellten mit 85 (28,1%) präpubertären Schulkindern den größten Anteil der Untersuchten. Gruppe 3 machte 24,4 % der Untersuchten aus und umfasste 80 pubertäre Schulkindern und Gruppe 4 umfasste 22,9% der Untersuchten und setzte sich aus 69 postpubertären jungen Erwachsenen zusammen. In jeder Gruppe wurde jeweils zwischen männlichen und weiblichen Probanden unterschieden.

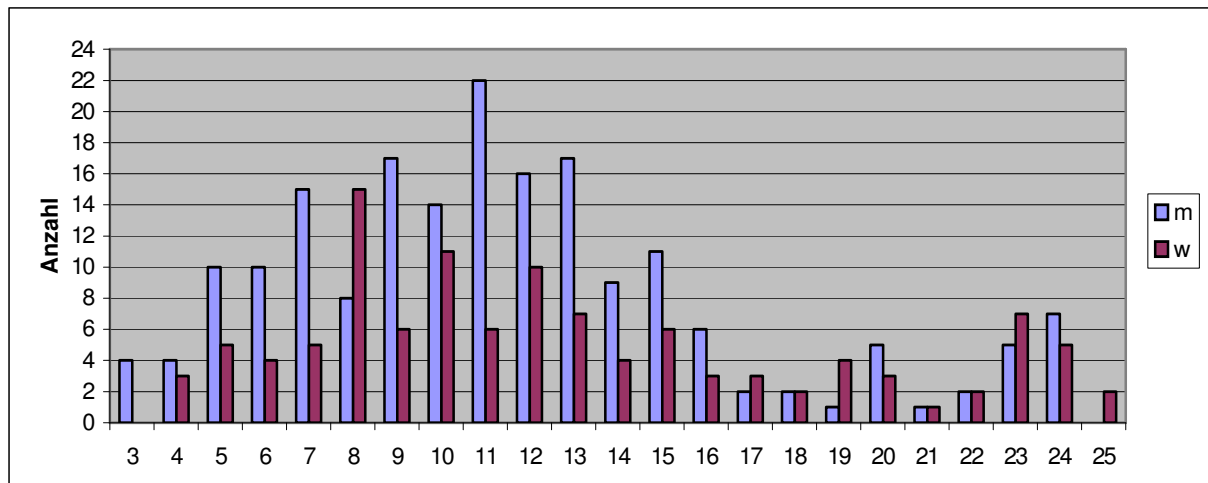
Tab. 1: Strukturierung der einzelnen Gruppen

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Alter	3-8	3-7	9-11	8-10	12-15	11-14	>16	>15
Altersmedian	6	6	10	9	13	12	20	20
Anzahl	51	17	53	32	53	27	31	38
Prozent Total %	16,9	5,6	17,5	10,6	17,5	8,9	10,3	12,6

Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Insgesamt nahmen an der Studie 188 (62,3%) männliche und 114 (37,7%) weibliche Probanden teil, wobei die präpubertären und pubertären Untersuchten prozentual einen etwa gleichgroßen Anteil darstellten (Präpubertär n= 153, pubertär n= 149).

Graphik 1: Altersverteilung der Jungen und Mädchen



4.2. Berechnungen zur Jodausscheidung ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)

4.2.1. Jodversorgung

Die Mediane der Harnjodsekretion angegeben in μg Jod pro Gramm Kreatinin lagen in den Gruppen 1-3 über dem von der WHO geforderten Minimum von $150 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. In Gruppe 4 lag die mediane Harnjodausscheidung mit $131 \mu\text{g/g}$ Kreatinin knapp unterhalb des empfohlenen Mindestwertes. Innerhalb der einzelnen Gruppen sah die Verteilung der medianen Jodausscheidung wie folgt aus:

Tab. 2: Aufstellung der Mittelwerte, Mediane sowie deren Maxima und Minima der Jodkonzentration aller Gruppen

Jod [$\mu\text{g/g}$ K]	Mittelwert [$\mu\text{g/g}$ K]	Median [$\mu\text{g/g}$ K]	Min - Max [$\mu\text{g/g}$ K]	1.+ 3. Quartile
Gruppe 1 gesamt	265,96	250,74	9,50 - 550,45	177,34 - 344,96
männlich	267,62	262,79	77,50 - 550,45	176,41 - 329,50
weiblich	260,99	241,13	9,50 - 549,78	207,98 - 353,82
Gruppe 2 gesamt	198,96	192,2	2,62 - 469,81	135,04 - 252,95
männlich	201,48	193,84	2,62 - 469,81	130,62 - 255,20
weiblich	194,79	190,32	54,35 - 358,12	136,24 - 251,23
Gruppe 3 gesamt	188,04	167,73	7,69 - 493,69	122,93 - 237,30
männlich	178,71	156,75	8,30 - 493,69	120,64 - 230,98
weiblich	206,36	188,28	7,69 - 484,88	123,78 - 263,30
Gruppe 4 gesamt	147,51	130,35	17,60 - 380,93	92,94 - 178,13
männlich	130,78	118,47	51,25 - 317,40	89,24 - 163,90
weiblich	161,16	132,19	17,60 - 380,93	96,43 - 191,03

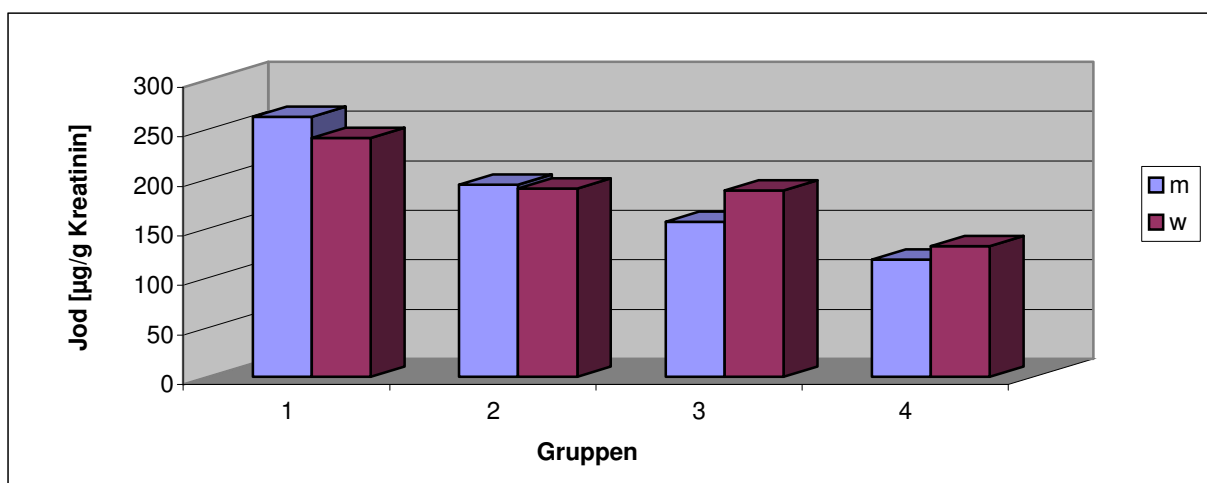
Da die Minima und Maxima zwischen 2,62 µg/g Kreatinin und 550,45 µg/g Kreatinin erheblich schwankten (Tab.2), orientiert sich die weitere Auswertung an den Medianen der Jodwerte. Die niedrigste mediane Jodausscheidung mit 118,47µg/g Kreatinin fand sich bei männlichen Untersuchten der Gruppe 4, gefolgt von 132,19 µg/g Kreatinin bei weiblichen Untersuchten der Gruppe 4. Sie erfüllten nicht die von der WHO vorgeschriebene Mindestjodausscheidung von 150 µg/g Kreatinin. Mit 156,75 µg/g Kreatinin knapp oberhalb des unteren Grenzwertes, lag die mediane Harnjodausscheidung der männlichen Probanden aus Gruppe 3. Die weiblichen Probanden der Gruppe 3 mit 188,28 µg/g Kreatinin, sowie männliche (193,84 µg/g Kreatinin) und weibliche (190,32 µg/g Kreatinin) Untersuchte der Gruppe 2 lagen im von der WHO empfohlenen Bereich von 150 - 300 µg/g Kreatinin. Ebenfalls in diesen Referenzbereich fielen die medianen Harnjodkonzentrationen von männlichen (262,79 µg/g Kreatinin) und weiblichen (241,13 µg/g Kreatinin) Probanden der Gruppe 1.

Tab. 3: Aufstellung der Mittelwerte, Mediane sowie deren Maxima und Minima der Jodkonzentration bei anti-TPO-Ak positiven und negativen Probanden

Jod µg/g K	Mittelwert	Median	Min - Max	Quartilen
Gesamt	199,40	180,13	2,62 – 550,45	123,70 – 259,12
Ak Positive	239,46	212,02	91,60 – 418,29	125,23 – 372,90
Ak Negative	197,86	178,99	2,62 – 550,45	122,65 – 254,62

Die mittlere Jodausscheidung aller Probanden lag bei 199,40 µg/g Kreatinin, die mediane Jodausscheidung bei 180,13 µg/g Kreatinin. Anti-TPO-Ak positive Probanden zeigten mit 212,02 µg/g Kreatinin eine höhere mediane Jodausscheidung als anti-TPO-Ak negative Studienteilnehmer, deren mediane Jodausscheidung bei 178,99 µg/g Kreatinin lag. Die Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

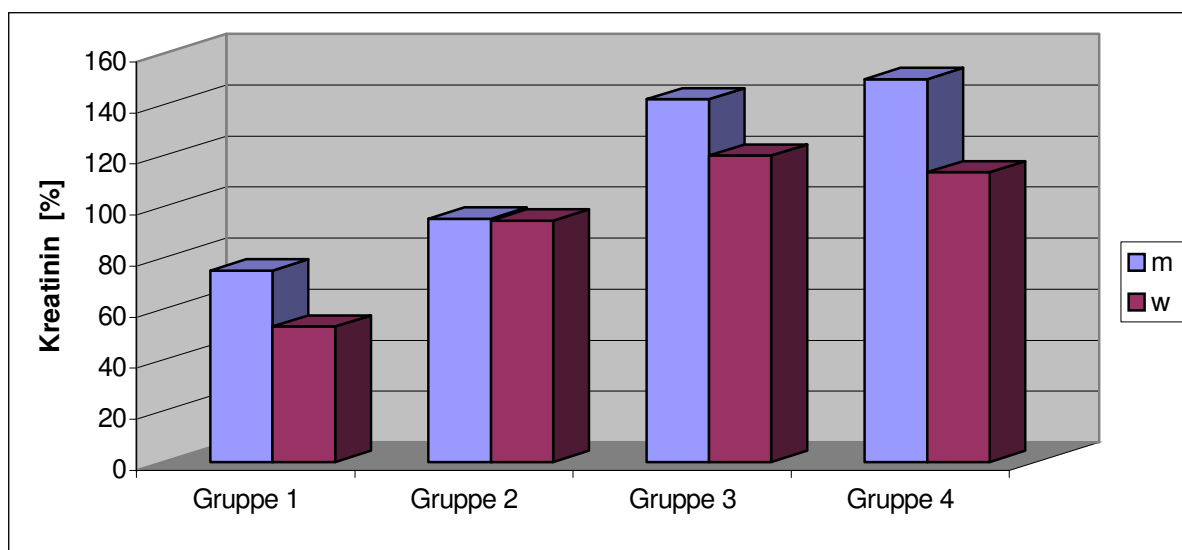
Graphik 2: Abnehmende Tendenz der medianen Jodkonzentration der einzelnen Gruppen



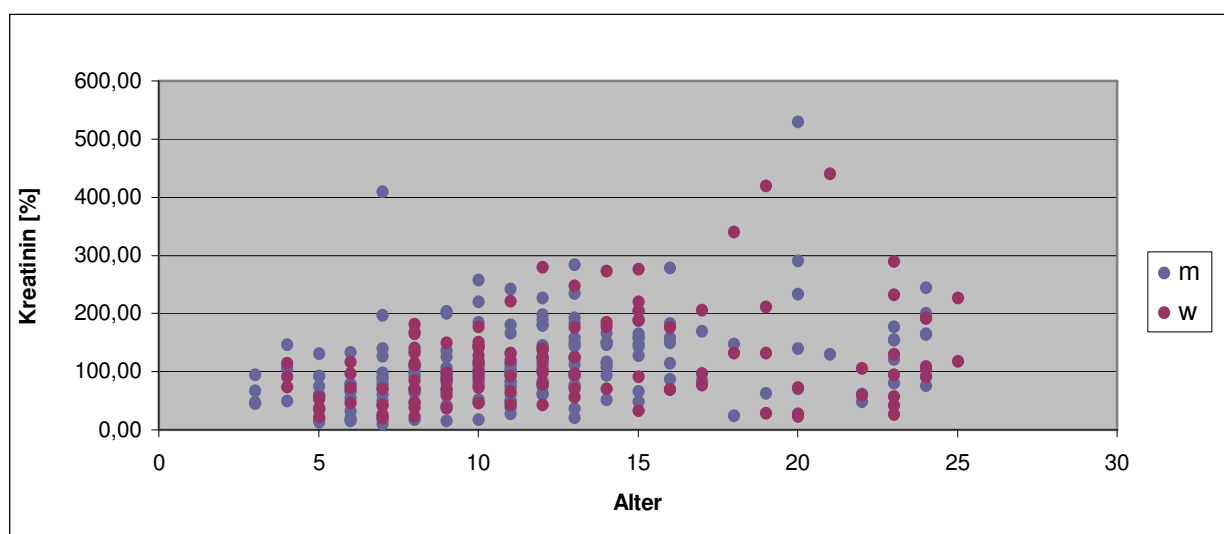
Wird anhand der medianen Harnjodkonzentration der verschiedenen Gruppe eine Grafik erstellt, so zeigte sich tendenziell eine kontinuierliche Abnahme der Jodkonzentration im Urin, sowohl der männlichen, als auch der weiblichen Probanden von Gruppe 1 bis Gruppe 4.

Gegensätzlich der fallenden medianen Jodkonzentration gemessen in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin fand sich bei der grafischen Darstellung der medianen Kreatininkonzentration in Prozent % der einzelnen Gruppen eine Steigerung (Grafik 3). Ausnahme stellte die mediane Kreatininkonzentration der weiblichen Untersuchten der Gruppe 4 dar. Sie lag mit 113,5% leicht unter der medianen Kreatininkonzentration der weiblichen Untersuchten der Gruppe 3 (120,0%)

Grafik 3: Steigende Tendenz der Kreatininkonzentration der einzelnen Gruppen



Grafik 4: Korrelation zwischen Kreatininkonzentration [%] und Alter bei weiblichen und männlichen Untersuchten



Untersuchte man den Zusammenhang zwischen gemessener Kreatininkonzentration und dem Alter der weiblichen und männlichen Probanden, so ließen sich minimal positive aber signifikante Korrelationen herausstellen (Tab. 4).

Tab. 4: Korrelation von Kreatininkonzentration [%] und Alter bei weiblichen und männlichen Untersuchten

Alter	Korrelationskoeffizient r	95% Konfidenzintervall	p
Alle Gruppen (n=302)	0,3481	0,2449 bis 0,4435	< 0,0001
Männlich (n=188)	0,3682	0,2376 bis 0,4857	< 0,0001
Weiblich (n=114)	0,3225	0,1474 bis 0,4781	< 0,0005

Tab. 5: Prozentverteilung der Jodmangelstadien in den einzelnen Gruppen (nach WHO Einteilung)

Stadieneinteilung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Exzess. Jodzufuhr: >300 µg/g K	26 (38,2%)	11 (12,9%)	9 (11,3%)	5 (7,2%)
Kein Jodmangel: 100-300 µg/g K	39 (57,3%)	65 (76,5%)	62 (77,5%)	44 (63,7%)
Grad I: 50-100 µg/g K	2 (2,9%)	5 (5,9%)	4 (5,0%)	19 (27,5%)
Grad II: 25-50 µg/g K	0 (0,0%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grad III: < 25 µg/g K	1 (1,5%)	2 (2,4%)	5 (6,3%)	1 (1,4%)

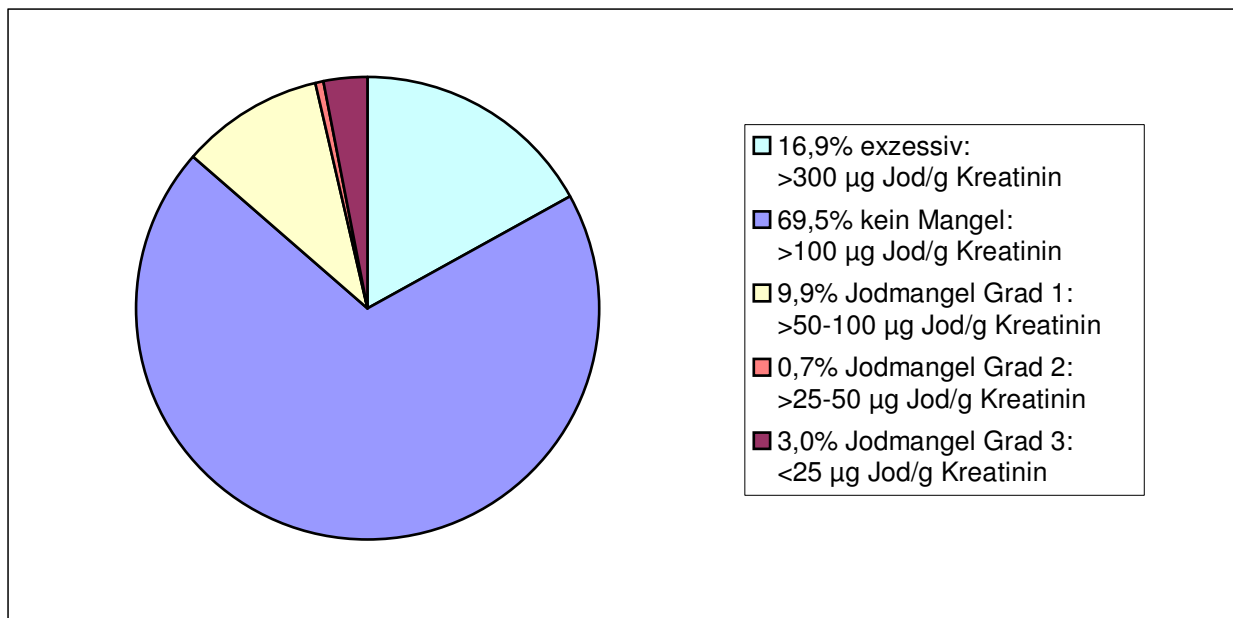
In Gruppe 1 (Tab.5) hatten 1,5% (n= 1) einen Jodmangel dritten Grades, das heißt eine Jodausscheidung von unter 25 µg/g Kreatinin. 2,9 % (n= 2) der Untersuchten hatten einen Jodmangel ersten Grades, das heißt eine Jodausscheidung von nur 50 –100 µg/g Kreatinin. Keinen Jodmangel, also eine Jodausscheidung von 100 – 300 µg/g Kreatinin zeigte sich bei 57,3% (n= 39) der Untersuchten in Gruppe 1. Überraschend hoch war der Anteil an Patienten mit einer Jodausscheidung von über 300 µg/g Kreatinin der 38,2 % (n= 26) der Untersuchten in Gruppe 1 umfasste, welche entweder auf eine exzessive Jodzufuhr oder eine sehr geringe Kreatininausscheidung zurück zu führen ist.

In der zweiten Gruppe hatten 2,4 % (n= 2) einen Jodmangel dritten Grades, und ebenfalls 2,4 % einen Jodmangel zweiten Grades. Bei 5,9 % (n= 5) bestand ein Jodmangel ersten Grades. Bei 76,5% (n= 65) der Untersuchten zeigte sich kein Jodmangel und bei 12,9 % (n= 11) deutete eine hohe Jodausscheidung im Urin auf eine exzessive Jodzufuhr hin.

In Gruppe 3 zeigte sich bei 6,3 % (n= 5) der Untersuchten ein Jodmangel dritten Grades und 5,0 % (n= 4) einen Jodmangel ersten Grades. Eine adäquate Jodausscheidung fand sich bei 77,5% (n= 62) der Studienteilnehmer und 11,3 % (n= 9) der Patienten hatte eine erhöhte Jodausscheidung von über 300 µg/g Kreatinin.

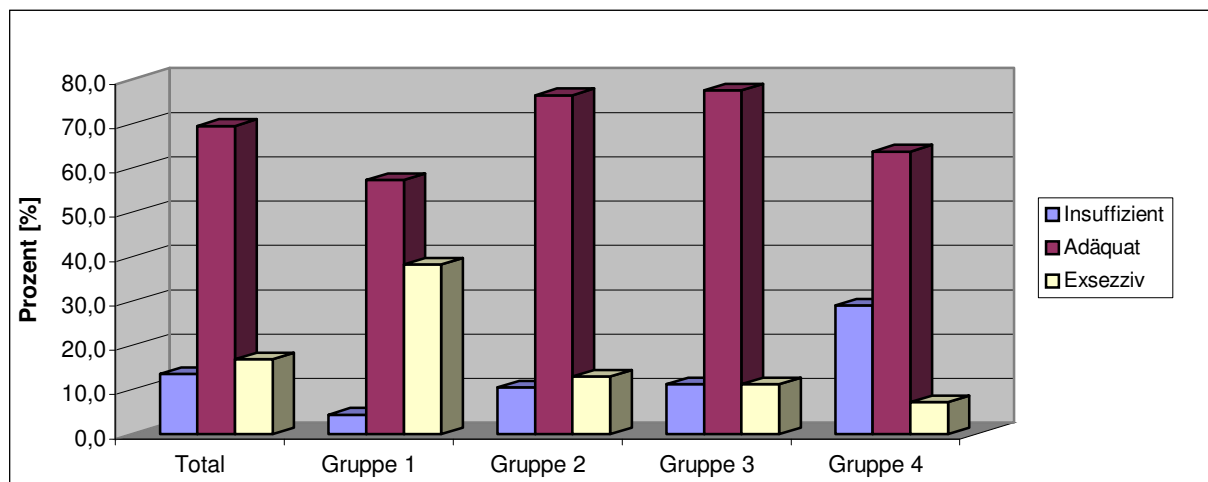
In Gruppe 4 spiegelte sich insgesamt eine schlechter Jodausscheidung wider. Hier bestand bei 1,4 % (n= 1) der Untersuchten ein Jodmangel dritten Grades, sowie bei 27,5% (n= 19) ein Jodmangel ersten Grades. Keinen Jodmangel hatten 63,7% (n= 44) der Untersuchten. Bei 7,2 % (n= 5) ließ die Jodkonzentration auf eine exzessive Jodzufuhr schließen.

Grafik 5: Einteilung der Jodmangelgrade des Gesamtkollektivs nach Definition der WHO



Gemäß der WHO Definition der Jodmangelgrade ergab sich die in Tab. 5/Grafik 5 dargestellte Verteilung. Hiernach hatten 69,5% der Studienteilnehmer keinen Jodmangel, 16,9 % zeigten mit einer Jodausscheidung von mehr als 300 µg Jod/g Kreatinin im Urin Zeichen einer exzessiven Jodzufuhr. Bei 9,9% bestand ein Jodmangel ersten Grades, bei nur 0,7% ein Jodmangel zweiten Grades und bei 3% ein Jodmangel dritten Grades.

Grafik 6: Prozentuale Verteilung der Jodmangelstadien der einzelnen Gruppen



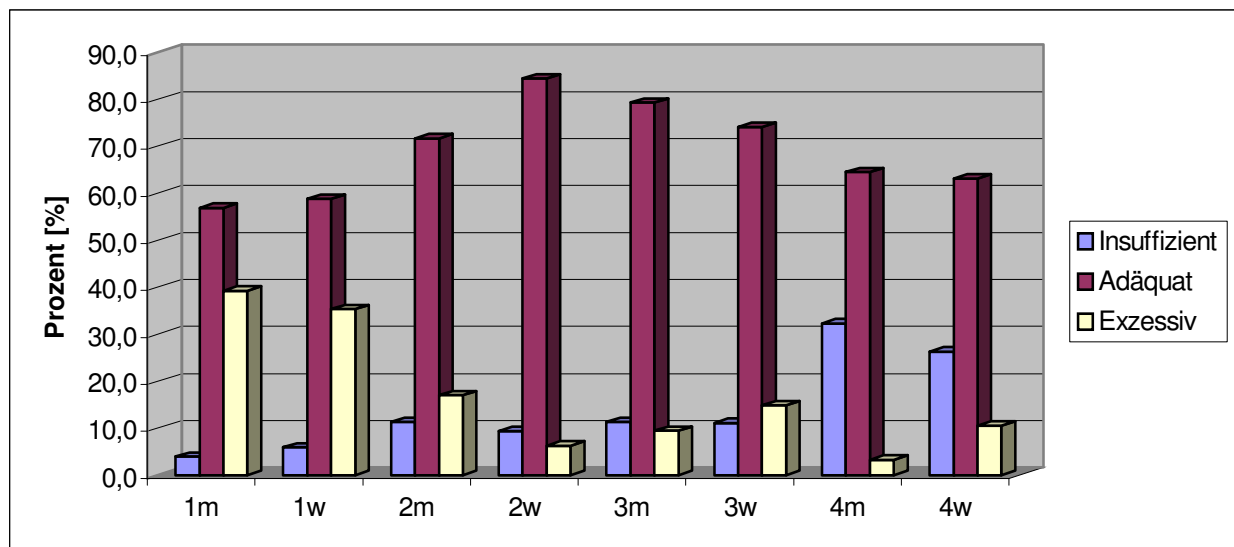
Bildete man 3 Gruppen aufgeteilt in insuffiziente ($< 100\mu\text{g I/g K}$), suffiziente ($100\text{-}300\mu\text{g I/g K}$) und exzessive ($>300\mu\text{g I/g K}$) Jodzufuhr, so zeigte sich in Grafik 6, dass 57,4% ($n= 39$) der Patienten aus Gruppe 1 eine adäquate Jodzufuhr hatten. Gleichzeitig deutete bei 38,2% ($n= 26$) der Patienten eine Harnjodsekretion von über $300\mu\text{g/g}$ Kreatinin auf eine exzessive Jodzufuhr hin. Bei nur 4,4% ($n= 1$) bestand eine Unterversorgung mit Jod, widergespiegelt in einer Jodausscheidung von unter $100\mu\text{g Jod/g}$ Kreatinin. In Gruppe 2 waren 76,5% ($n= 65$) der Patienten ausreichend mit Jod versorgt. Bei 12,9% ($n= 11$) bestand eine exzessive Jodzufuhr, 10,6% ($n= 9$) waren mit Jod unterversorgt. In Gruppe 3 spiegelte sich bei 77,5% ($n= 62$) der Patienten eine adäquate Jodversorgung in einer Jodausscheidung von $100 - 300\mu\text{g/g}$ Kreatinin wider, bei 11,3% ($n= 9$) ließ sich auf eine exzessive Jodzufuhr schließen. Der Anteil an mit Jod unterversorgten Patienten betrug ebenfalls 11,3% ($n= 9$). Die Harnjodausscheidung von Patienten war bei 29,0% ($n= 20$) insuffizient, bei 63,8% suffizient und bei 7,2% ($n= 5$) exzessiv.

Somit zeigte sich eine stetige Zunahme an mit Jod insuffizient versorgten Patienten, repräsentiert durch eine Jodausscheidung von $< 100\mu\text{g/g}$ Kreatinin bei 4,4% in Gruppe 1 bis zu 29% in Gruppe 4. Fasste man alle Gruppen zusammen, so waren 38,1% ($n= 115$) mit Jod unterversorgt, 45,0% ($n= 136$) des untersuchten Kollektivs adäquat mit Jod versorgt und 16,9% ($n= 51$) mit Jod überversorgt.

Tab. 6 : Prozentuale Verteilung der Jodmangelstadien unterteilt in männlichen und weiblichen Untersuchte der einzelnen Gruppen

Jod [$\mu\text{g/g K}$]	1m	1w	2m	2w	3m	3w	4m	4w
Exzessiv (> 300)	20 (39,2%)	6 (35,3%)	9 (17,0%)	2 (6,3%)	5 (9,4%)	4 (14,8%)	1 (3,2%)	4 (10,5%)
Adäquat (100-300)	29 (56,9%)	10 (58,8%)	38 (71,7%)	27 (84,4%)	42 (79,2%)	20 (74,1%)	20 (64,5%)	24 (63,2%)
Insuffizient (<100)	2 (3,9%)	1 (5,9%)	6 (11,3%)	3 (9,4%)	6 (11,3%)	3 (11,1%)	10 (32,3%)	10 (26,3%)

Grafik 7: Prozentuale Verteilung der Jodausscheidung in $\mu\text{g/g K}$ in den verschiedenen Gruppen



Unterteilte man innerhalb der vier Gruppen in männliche und weibliche Patienten, so zeichnete sich in Gruppe 1 bei 2 (3,9%) der männlichen und 1 (5,9%) der weiblichen Patienten eine mangelhafte Jodzufuhr ab, das heißt eine Jodzufuhr unter der von der WHO geforderten Mindestgrenze von 100 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin. In Gruppe 2 hatten 6 (11,3%) der männlichen und 3 (9,4%) der weiblichen Untersuchten eine ungenügende Jodzufuhr. In Gruppe 3 zeigten 6 (11,3%) der männlichen und 3 (11,1%) der weiblichen Untersuchten einen Jodmangel und in Gruppe 4 bestand bei 10 (32,3%) der männlichen und 10 (26,3%) der weiblichen Studienteilnehmer eine mangelhafte Jodzufuhr. Insgesamt stieg also mit zunehmendem Alter die Anzahl der an Jodmangel leidenden Patienten in beiden Geschlechtern an.

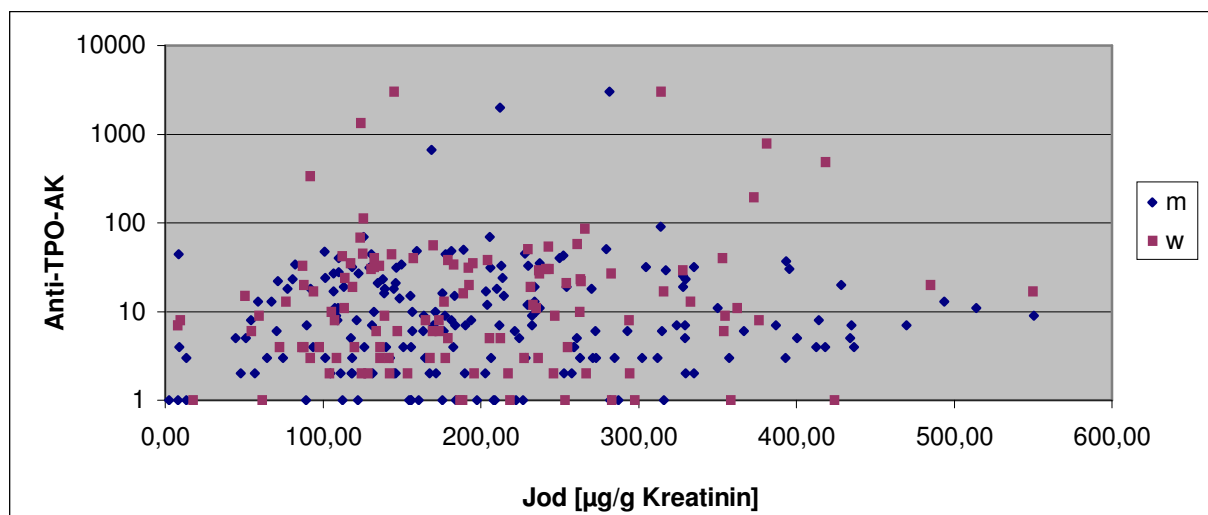
4.2.2. Berechnungen zum Zusammenhang zwischen anti-TPO-AK und Harnjodausscheidung

Tab. 7: Korrelation von anti- TPO-Ak-Level und Harnjodausscheidung [$\mu\text{g/g K}$]

	Korrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall	p
Alle Gruppen (n=302)	0,0544	-0,0588 bis 0,1662	0,3462
Männlich (n=188)	0,0450	-0,0987 bis 0,1869	0,5396
Weiblich (n=114)	0,0732	-0,1123 bis 0,2537	0,4391

Untersuchte man die Beziehung zwischen der Jodausscheidung und den anti-TPO-AK Level in der gesamten Probandengruppe, so ließ sich keine Korrelation der beiden Parameter feststellen (Grafik 8). Auch nach Aufspaltung der Gesamtgruppe in männliche und weibliche Untersuchte, ließ sich keine Korrelation herausarbeiten (Tab.7).

Graphik 8: Korrelation von anti-TPO-Ak Level und Harnjodausscheidung ($\mu\text{g/g K}$)



Tab. 8: Korrelation von anti - TPO-Ak-Konzentration (E/ml) und Harnjodausscheidung ($\mu\text{g/g K}$) nach Altersklassen

	Korrelationskoeffizient r	95 % Konfidenzintervall	p
Gruppe 1 (n=68)	0,0093	-0,2296 bis 0,2472	0,9400
Gruppe 2 (n=85)	-0,0598	-0,2695 bis 0,1553	0,5868
Gruppe 3 (n=80)	0,0368	-0,1844 bis 0,2545	0,7458
Gruppe 4 (n=69)	0,3622	0,1373 bis 0,5516	0,0023

Eine weitere Aufteilung in die einzelnen Altersgruppen wie in Tabelle 8 dargestellt, zeigte eine minimale Korrelation in Gruppe 4 ($r = 0,36$), die jedoch statistisch signifikant war ($p < 0,005$). In allen anderen Altersklassen waren keine Korrelationen zu erkennen.

Tab. 9: Anti-TPO-Ak-Konzentration (E/ml) und Harnjodausscheidung ($\mu\text{g/g K}$) nach Gruppen und Geschlecht

		Korrelationskoeffizient r	95 % Konfidenzintervall	p
Gruppe 1	m (n=51)	0,0092	-0,2671 bis 0,2841	0,9490
	w (n=17)	-0,0061	-0,4853 bis 0,4760	0,9815
Gruppe 2	m (n=53)	0,1251	-0,1503 bis 0,3825	0,3720
	w (n=32)	-0,1239	-0,4531 bis 0,2349	0,4992
Gruppe 3	m (n=53)	0,0542	-0,2193 bis 0,3198	0,6997
	w (n=27)	-0,0088	-0,3875 bis 0,3725	0,9652
Gruppe 4	m (n=31)	0,1294	-0,2357 bis 0,4625	0,4878
	w (n=38)	0,3939	0,0850 bis 0,6338	0,0143

Nach Aufteilung der Gruppen in männliche und weibliche Untersuchte (Tab.9), ließ sich von Gruppe 1 bis Gruppe 3 in beiden Geschlechtern keine Korrelation von anti-TPO-Ak Konzentration und der Höhe der Jodausscheidung im Urin erkennen. Bei weiblichen Untersuchten der Gruppe 4 war eine positive, statistisch signifikante Korrelation ($r=0,3939$; 95% KI= 0,0850 – 0,6338) zu erkennen ($p<0,05$). Bei männlichen Untersuchten der Gruppe 4 bestand keine Korrelation der beiden Parameter.

Tab. 10: Häufigkeiten von positiven zu negativen AK bei Jodkonzentrationen von $<$ und $>$ 300 $\mu\text{g/g K}$

	Jod > 300		Jod < 300		χ^2	p
	AK +	AK -	AK +	AK -		
Total	4	47	7	244	3,0852	0,079
Männlich	0	35	3	150	0,6974	0,404
Weiblich	4	12	4	94	9,2238	0,002

Die Untersuchung des Gesamtkollektivs von 302 Probanden mittels χ^2 -Test ergab keine signifikante Häufigkeit zwischen einer Jodausscheidung über 300 $\mu\text{g/g K}$ und dem Auftreten von positiven anti-TPO-Ak oder einer Jodausscheidung unter 300 $\mu\text{g/g K}$ und dem Auftreten von positiven anti-TPO-Ak ($p> 0,05$).

Die Untersuchung der Assoziation von positiven anti-TPO-AK und einer Jodausscheidung von mehr als 300µg/g Kreatinin bezogen auf das Geschlecht, zeigte keine Zunahme der Häufigkeit bei männlichen Untersuchten, χ^2 -Test =0,7 ($p > 0,05$) jedoch eine stark signifikante Assoziation der beiden Parameter bei weiblichen Untersuchten; χ^2 -Test = 9,2 ($p < 0,005$).

Tab. 11: Häufigkeiten von positiven zu negativen AK bei Jodkonzentrationen von < und > 300 µg/g K in den einzelnen Gruppen

	Jod > 300		Jod < 300		χ^2	p
	AK +	AK -	AK +	AK -		
Gruppe 1	0	26	1	41	6,283	0,428
Gruppe 2	0	11	1	73	0,1504	0,698
Gruppe 3	1	8	2	69	1,5224	0,217
Gruppe 4	3	2	3	61	17,8712	0,000

In Gruppe 1 fand sich keine Assoziation von anti-TPO-AK und einer Jodausscheidung von mehr als 300 µg/g Kreatinin ($\chi^2 = 0,63$; $p > 0,05$), ebenso in Gruppe 2 ($\chi^2 = 0,15$; $p > 0,05$). In Gruppe 3 zeigte sich ebenfalls keine Assoziation zwischen einer Jodausscheidung über 300 µg/g Kreatinin und positiven anti-TPO-AK ($\chi^2 = 1,5$; $p > 0,05$). In Gruppe 4, der Altersgruppe der jungen Erwachsenen, hingegen fand sich eine stark signifikante Assoziation zwischen anti-TPO-Ak und Jodkonzentrationen über 300 µg/g K ($\chi^2 = 17,87$; $p < 0,0005$).

Unterteilte man die einzelnen Gruppen nach dem Geschlecht (s. Tbl. A1-A8, Anhang), so ließ sich nur bei weiblichen Probandinnen der Gruppe 4 (Tab. A8) eine hochsignifikante Häufigkeit der Proportionen zueinander aufzeigen ($\chi^2 = 14,96$; $p < 0,0005$).

Tab. 12: Steigende anti-TPO-Ak positive und fallende Jodmediane nach Altersgruppen und Geschlecht

		Anti-TPO-Ak Positive	Jodmediane [µg/g K]
Gruppe 1	m (n=51)	1	262,79
	w (n=17)	0	241,13
Gruppe 2	m (n=53)	0	193,84
	w (n=32)	1	190,32
Gruppe 3	m (n=53)	1	156,75
	w (n=27)	2	188,28
Gruppe 4	m (n=31)	1	118,47
	w (n=38)	5	132,19

Tabelle 12 verdeutlicht, dass mit steigendem Alter (steigender Hauptgruppe) die Anzahl an anti-TPO-AK positiven Probanden zunimmt. Diese Zunahme an anti-TPO-AK-Positiven zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Sie zeigt ebenso, dass unter den weiblichen Untersuchten mehr anti-TPO-Ak positive waren (7,0%, $n = 8$) als bei männlichen Untersuchten (1,6%, $n = 3$). Diese Assoziation von weiblichen Untersuchten und positiven anti-TPO-Ak war signifikant ($\chi^2 = 5,94$; $p < 0,05$).

Insgesamt hatten von 302 Untersuchten, 11 positive anti-TPO-Ak (>100 E/ml), was einer Prävalenz von 3,6% (95% KI: 1,8% - 6,5%) entsprach. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen anti-TPO-Ak positiven war 2,7 : 1.

Bei Mädchen fand sich eine Prävalenz von 7,0% (95% KI: 3,1% - 13,8%), bei Jungen betrug die Prävalenz 1,6% (95% KI : 0,33 - 4,7%).

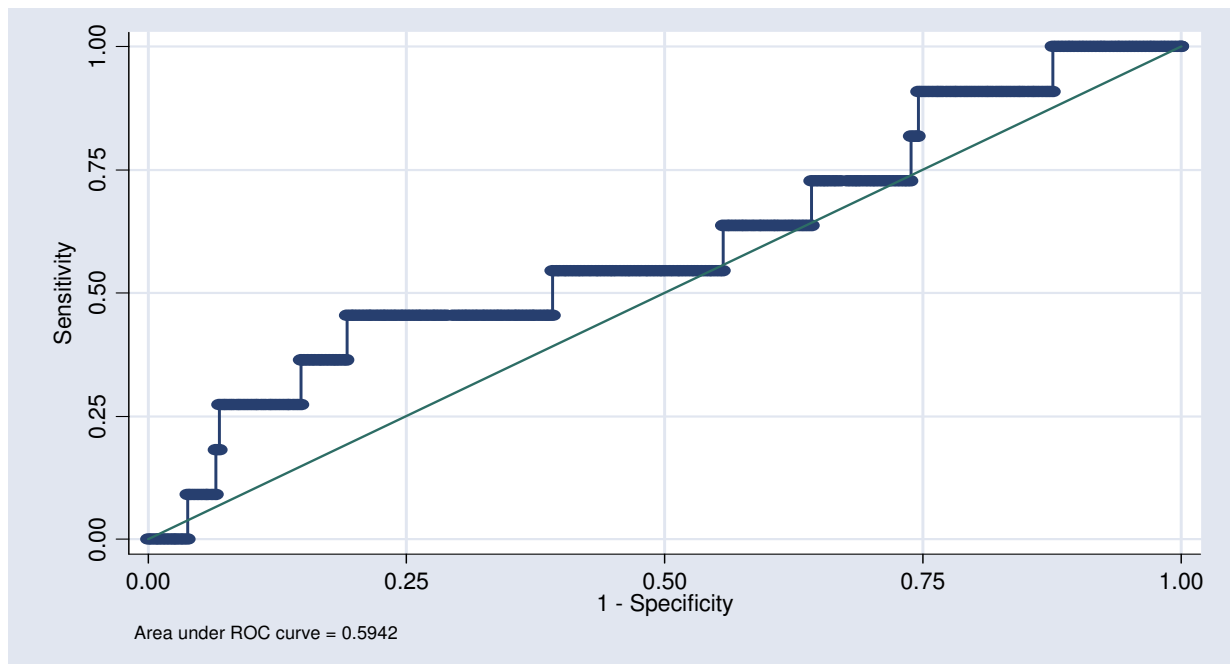
Da das Kreatinin und damit die Jod/Kreatinin Ratio von vielen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Muskelmasse beeinflusst wird, stellte sich die Frage, ob wir in unseren Berechnungen mit dem Jod/Kreatinin Verhältnis von über 300 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin nicht berücksichtigen müssen, ob das Alter und das Geschlecht unabhängige Risikofaktoren für positive anti-TPO-Ak darstellten. Diese Fragestellung konnte mittels logistischer Regression geklärt werden.

Tab. 13 : Unabhängige Risikofaktoren zur Entwicklung von positiven anti-TPO-AK

Positive anti-TPO-Ak	Odds Ratio	p	95% Konfidenzintervall
Jod > 300 $\mu\text{g/g}$ K	5,6959	0,015	1,3987 – 23,1956
Hauptgruppe	2,2829	0,021	1,1303 – 4,6109
Geschlecht	0,2862	0,082	0,0700 – 1,1699

Entsprechend Tabelle 13 zeigt sich, dass die relative Chance (odds ratio) positive anti-TPO-AK bei einer Jodausscheidung von mehr als 300 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin zu haben 5,7 fach höher war als bei einer Jodausscheidung kleiner 300 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin (95% KI= 1,40 – 23,20). Die odds ratio für positive anti-TPO-Ak in Abhängigkeit von der Altersgruppe (Hauptgruppe) betrug 2,3. Das bedeutet, dass die Zugehörigkeit zu einer definierten Altersgruppe, hier wiedergegeben in Hauptgruppen 1-4 die relative Chance eines positiven anti-TPO-Ak Nachweis 2,3 fach erhöht (95% KI=1,13 – 4,61). Die Zugehörigkeit zu einem Geschlecht ging hingegen nicht mit einer erhöhten relativen Chance positive anti-TPO-Ak zu haben einher (odds ratio=0,29; $p > 0,05$; 95% KI=0,70 – 1,17). Somit sind also das Alter und eine Jodausscheidung von mehr als 300 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin unabhängige Risikofaktoren für positive anti-TPO-Ak, nicht jedoch die Zugehörigkeit zu einem Geschlecht.

Grafik 9: ROC Kurve



Um eventuelle cut-off Werte der Jod/Kreatinin Ratio zur Risikoabschätzung der Entstehung positiver anti-TPO-Ak vorauszusagen, wurde eine ROC Kurve erstellt. Hierbei sind die Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Es konnte kein einziger Cut-off point für die Jodkonzentration definiert werden, der eine gute Sensitivität und Spezifität für anti-TPO-Ak Positivität dargestellt hätte. Die “Area under the curve” war 0,59 (95% KI= 0,40 – 0,78).

4.3. Berechnungen mit Jod [$\mu\text{g}/\text{dl}$]

4.3.1. Jodversorgung

Tab. 14: Aufstellung der Mittelwerte, Mediane sowie deren Maxima und Minima der Jodkonzentration aller Gruppen

Jod [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	Mittelwert	Median	Min - Max	Quartilen
Gruppe 1 gesamt	18,68	18,31	0,19 - 48,44	8,85 - 25,49
Männlich	19,77	19,46	1,55 - 48,44	10,28 - 28,03
Weiblich	15,41	15,69	0,19 - 29,82	8,29 - 23,40
Gruppe 2 gesamt	19,09	17,72	0,22 - 49,78	11,10 - 26,86
Männlich	18,90	17,72	0,22 - 49,78	11,14 - 26,68
Weiblich	19,4	18,6	2,50 - 46,34	9,77 - 27,79
Gruppe 3 gesamt	21,98	20,81	1,25 - 49,86	14,46 - 30,20
Männlich	21,98	19,95	1,25 - 49,86	12,59 - 31,24
Weiblich	21,99	22,91	2,10 - 41,61	16,67 - 29,82
Gruppe 4 gesamt	20,12	19,39	1,36 - 48,70	11,50 - 26,3
Männlich	19,52	15,77	1,36 - 47,61	12,31 - 23,62
Weiblich	20,61	21,19	1,60 - 48,70	9,16 - 28,60

Da die Minima und Maxima der Jodausscheidung zwischen 0,19 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und 49,78 $\mu\text{g}/\text{dl}$ erheblich schwankten (Tab. 14), erfolgt im Weiteren die Darstellung der Jodkonzentration der verschiedenen Gruppen anhand der berechneten medianen Jodausscheidung.

Weibliche Untersuchte der Altersgruppe 1 zeigten mit 15,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ die geringste, jedoch noch adäquate Jodausscheidung, gefolgt von männlichen Untersuchten der Gruppe 4 mit 15,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Männliche Untersuchte der Gruppe 2 mit 17,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$, sowie weibliche Untersuchte der Gruppe 2 (18,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$) und männliche Untersuchte der Gruppe 1 ließen mit einer Jodkonzentration von 19,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ebenfalls auf eine adäquate Jodversorgung schließen. Mit einer medianen Jodkonzentration von 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (männliche Untersuchte der Gruppe 3) sowie 21,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (weibliche Untersuchte der Gruppe 4) und 22,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (weibliche Untersuchte der Gruppe 3) konnte von einer mehr als adäquaten Jodversorgung in diesen Gruppen ausgegangen werden.

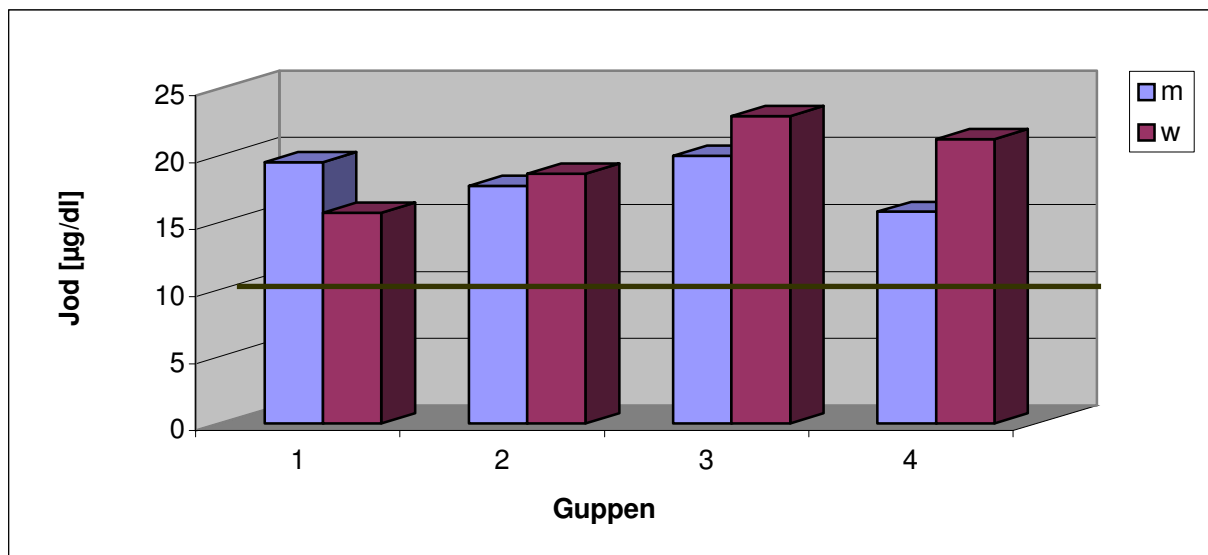
Dies verdeutlicht Grafik 11.

Tab. 15: Aufstellung der Mittelwerte, Mediane sowie deren Maxima und Minima der Jodkonzentration insgesamt, sowie nach anti-TPO-Ak positiven und negativen

Jod µg/dl	Mittelwert	Median	Min - Max	Interquartilen
Gesamt	20,00	19,14	0,19 – 49,86	11,31 – 27,27
Ak Positive	25,86	22,90	13,65 – 44,95	19,93 – 29,28
Ak Negative	19,78	18,56	0,19 – 49,86	11,02 – 27,15

Der Mittelwert der Jodausscheidung für die Gesamtgruppe betrug 20,0 µg/dl, der Median 19,14 µg/dl. Probanden mit positiven anti-TPO-Ak zeigten eine mediane Jodausscheidung von 22,90 µg/dl. Bei Studienteilnehmern mit negativen anti-TPO-Ak betrug die mediane Jodausscheidung 18,56 µg/dl (Tab.15).

Grafik 10: Mediane Jodkonzentration [µg/dl] der einzelnen Gruppen



Graphik 10 zeigt, dass die mediane Jodkonzentration gemessen in µg/dl in allen Gruppen über der von der WHO angeratenen Mindestgrenze von 10,0 µg/dl liegt (grüne Linie). Somit bestand in allen Gruppen eine adäquate Jodversorgung.

Tab. 17: Prozentverteilung der Jodmangelstadien in den einzelnen Gruppen

Stadieneinteilung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Exzess. Jodzufuhr: >30,0 µg/dl	10 (14,7%)	15 (17,6%)	20 (25,0%)	13 (18,8%)
Adäquat: 10,0 – 29,9 µg/dl	40 (58,8%)	51 (60,0%)	49 (61,3%)	40 (58,0%)
Grad I: 5,0 – 9,9 µg/dl	10 (14,7%)	12 (14,1%)	5 (6,3%)	7 (10,1%)
Grad II: 2,0 – 4,9 µg/dl	5 (7,4%)	4 (4,7%)	2 (2,5%)	6 (8,7%)
Grad III: < 2,0 µg/dl	3 (4,4%)	3 (3,5%)	4 (5,0%)	3 (4,3%)

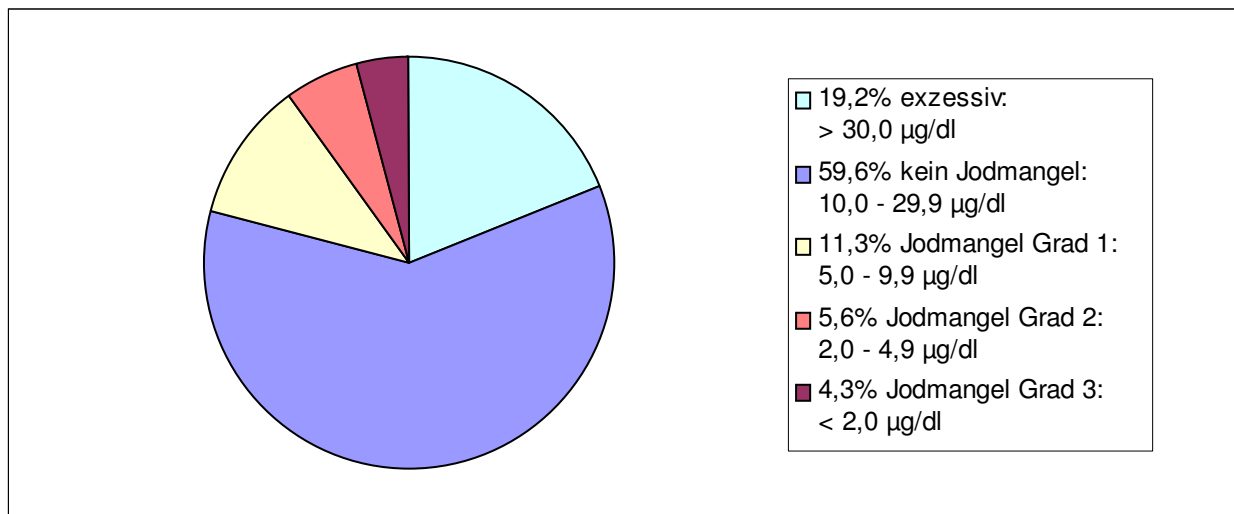
In Gruppe 1 (Tab. 17) zeigte sich bei 4,4% (n= 3) der Studienteilnehmer ein Jodmangel dritten Grades, dass heißt eine Jodausscheidung von unter 2,0 µg/dl. Des weiteren zeigten 7,4% (n= 4) einen Jodmangel zweiten Grades und 14,7% einen Jodmangel ersten Grades. Kein Jodmangel zeigte sich bei 58,8% (n= 40) der Untersuchten und eine exzessive Jodzufuhr bei 14,7% (n= 10) der Untersuchten.

In der zweiten Gruppe hatten 3,5% (n= 3) einen Jodmangel dritten Grades, und 4,7% (n= 4) einen Jodmangel zweiten Grades. Bei 14,1% (n= 12) bestand ein Jodmangel ersten Grades. In 60,0% (n= 51) der Studienteilnehmer in Gruppe 2 zeigte sich kein Jodmangel und bei 17,6 % (n= 15) deutete eine hohe Jodausscheidung im Urin auf eine exzessive Jodzufuhr hin.

In Gruppe 3 zeigte sich bei 5,0 % (n= 4) der Untersuchten ein Jodmangel dritten Grades bei 2,5 % (n= 2) einen Jodmangel zweiten Grades sowie bei 6,3% (n= 5) ein Jodmangel ersten Grades. Eine adäquate Jodausscheidung fand sich bei 61,3% (n= 49) der Gruppe und 25,0 % (n= 20) der Patienten hatte eine erhöhte Jodausscheidung von über 30,0 µg/dl.

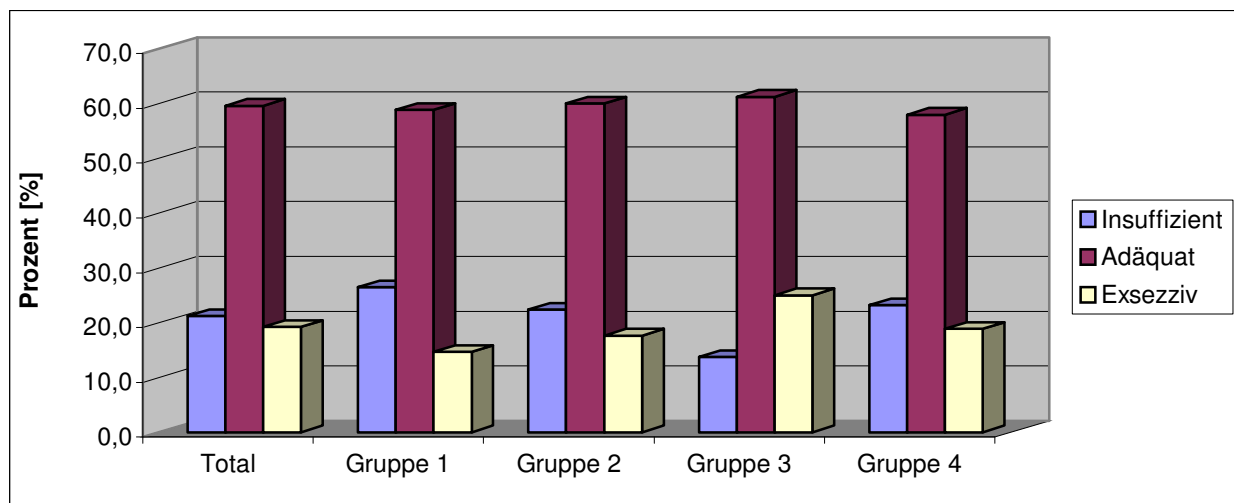
In Gruppe 4 zeigte sich bei 4,3 % (n= 3) der Untersuchten ein Jodmangel dritten Grades, bei 8,7% (n= 6) ein Jodmangel zweiten Grades und bei 10,1% (n= 7) ein Jodmangel ersten Grades. Keinen Jodmangel hatten 58,0% (n= 40) der Untersuchten und bei 18,8 % (n= 13) ließ die Jodkonzentration auf eine exzessive Jodzufuhr schließen.

Grafik 11: Einteilung der Jodmangelgrade des Gesamtkollektivs nach Definition der WHO



Gemäß der WHO Definitionen lag bei 19,2 % des Gesamtkollektivs eine exzessive Jodaufnahme vor, bei 59,6% bestand kein Jodmangel, bei 11,3% bestand ein Jodmangel ersten Grades, bei 5,6% ein Jodmangel zweiten Grades und bei 4,3% ein Jodmangel dritten Grades.

Grafik 11: Prozentuale Verteilung der Jodmangelstadien der einzelnen Gruppen in Jod [µg/dl]



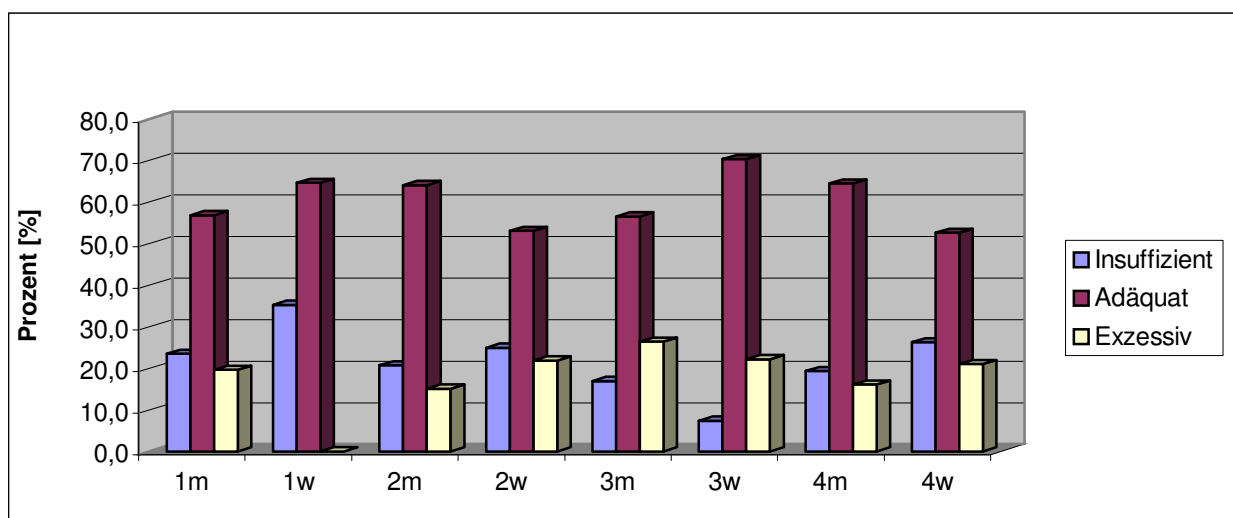
Grafik 11 verdeutlicht, dass die adäquate Jodversorgung in allen Altersgruppen relativ stabil war. In Gruppe 1 waren 58,8% (n= 40) adäquat mit Jod versorgt, in Gruppe 2 60% (n= 51), in Gruppe 3 zeigten 61,3% (n= 49) eine adäquate Jodversorgung und 57,9% (n= 40) in Gruppe 4. Damit waren in allen Gruppen deutlich mehr als die Hälfte der Probanden adäquat mit Jod versorgt.

Tab. 18 : Prozentuale Verteilung der Jodmangelstadien unterteilt in männlichen und weiblichen Untersuchte der einzelnen Gruppen

Jod [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	1m	1w	2m	2w	3m	3w	4m	4w
Exzessiv ($>30,0$)	10 (19,6%)	0 (0,0%)	8 (15,1%)	7 (21,9%)	14 (26,4%)	6 (22,2%)	5 (16,1%)	8 (21,1%)
Adäquat (10,0 –29,9)	29 (56,9%)	11 (64,7%)	34 (64,2%)	17 (53,1%)	30 (56,6%)	19 (70,4%)	20 (64,5%)	20 (52,6%)
Insuffizient ($<10,0$)	12 (23,5%)	6 (35,3%)	11 (20,8%)	8 (25,0%)	9 (17,0%)	2 (7,4%)	6 (19,4%)	10 (26,3%)

Bildete man 3 Gruppen, insuffiziente ($< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$), suffiziente (10-30 $\mu\text{g}/\text{dl}$) und exzessive ($>30 \mu\text{g}/\text{dl}$) Jodausscheidung, so zeigte sich bei 23,5 % männlichen und 35,3 % der weiblichen Untersuchten der Gruppe 1 ein Jodmangel. In Gruppe 2 zeigten 20,8 % der männlichen und 25,0 % der weiblichen Untersuchten einen Jodmangel. In Gruppe 3 bestand ein Jodmangel bei 17,0 % der Jungen und 7,4 % der Mädchen. In Gruppe 4 hatten 19,4 % der männlichen und 26,3 % der weiblichen Untersuchten ein Jodmangel. Graphik 12 zeigt, dass besonders Untersuchte der Gruppe eins, zwei und vier insuffizient mit Jod versorgt waren und das insgesamt, bis auf Gruppe 3, die weiblichen Untersuchten die Unterversorgung größer war als bei männlichen Untersuchten Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen der Berechnungen mit Jod bezogen auf das Kreatinin überein.

Grafik 12: Prozentuale Verteilung der Jodausscheidung in $\mu\text{g}/\text{dl}$ der verschiedenen Gruppen



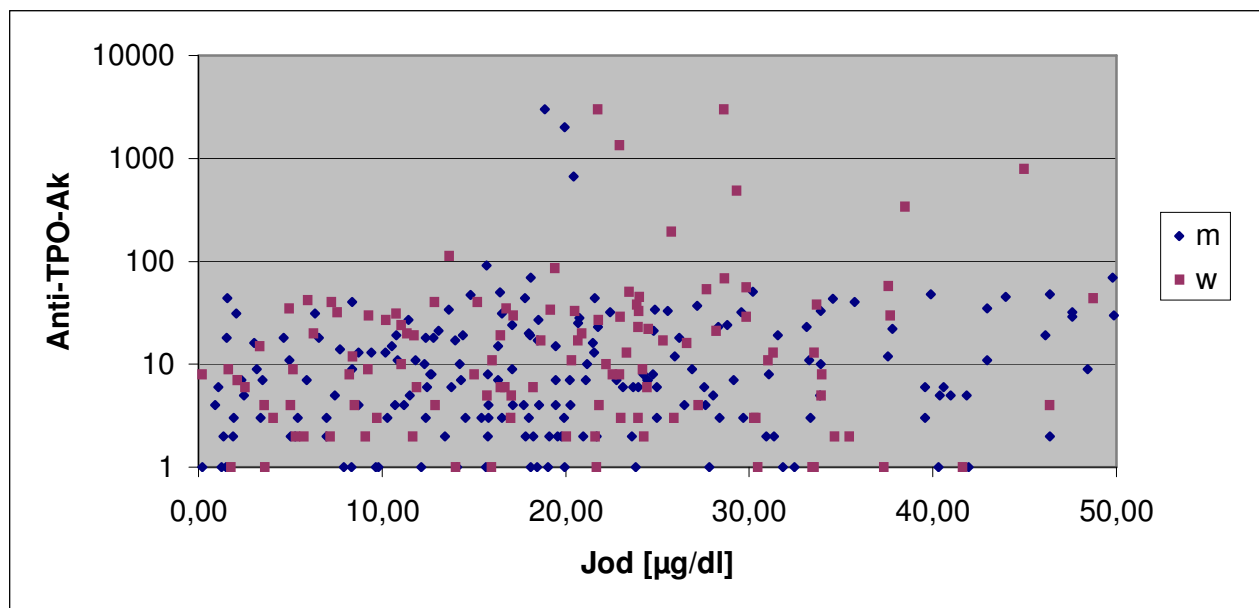
4.3.2. Berechnungen zum Zusammenhang zwischen anti-TPO-AK und Harnjodausscheidung

Tab.19: Korrelation von anti- TPO-Ak-Level und Harnjodausscheidung [$\mu\text{g}/\text{dl}$]

	Korrelationskoeffizient	95% Konfidenzintervall	p
Alle Gruppen (n=302)	0,0613	-0.0519, 0.1730	0,2884
Männlich (n=188)	0,0056	-0.1376, 0.1486	0,9389
Weiblich (n=114)	0,1327	-0.0525, 0.3090	0,1594

Untersuchte man die Beziehung zwischen der Jodausscheidung und den anti-TPO-AK Level der Gesamtgruppe, so ließ sich keine Korrelation der beiden Parameter feststellen (Graphik 13). Auch nach Aufsplitterung der Gesamtgruppe in männliche und weibliche Untersuchte, konnte keine Korrelation herausgearbeitet werden (Tab.19). Eine weitere Aufteilung in die einzelnen Altersgruppen wie in Tabelle 20 dargestellt, ließ ebenfalls keine positive Korrelationen erkennen.

Grafik 13: Korrelation von anti-TPO-Ak Level und Harnjodausscheidung ($\mu\text{g}/\text{dl}$)



Mit Hilfe von Grafik 13 ließ sich sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht keine Korrelation feststellen.

Tab. 20: Korrelation von anti - TPO-Ak-Konzentration [E/ml] und Harnjodausscheidung [$\mu\text{g}/\text{dl}$] nach Altersklassen

	Korrelationskoeffizient r	95% Konfidenzintervall	p
Gruppe 1 (n=68)	0,0032	-0.2354, 0.2415	0,9791
Gruppe 2 (n=85)	0,0373	-0.1772, 0.2485	0,7344
Gruppe 3 (n=80)	0,0097	-0.2105, 0.2289	0,9321
Gruppe 4 (n=69)	0,1730	-0.0664, 0.3936	0,1552

Die Aufteilung nach Altersklassen ließ ebenfalls keine Korrelation zwischen anti-TPO-Ak Konzentration und Harnjodausscheidung erkennen (Tab. 20).

Nach weiterer Aufteilung der Altersgruppen in männliche und weibliche Untersuchte (Tab. 21), zeigte sich in Gruppe 1 weibliche ($r= 0,4922$) und in Gruppe 2 männliche ($r=0,3076$) Untersuchte eine leichte Korrelationen zwischen den Jodkonzentrationen gemessen in $\mu\text{g}/\text{dl}$ und den anti-TPO-Ak Konzentrationen, die statistisch signifikant waren ($p<0,05$). Sonst zeigte sich in keiner weiteren Gruppe ein signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter.

Tab. 21: Korrelation von anti-TPO-Ak-Level und Harnjodausscheidung [$\mu\text{g}/\text{dl}$] nach Gruppen und Geschlecht

		Korrelationskoeffizient r	95% Konfidenzintervall	p
Gruppe 1	m (n=51)	-0,0117	-0.2864, 0.2647	0,9350
	w (n=17)	0,4922	0.0151, 0.7867	0,0448
Gruppe 2	m (n=53)	0,3076	0.0407, 0.5335	0,0251
	w (n=32)	0,0390	-0.3140, 0.3825	0,8323
Gruppe 3	m (n=53)	-0,0097	-0.2793, 0.2613	0,9451
	w (n=27)	0,0605	-0.3270, 0.4306	0,7643
Gruppe 4	m (n=31)	0,0514	-0.3086, 0.3985	0,7837
	w (n=38)	0,2218	-0.1054, 0.5056	0,1808

Tab. 22: Häufigkeiten von positiven zu negativen AK bei Jodkonzentrationen von < und > 30,0 µg/dl

	Jod > 30,0		Jod<30,0		χ^2	p
	AK +	AK -	AK +	AK -		
Total	2	56	9	235	0,0077	0,93
Männlich	0	37	3	148	0,7470	0,387
Weiblich	6	19	2	87	0,2478	0,619

Untersuchte man die gesamte Gruppe von 302 Probanden, so ließ sich mittels χ^2 -Test sagen, dass es keine signifikante Häufigkeit zwischen einer Jodausscheidung von mehr als 30,0 µg/dl und dem Auftreten positiver oder negativer anti-TPO-Ak oder einer Jodausscheidung unter 30,0 µg/dl und dem Auftreten positiver oder negativer anti-TPO-Ak gab. Gleiches traf auch für den Vergleich dieser beiden Proportionen bei beiden Geschlechtern zu (Tab. 22).

Tab. 23: Häufigkeiten von positiven zu negativen AK bei Jodkonzentrationen von < und > 30,0 µg/dl in den einzelnen Gruppen

	Jod > 30,0		Jod<30,0		Chi2	p
	AK +	AK -	AK +	AK -		
Gruppe 1	0	10	1	57	0,1750	0,676
Gruppe 2	0	15	1	69	02168	0,641
Gruppe 3	0	20	3	57	1,039	0,308
Gruppe 4	2	11	4	52	0,9027	0,342

Benutzte man den χ^2 Test zum Vergleich von Proportionen, so zeigte sich, dass in keiner Gruppe eine Häufigkeit von Merkmalszusammenhängen bestand, die Signifikanz ($p < 0,05$) gezeigt hätte, um zu erklären, dass positive oder negative anti-TPO-AK überdurchschnittlich häufig im Zusammenhang mit Jodkonzentrationen von über oder unter 30,0 µg/dl auftreten (Tab 23).

Auch in den Untergruppen (1m-4w) waren keine Assoziationen zu erkennen. (siehe Tbl. A9-A16 Anhang)

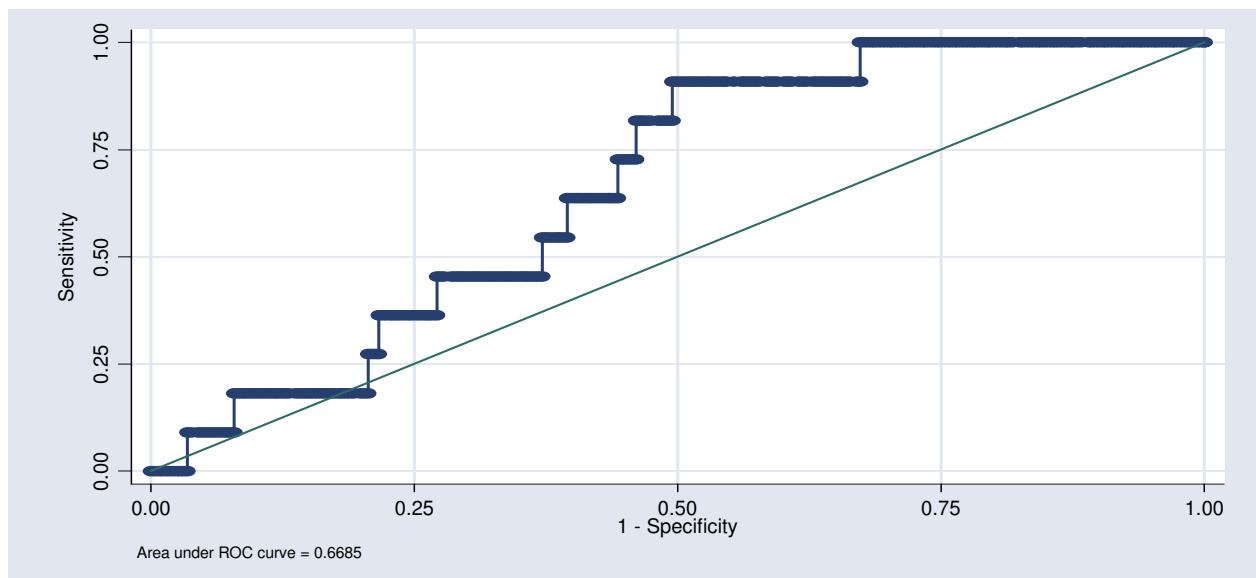
Tab. 24: Steigende anti-TPO-Ak positive und fallende Jodmediane nach Gruppen und Geschlecht

		Anti-TPO-Ak Positive	Jodmediane [$\mu\text{g/dl}$]
Gruppe 1	m (n=51)	1	19,46
	w (n=17)	0	15,69
Gruppe 2	m (n=53)	0	17,72
	w (n=32)	1	18,6
Gruppe 3	m (n=53)	1	19,95
	w (n=27)	2	22,91
Gruppe 4	m (n=31)	1	15,77
	w (n=38)	5	21,19

Tabelle 24 zeigte wie Tabelle 12, dass mit steigendem Alter (steigender Hauptgruppenzahl) die Anzahl an anti-TPO-AK positiven Probanden zunahm. Diese Zunahme an anti-TPO-Ak positiven war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Um eventuelle cut-off Werte der Höhe der Jodsekretion gemessen in $\mu\text{g/dl}$ zur Risikoabschätzung der Entstehung positiver anti-TPO-Ak vorauszusagen, wurde eine ROC Kurve erstellt. Hierbei wurden die Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Es zeigte sich kein geeigneter Cut-off Wert.

Grafik 14: ROC Kurve



Es konnte kein einziger Cut-off point für Jodlevel definiert werden, der eine gute Sensitivität und Spezifität für anti-TPO-Ak Positivität dargestellt hätte. Die "Area under the curve" ist 0,6685 (95% KI = 0,55 – 0,79).

Tab. 25: Assoziierte Krankheiten in Patienten mit positiven anti-TPO-Ak

	(n)
Kleinwuchs	2
Phosphatdiabetes	1
Ulrich-Turner Syndrom (UTS)	1

Bezüglich der Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase, fanden wir 11 positive Fälle. 36,4 % (n= 4) dieser waren mit anderen endokrinologischen Krankheiten assoziiert (Tab. 25).

4.3. Beschreibung der anti-TPO-Ak positiven Fälle

Fall 1

3-jähriger Junge, anamnestisch Frühgeborenes, der wegen Kleinwuchs (KW) in der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt wurde. Die anti-TPO-Ak waren mit 3000 E/ml stark erhöht. Die Tg-Ak waren mit 1535 E/ml ebenfalls deutlich erhöht. Seine Jodurinkonzentration lag mit 281,49 µg/g Kreatinin (18,86 µg/dl) im Normbereich.

Fall 2

Gesundes 9jähriges Mädchen, das in der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt wurde, nachdem bei ihrer Schwester eine Hashimoto-Thyroiditis diagnostiziert worden war. Ihre anti-TPO-Ak betragen 3000 IU/ml, ihre Jodausscheidung im Urin belief sich auf 144,8 µg /g Kreatinin (21,72µg/dl). Ihre Tg-Ak betragen ebenfalls 3000 E/ml.

Fall 3

14-jährigen Junge der sich wegen eines Phosphatdiabetes in endokrinologischer Behandlung befand. Seine anti-TPO-Ak Konzentration betrug 1996 E/ml, Tg-Ak waren mit 218 E/ml ebenfalls positiv. Die Urinjodkonzentration betrug 212,02 µg/g Kreatinin (19,93 µg/dl) und lag damit im Normbereich.

Fall 4

13 jähriges Mädchen, das wegen Kleinwuchs in der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt wurde. Die anti-TPO-Ak betragen 485 E/ml, Tg-Ak wurden nicht bestimmt. Ihre Harnjodsekretion betrug 418,29 µg/g Kreatinin (29,28 µg/dl) und war somit deutlich erhöht.

Fall 5

14 jähriges Mädchen, dass sich seit einem Schädel-Hirn-Trauma in endokrinologischer Behandlung befindet. Ihre anti-TPO-Ak beliefen sich auf 1341 E/ml, Tg-Ak waren mit 23 E/ml nicht erhöht. Die Jodkonzentration im Urin betrug 123,78 µg/g Kreatinin und war somit insuffizient. Wird die Jodkonzentration jedoch in µg/dl gegeben, so ist sie mit 22,90µg/dl im Normalbereich.

Fall 6

23-jähriger gesunde Student, dessen anti-TPO-Ak auf 666 E/ml erhöht waren, Tg-Ak wurden nicht bestimmt. Seine Harnjodsekretion betrug 168,84 µg/g Kreatinin. Wird die Jodkonzentration in µg/dl angegeben beläuft sich der Wert auf 20,43 µg/dl und deutet auf eine mehr als adäquate Jodzufuhr hin.

Fall 7

15 jähriges Mädchen der Gruppe 4, das wegen UTS und KW in endokrinologischer Betreuung war, mit einer anti-TPO-AK Konzentration von 3000 E/ml. Die Tg-Ak waren mit 302 E/ml ebenfalls erhöht, die Harnjodkonzentration betrug 314,18 µg/g Kreatinin, bzw. 28,59 µg/dl was nach WHO Empfehlung einer mehr als adäquaten Jodzufuhr entspricht.

Fall 8

Gesunde 19-jährige, die sich wegen schwerer Akne in einer naheliegenden Hausarztpraxis vorstellte. Bei ihr fand sich eine Erhöhung der anti-TPO-Ak auf 339 E/ml, ihre Tg-Ak waren ebenfalls auf 199 E/ml erhöht. Die Jod/Kreatinin Ratio betrug 91,60 µg Jod/g Kreatinin und entsprach einer unzureichenden Jodzufuhr. Wurde die Urinjodkonzentration jedoch nicht auf das Kreatinin bezogen, erhielt man eine Jodkonzentration von 38,47 µg/dl Urin, was nach WHO Kriterien einer exzessiven Jodzufuhr entspricht.

Fall 9

16-jährige, anamnestisch bislang gesunde Patientin, mit einer Anti-TPO-Ak Konzentration von 196 E/ml, Tg-Ak waren negativ und ihre Harnjodkonzentration betrug 372,90 µg/g Kreatinin, bzw. 25,73 µg/dl, was auf eine erhöhte Jodzufuhr schließen ließ.

Fall 10

Gesunde 24-jährige Probandin mit einer anti-TPO-Ak Konzentration von 113 E/ml. Es wurden keine Tg-Ak bestimmt. Die Harnjodkonzentration betrug 125,23 µg/g Kreatinin und lag somit unterhalb des Normbereichs. Die Jodkonzentration bezogen auf das Urinvolumen beläuft sich dagegen auf 13,65 µg/dl und liegt damit im empfohlenen Normbereich.

Fall 11

Gesunde, 25-jährige Studentin mit einer anti-TPO-Ak Erhöhung auf 790 E/ml und eine Tg-Ak Konzentration von 826 E/ml. Ihre Urinkonzentration war mit 380,93 µg I/g Kreatinin erhöht (44,95 µg/dl).

Eine Aussage über die Schilddrüsenfunktion ist bei allen antikörperpositiven Patienten nicht möglich, da die Abnahme der Schilddrüsenfunktionsparameter nicht standardmäßig im Studienprotokoll festgelegt war.

5. Diskussion

Unsere Untersuchung zur Klärung der Bedeutung von mit der Nahrung zugeführtem Jod bei der Induktion einer Autoimmunthyroiditis vom Typ Hashimoto, konnte keine eindeutige Korrelation zwischen der Harnjodkonzentration, als Maß für die Jodzufuhr, bezogen auf die Kreatininkonzentration, und der Höhe der anti-TPO-Antikörper bei den 302 untersuchten Kindern und jungen Erwachsenen aufzeigen.

Lediglich in Gruppe 4 der weiblichen Studienteilnehmer fand sich eine leichte, aber signifikante Korrelation der beiden Parameter ($r=0,3939$; $p<0,05$).

5.1. Diskussion der Methodik

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob zwischen der Höhe von nutritiv zugeführten Jodmengen durch freiwillige Jodsupplementation, widergespiegelt durch die Höhe der Jodausscheidung im Urin, und der Höhe von anti-TPO-Ak Level eine Korrelation besteht, die einen cut-off point zur Bestimmung einer sicheren Jodaufnahme zulassen würde.

5.1.1. Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmer entstammten zum größten Teil den Patienten des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, hier insbesondere der endokrinologischen Ambulanz. Ein kleiner Teil der Daten ($n= 18$) kam von einer niedergelassenen Allgemeinarztpraxis in der Umgebung von Frankfurt. Die Gruppe der jungen Erwachsenen (Gruppe 4) wurde fast ausschließlich von Studenten und Studentinnen des Fachbereichs Medizin gebildet. Die Auswahl der Probanden erfolgte nicht randomisiert, sondern richteten sich danach, ob ein Bluttest bei Patienten die in der Universitätskinderklinik vorstellig waren, nötig wurde oder nicht. Demzufolge ist es fraglich, ob das untersuchte Kollektiv als repräsentativ für die Population von 3 – 25 jährigen im Raum Frankfurt angesehen werden kann.

5.1.2. Messung der Jodausscheidung

Die Messung der Harnjodkonzentration ist allseits bekannt als ein guter Marker für die Jodaufnahme der Bevölkerung, da 90% des aufgenommenen Jods renal ausgeschieden werden (57). Studien haben gezeigt, dass die Gewinnung von Spontanurin ausreicht, um Rückschlüsse auf die Jodzufuhr machen zu können. Empfohlen werden Urinproben, die in den Morgenstunden zwischen 8 und 12 Uhr gewonnen werden, da ein zirkadianer Rhythmus der Harnjodkonzentration besteht, der unabhängig von Alter und Geschlecht ist (61). Die WHO und andere Studien (62) empfehlen zur Bestimmung der

Harnjodkonzentration frühmorgendliche Nüchternurinproben. Dies ist erheblich einfacher als das Sammeln von 24-Stunden Urin.

Über Jahre hinweg wurden verschiedene Modelle für die Bestimmung der Jodaufnahme benutzt:

- 1) $\mu\text{g Jod} / \text{Tag}$
- 2) $\mu\text{g Jod} / \text{g Kreatinin}$
- 3) $\mu\text{g Jod} / \text{dL}$

Die genaueste Ermittlung der Jodzufuhr gelingt zweifellos durch die Messung der Jodexkretion im 24-Stunden Urin. Hier bestehen hochsignifikante Korrelationen zwischen der Jodausscheidung im 24-Stunden Urin und der täglichen Aufnahme von Jod (63). Da diese Methode die Untersuchung größerer Populationen logistisch erschwert, wurde die Höhe der Jodzufuhr durch Messung der Harnjodkonzentration in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin oder in $\mu\text{g/dl}$ in Spontanurinproben propagiert. Vought et al. (64) schlugen 1963 das erste Mal die Nutzung der Jod/Kreatinin Ratio zur Bestimmung der täglichen Jodzufuhr vor. Allerdings führte er seine Studie an nur 6 erwachsenen Probanden, die unter stationären Bedingungen einer konstanten Jodaufnahme unterstanden, durch und gründete seinen Vorschlag auf eine konstante Kreatininexkretion seiner Probanden. Das Prinzip, die Jodkonzentration auf das Kreatinin zu beziehen, um 24-Stunden-Sammelurinproben zu vermeiden, wurde danach über 35 Jahre von den meisten Wissenschaftlern praktiziert. In den letzten Jahren jedoch wurde diese Methode, die nur durch eine einzige Studie mit lediglich 6 Probanden belegt ist, immer wieder kritisiert (65) und ihre Anwendung als besonders fragwürdig angesehen. Dies insbesondere:

1. in Populationen mit unregelmäßiger Nahrungszufuhr
2. zum Vergleich verschiedener Altersgruppen
3. in Proben, die nicht ordnungsgemäß gelagert wurden oder nicht adäquat bearbeitet wurden

Die Beziehung der Jodkonzentration auf die Kreatininkonzentration variiert in ihren Ergebnissen erheblich mit dem Alter, dem Geschlecht, der Körpergröße und dem Ernährungsstatus. Sie gilt deshalb als überholt und nicht mehr valide. Aus diesem Grund wird von vielen Seiten empfohlen, nur noch die Jodkonzentration in Spontanurinproben zu messen (60, 63, 66).

Ursprünglich war geplant, in der vorliegenden Untersuchung die gemessene Jodkonzentration im Spontanurin auf Kreatinin zu beziehen. Nach umfassender Literaturrecherche schien es jedoch sinnvoll, die Ergebnisse zusätzlich mit Jodkonzentrationen zu berechnen, die sich auf das Urinvolumen beziehen und somit in $\mu\text{g/dl}$ angegeben werden. Daraufhin ergaben sich jedoch die folgenden unterschiedlichen Ergebnisse:

1. die Dynamik der medianen Jodkonzentration der einzelnen Gruppen änderte sich
2. es fanden sich unterschiedliche Korrelationen von anti-TPO-Antikörper Level mit der Höhe der Jodkonzentration in unterschiedlichen Gruppen.

Benutzt man die Jod/Kreatinin Ratio um die mediane Jodkonzentration im Urin auszudrücken, so ließ sich mit zunehmendem Alter und offensichtlich steigender Muskelmasse eine stetige Abnahme der medianen Jodkonzentration feststellen. Gleichermäßen nahm altersabhängig die Kreatininausscheidung zu (Grafik 3). Die mediane Jodkonzentration wiedergegeben in $\mu\text{g}/\text{dl}$ blieb jedoch nahezu konstant, beziehungsweise ließ sogar einen leichten Aufwärtstrend von jungen zu alten Probanden verzeichnen (Grafik 10). Diese Aussagen treffen sowohl für männliche als auch weibliche Studienteilnehmer zu.

Die unterschiedliche Dynamik der medianen Jodkonzentration lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bis zu einem gewissen Alter die Muskelmasse und damit die ausgeschiedene Kreatininkonzentration zunimmt. Demzufolge ist die Jod/Kreatinin Ratio größer als in jüngeren Altersgruppen und die Gesamtratio nimmt dadurch ab. In unserer Probandengruppe ließ sich eine signifikante Korrelation von Alter und Kreatininkonzentration feststellen ($r=0,3481, p<0,0001$), wodurch sich die oben genannte Dynamik hinreichend erklärt.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Jodausscheidung

Die mediane Jodausscheidung für die Gesamtgruppe von 302 Probanden betrug $180,13\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin bzw. $19,4\mu\text{g}/\text{dl}$ und lag damit höher als in vergleichbaren Studien (67, 68). Mit diesem Ergebnis unterstreicht unsere Studie, wie viele andere in Deutschland durchgeführten Untersuchungen (69, 70, 71, 72), dass sich die Jodversorgung der deutschen Bevölkerung in den letzten Jahren erheblich verbessert hat, und dass wir für den Raum Frankfurt eine ausreichende Jodversorgung nachweisen konnten.

Insgesamt hatten 51 (16,9 %) Probanden in unserer Studie mit einer Jodkonzentration von über $300\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin eine exzessive Jodausscheidung, 210 (69,5 %) hatten eine Jodausscheidung von $100 - 300\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin, was auf eine adäquate Jodversorgung schließen lässt, und 41 (13,6 %) hatten eine mangelhafte Jodausscheidung mit Werten unter $100\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin. Dies entspricht etwa den Ergebnissen von Liesenkötter et al. (70) die in ihrer Studie an 1080 Kindern im Alter zwischen 3 und 15 Jahren bei 62% der Studienteilnehmer eine suffiziente Jodausscheidung von über $100\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin zeigten konnte.

Unsere Studienteilnehmer repräsentieren somit eine Population im Alter von 3-25 Jahren mit einer ausreichenden Jodversorgung. In anderen Studien liegen die Jodausscheidungen deutlich niedriger, wie beispielsweise bei Bittermann (73), die ihre Studie an Bundeswehrsoldaten im Alter von 17,5 bis 21 Jahren durchführte. Sie fand bei 51% einen Jodmangel ersten Grades, bei 33% einen Jodmangel zweiten Grades und bei 4% sogar einen Jodmangel dritten Grades. Nur bei 12% ihrer Studienpopulation ließ die Jodausscheidung im Urin auf eine ausreichende Jodversorgung schließen. Im Vergleich mit den untersuchten Bundeswehrsoldaten waren unsere männlichen Studienteilnehmer der Gruppe 4, alle zwischen 16 und 25 Jahren (Altersmedian 20 Jahre), zu 64,8% ausreichend mit Jod versorgt. 3,2% ließen sogar mit Jodurinspiegeln von über 300µg Jod /g Kreatinin auf eine übermäßigen Jodzufuhr schließen (s. Grafik A1 Anhang). Ein Jodmangel ersten Grades fand sich nur bei 32,2% der männlichen Studienteilnehmer der Gruppe 4. Bei keinem zeigte sich ein Jodmangel zweiten oder dritten Grades.

Für die Jodausscheidung bezogen auf das Urinvolumen [µg/dl] ergab sich, dass 58 Probanden (19,2 %) eine exzessive Jodausscheidung von über 30µg/dl, 180 Probanden (59,6 %) eine adäquate Jodausscheidung von 10,0 – 29,9 µg/dl und 64 Probanden (21,2 %) eine mangelhafte Jodausscheidung von weniger als 10,0 µg/dl aufwiesen. Damit liegen die Konzentrationen jedoch höher als in der von Meng durchgeführten Studie von 1995 bis 1996 an 11 bis 17jährigen Schülern, in der 58,0 % der Untersuchten eine Jodausscheidung unter 10,0 µg/dl aufwiesen (74).

5.2.2. Korrelation von anti-TPO-Ak Level und der Höhe der Jodkonzentration

In Berechnungen mit Jod bezogen auf das Kreatinin, fand sich in unseren Ergebnissen, sowohl in der Gesamtgruppe als auch unterteilt in männliche und weibliche Probanden, keine Korrelation zwischen der Höhe der Jodausscheidung und der anti-TPO-Ak Konzentration. Nach Aufteilung in Altersklassen fand sich jedoch eine signifikante Korrelation der Parameter anti-TPO-Ak und Jod µg/g Kreatinin in der Klasse der weiblichen jugendlichen Erwachsenen im Alter von 15-25 Jahren.

Weiterhin wurde festgestellt, dass eine Jodkonzentration von über 300µg/g Kreatinin bei weiblichen Probanden häufiger mit dem Auftreten von positiven anti-TPO-AK assoziiert war ($\chi^2 = 9,2$, $p = 0,002$). Des weiteren zeigte sich in der Gruppe der jungen Erwachsenen, Hauptgruppe 4, dass eine Jodausscheidung von über 300µg/g Kreatinin häufig mit positiven anti-TPO-Ak assoziiert war ($\chi^2 = 17,87$; $p < 0,0005$). Erstaunlicherweise war es hier wiederum der weibliche Anteil der Gruppe 4, für den diese Häufung zutraf ($\chi^2 = 14,96$; $p < 0,0005$). Bei männlichen Untersuchten fand sich keine signifikante Häufung ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,85$), (Tab A7 und A8 im Anhang).

Als unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung von anti-TPO-Ak spielen sowohl eine Jodausscheidung von mehr als 300µg/g Kreatinin als auch das Alter des Untersuchten eine Rolle. Jodkonzentrationen von über 300 µg/g Kreatinin erhöhen das Risiko positive anti-TPO-Ak zu

entwickeln um das 5,7fache, zunehmendes Alter der Untersuchten erhöht das Risiko um das 2,3fache. Die alleinige Zugehörigkeit zu einem Geschlecht erhöht das Risiko anti-TPO-Ak zu entwickeln nicht (odds ratio= 0,2862; $p > 0,05$). Vielmehr ist die Entwicklung von anti-TPO-Ak von mehreren Faktoren abhängig. Wir fanden in der von uns untersuchten Population, dass weibliche Individuen der Altersgruppe 4, also postpubertäre junge Erwachsene im Alter von 15-25 Jahren, mit einer Jodausscheidung von mehr als 300 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin ein um 15fach erhöhtes Risiko haben, anti-TPO-Ak zu entwickeln. Dies zeigen auch viele Studien die belegen, dass ältere Frauen häufiger an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkranken (45).

In Berechnungen, die mit Jod bezogen auf das Urinvolumen angestellt wurden, fand sich sowohl in der Gesamtgruppe als auch nach Aufteilung in männliche und weibliche Studienteilnehmer keine Korrelation zwischen der Höhe der Jodausscheidung und der anti-TPO-Ak Level. Nach Aufteilung in Altersklassen fand sich jedoch bei weiblichen Untersuchten der Gruppe 1 ($r = 0,4922$; $p < 0,05$) und männlichen Untersuchten der Gruppe 2 ($r = 0,3076$; $p < 0,05$) eine geringe, jedoch signifikante Korrelation.

Keine der Gruppen und Geschlechter zeigte eine signifikante Häufigkeit von Jodwerten über 30 $\mu\text{g/dl}$ und positiven anti-TPO-Ak.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass positive anti-TPO-Ak signifikant häufiger bei weiblichen, als bei männlichen Untersuchten auftraten ($\chi^2 = 5,94$; $p < 0,05$). Diese Signifikanz konnte auch Konno et al. 1993 aufzeigen (45). Er fand in der in Nordjapan durchgeführten Studie in einem jodsuffizienten Gebiet, eine Prävalenz von positiven Schilddrüsenautoantikörpern von 13,87% bei Frauen, die signifikant höher war als die Prävalenz bei Männern mit 6,48% ($p < 0,001$). Die Prävalenz von positiven anti-TPO-Ak bei weiblichen Untersuchten in unserer Studie war ebenfalls höher als die von männlichen Studienteilnehmern und in etwa vergleichbar mit den Ergebnissen von Milakovic, der 15-17 jährige Schulkinder in Schweden untersuchte (75). Die Gesamtprävalenz von anti-TPO-Ak Positiven dieser Studie betrug 3,7% mit einem Verhältnis weiblich zu männlich von 2,7:1. Exakt dieses Verhältnis bei einer Prävalenz von 3,4% fand auch Kabelitz et al. (68) in seiner von 1998 bis 2000 durchgeführten Studie an 660 Kindern im Alter von 1 bis 19 Jahren in einem mit Jod suffizient versorgten Gebiet Berlins heraus.

Es zeigte sich ebenfalls wie bei Kabelitz, dass die mittlere und mediane Jodausscheidung der anti-TPO-Ak positiven Probanden wesentlich höher liegt als die der anti-TPO-Ak negativen. Der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Dies trifft gleichermaßen für Ergebnisse mit Berechnungen der Jodkonzentration in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin als auch in $\mu\text{g/dl}$ in unserer Studie zu. In anderen Studien (45) ließ sich jedoch kein Unterschied in der Urinausscheidung von anti-TPO-Ak positiven oder negativen Studienteilnehmern feststellen. Allerdings ist die Population von Konno nicht mit der unsrigen vergleichbar, da das mittlere Alter seiner Studienteilnehmer bei 46,6 Jahren lag.

5.3. Limitierende Faktoren

Als pathologisch, im Sinne einer Hashimoto - Thyroiditis, wurden Antikörperwerte von über 100 IU/ml angesehen. Die Serumbestimmung der Antikörper diene als einziger Indikator zur Aufdeckung einer Hashimoto - Thyreoiditis. Die sporadisch gemessenen Tg-Ak konnten nicht zur Diagnosestellung mitherangezogen werden. Die Bedeutung von anti-TPO-Ak und Tg-Ak zur Diagnose einer Hashimoto Thyreoiditis sind umstritten. So postulierten Rink et al. (76), dass Tg-Ak am besten mit der histologischen Entwicklung einer Hashimoto - Thyreoiditis korrelieren und anti-TPO-Ak unspezifisch sind da sie neben Autoimmunthyreoiditiden auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen erhöht sein können. Roth et al. (77) empfiehlt dagegen zur Diagnosestellung einer Hashimoto - Thyreoiditis, ebenso wie Mariotti et al. (78), die Bestimmung der anti-TPO-Ak, und zur weiteren Prognose die Bestimmung der Tg-Ak.

Ob wirklich eine lymphozytäre Infiltration, im Sinne einer Hashimoto-Thyreoiditis in Ak-positiven Probanden unserer Studie vorlag, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht definitiv gesagt werden, da keine zytologischen Untersuchungen mittels Feinnadelpunktion erfolgt sind. Somit entgingen uns auch alle AT, die ohne eine Erhöhung der anti-TPO-Ak einhergehen (77).

5.4. Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen Studien

Insgesamt unterschieden sich unsere Ergebnisse nicht sonderlich von denen anderer Arbeitsgruppen. Ähnlich unserer Studie fand sich bei einem landesweiten Screening in der Postjodisationsphase in Indien bei 6283 untersuchten Mädchen im Alter von 10-18 Jahren keine eindeutige Korrelation zwischen der Harnjodsekretion und der Schilddrüsenautoimmunität (79). Auch in der von Klima et al. durchgeführten Studie an 20500 Patienten, fand sich keine Korrelation zwischen renaler Jodausscheidung und Antikörperbefunden (80).

Bezüglich der Geschlechterverteilung beim Vorliegen einer Hashimoto-Thyreoiditis fanden Roth et al. in ihrer Studie ein gehäuftes Auftreten von Hashimoto-Thyreoiditiden bei weiblichen Untersuchten (77). Mädchen waren neun mal häufiger von einer AT betroffen als Jungen. Diese Tendenz war auch in unserem Patientenkollektiv erkennbar. Hier waren Mädchen 2,7 mal häufiger von einer AT betroffen, wenn man sich bei Diagnosestellung einzig und allein auf die positiven anti-TPO-Ak bezieht. Studien zum Ausgleich eines alimentären Jodmangels mit physiologischen Jodmengen maßen möglichen Antikörperreaktionen ebenfalls keinen besonderen Krankheitswert bei (76, 81). Daher ist anzunehmen, dass Jod in nutritiv zugeführten Mengen, wie es beim Freiwilligkeitsprinzip in Deutschland der Fall ist, noch keine Autoimmunreaktion auszulösen vermag.

Um die zur Auslösung einer Antikörperreaktion benötigte Jodkonzentration festzustellen, wurden verschiedene Studien durchgeführt.

Die Arbeitsgruppe um Meng fand erste Antikörperreaktionen erst bei zugeführten Jodmengen von 500 µg pro Tag (81). Hierunter beobachteten sie bei 14,8% der Untersuchten eine Antikörperreaktion. In der Gruppe der mit 200 µg Jod/Tag Exponierten, fand Meng nur bei 5 % eine Antikörperreaktion. Auch Kahaly et al. fanden unter einer Jodidmedikation von 500 µg Jod/Tag eine signifikante Zunahme mikrosomaler und Thyreoglobulin-Autoantikörper (22). Die Arbeitsgruppe um Stover fand bei einer täglichen Jodzufuhr von 500 µg über 6 Monate bei 19,3 % der Untersuchten Antikörper. In der Gruppe der mit 200 µg Jod/Tag und weniger therapierten Patienten, entwickelten nur 9,7 % hohe Antikörperspiegel (82).

Studien über den Zusammenhang zwischen Jodaufnahme und Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis werden gegensätzlich diskutiert. Einige Arbeitsgruppen fanden einen deutlichen Zusammenhang zwischen steigender Jodaufnahme und steigender Inzidenz einer AT. Dies trifft insbesondere für Regionen zu, in denen eine Jodsupplementation eingeführt wurde, um endemische Jodmangelstrumen zu therapieren (9, 17, 83). Hinweise hierauf ergaben auch die histologischen Untersuchung von reseziertem Schilddrüsengewebe in diesen Gebieten nach Einführung der Jodprophylaxe (84, 14).

Des weiteren sprechen für den Zusammenhang zwischen Jodaufnahme und der Entwicklung einer AT auch Studien in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung. Hier war die Prävalenz von anti-TPO-Ak positiven Fällen vor allem bei älteren Frauen größer als bei Frauen, die in Gebieten mit leichtem Jodmangel lebten (38). Dies widerspricht allerdings den Ergebnissen von Fenzi et al. der in Jodmangelregionen häufiger Antikörper fanden (85). Erklärt wurde dieses Phänomen mit der, durch den Jodmangel induzierten, erhöhten Stoffwechselaktivität und Proliferationsrate der Thyreozyten, was wiederum eine verstärkte Expression thyreoidaler Antigene bedingt. Die Verstärkung der Antigenexpression in Thyreozyten durch Jod wurde auch von der Arbeitsgruppe um Schumm-Dräger beschrieben (86). Im gleichen Zusammenhang fand die Arbeitsgruppe um Mooij heraus, dass Jodmangel bei Wistar-Ratten zu einer Struma mit lymphozytären Infiltrationen führt (87).

Gegen die Behauptung, dass die Einführung von Jod in Jodmangelgebieten zu einer Zunahme der AT führe, sprechen die Ergebnisse von Pickardt et al., die nach der Einführung der Jodprophylaxe in Tansania keine Beweise für die Zunahme einer Autoimmunthyreoiditis finden konnten (88). Auch gibt es diverse andere Studien, wie beispielsweise von Zimmermann et. al, die ein Jahr nach Einführung einer Jodprophylaxe, in Form von jodiertem Speisesalz, bei marokkanischen Schulkindern in einem Jodmangelgebiet keine Zunahme autoimmuninduzierter Schilddrüsenerkrankungen fanden (89).

Dass Jod jedoch eine stimulierende Wirkung auf B-Lymphozyten und die Antikörperproduktion hat, wird durch verschiedene in vitro Studien belegt (90, 82, 12). Fraglich ist jedoch, warum Jod bei einigen Individuen in hohen Dosen eine AT induziert und bei anderen nicht (91).

Die Tolerierung hoher Jodmengen durch einige Individuen setzt jedoch voraus, dass kein zugrunde liegender Jodmangel, keine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und kein papilläres Schilddrüsenkarzinom vorliegen.

Bezüglich der Frage weshalb Jod bei einigen Individuen eine AT induziert und bei anderen nicht, wurden verschiedene Untersuchungen an Tiermodellen durchgeführt. Diese zeigten, dass neben der Höhe der zugeführten Jodkonzentration auch eine genetisch bedingte Bereitschaft zur Entwicklung einer AT eine entscheidende Voraussetzung darstellt (92, 93, 94, 95). Als eine der Ursachen hierfür wird ein Defekt der T-Suppressorzellen angenommen (96).

Für die genetische Prädisposition und gegen eine monokausale Abhängigkeit von der zugeführten Jodmenge spricht auch die Studie von Boyages et al. (97). Diese zeigte, dass selbst höhergradige Jodexposition nicht in jedem Fall zu einer Autoimmunthyreopathie führte. Auch Gaitan et al. sahen keinen Zusammenhang zwischen der Jodversorgung und dem gehäuften Auftreten einer AT. Sie machten Umweltfaktoren und genetische Voraussetzungen für die AT verantwortlich (98).

Okayasu et al. beschrieben die Unterschiede in der Prävalenz einer AT in verschiedenen Rassen (99), welche zum Teil auf unterschiedliche immunogenetische Prädisposition zurückzuführen sein könnte (100).

Uns selbst war nur bei einem anti-TPO-Ak positiven Probanden eine familiäre Belastung hinsichtlich einer AT bekannt geworden.

In unserer Studie zeigten 36,4% der anti-TPO-Ak positiven Probanden Assoziationen mit endokrinologischen Erkrankungen. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass ein Großteil der Untersuchten dem endokrinologischen Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Frankfurt am Main entstammte. Dies wirft die Frage auf, ob unsere Ergebnisse generalisiert werden können, da angenommen wird, dass AT gehäuft mit endokrinologischen Erkrankungen assoziiert sind.

Hierfür sprechen u.a. die Ergebnisse von Roth et al., die in ihrer Studie eine Assoziation von 26% der Hashimoto-Thyreoiditiden mit anderen Krankheiten wie UTS, Pubertas tarda, Diabetes mellitus und Colitis ulcerosa fanden (77).

Des Weiteren stellt sich die Frage, durch welchen Mechanismus Jod eine AT induziert.

Dazu erstellte die Arbeitsgruppe um Brown et al. zwei Hypothesen. Die erste besagt, dass Jod nicht alleine, sondern durch die Bindung an Thyreoglobulin eine AT in prädisponierten Personengruppen auszulösen vermag. Die zweite Hypothese macht für die Entstehung einer AT die Schädigung oder den Untergang von Thyreozyten verantwortlich. Diesem folgen unspezifische Entzündungsreaktionen die in prädisponierten Personen wiederum von einer spezifischen Immunantwort gefolgt sind (8).

5.5. Schlussfolgerung

Unseren Ergebnissen zufolge besteht keine Korrelation zwischen der Höhe der Jodkonzentration im Urin und der anti-TPO-Ak Konzentration im Serum. Demzufolge konnten wir keinen cut-off definieren, der uns die Schwelle von einer sicheren Jodzufuhr zu einer unsicheren, bzw. riskanten Jodzufuhr hätte aufzeigen können. Es zeigte sich jedoch, dass zunehmendes Alter in Kombination mit einer Jodkonzentration im Urin von über 300µg/g Kreatinin häufiger mit positiven anti-TPO-Ak verbunden sind.

Mädchen waren 2,7 mal häufiger anti-TPO-Ak positiv als Jungen. Besonders junge Frauen mit hoher Jodzufuhr, repräsentiert in Gruppe 4, scheinen hinsichtlich der Entwicklung positiver anti-TPO-Ak gefährdet zu sein.

Insgesamt gesehen ließ sich auch anhand der vorliegenden Untersuchung ein Aufwärtstrend in der Jodversorgung der Bevölkerung Deutschland feststellen.

Die Harnjodausscheidung lag bis auf Gruppe 4 in dem von der WHO empfohlenen Referenzbereich von 100 –300 µg/g Kreatinin. Die Berechnung der Jodzufuhr berief sich alleinig auf die Bestimmung der Harnjodkonzentration. Es wurden keine Nahrungsprotokolle erstellt, die einen zusätzlichen Anhaltspunkt für die Höhe der tatsächlich nutritiv zugeführten Jodmenge hätten liefern können. Die niedrigsten Harnjodspiegel fanden sich in Gruppe 4 sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Probanden was Fragen zur Ernährungsqualität Jugendlicher aufwirft. Allerdings stellte diese Gruppe auch die höchste Anzahl anti-TPO-positiver Befunde (n=5; 54,5 %). Ak positive Probanden ohne einen Anstieg der anti-TPO-Ak im Serum blieben unentdeckt, da keine Feinnadelpunktion durchgeführt wurde. Auch wurden die von uns durch Bestimmung der anti-TPO-Ak aufgedeckten Fälle einer Hashimoto-Thyreoiditis nicht mittels zytologischer Untersuchung verifiziert. Die für die Prognose einer Hashimoto-Thyreoiditis entscheidende Tg-Ak wurden nicht durchgehend bestimmt und gingen nicht in unsere Auswertung ein. Somit baut unsere Studie nur auf 2 Parametern auf und lässt somit auch keine nähere Bestimmung der Schilddrüsenfunktionslage zu.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass bei einer nutritiven Jodsupplementation kein erhöhtes Risiko einer anti-TPO-Ak Entwicklung besteht. Ein Trend für positive Anti-TPO-Ak zeichnete sich erst ab einer Jodkonzentration von über 300 µg/g Kreatinin ab. Allerdings reflektierte die Jodausscheidung im Urin 51 Studienteilnehmer (16,9%) eine exzessive Jodzufuhr, von denen immerhin 7,8% (n=4) positive anti-TPO-Ak zeigten. Nur 2,8 % (n=6) der 210 Studienteilnehmer (69,5%) mit normaler Jodausscheidung (100 – 300 µg/g Kreatinin) zeigten positive anti-TPO-AK Befunde. Jodmangel (Jodausscheidung < 100µg/ g Kreatinin) bestand bei 41 (13,6%) der Untersuchten und ging bei 2,4% derer (n=1) mit positiven anti-TPO-Ak einher.

6. Zusammenfassung

6.1. Deutsche Zusammenfassung

Einleitung

Da allseits bekannt ist, dass die Zufuhr von exzessiven Jodmengen zur Induktion einer Hashimoto Thyreoiditis führen kann, war das Ziel unserer Studie die Beziehung zwischen der Jodurinkonzentration und der Anti-TPO-Antikörperkonzentration aufzuzeigen um einen Cut-off point für eine sichere Joddosis festzulegen. Des weiteren untersuchte die Studie, ob unter diätisch zugeführtem Jod, im Sinne einer freiwilligen Jodmangelprophylaxe, bereits die empfohlene Tagesdosis überschritten wird und daher Risiko besteht, eine Hashimoto-Thyreoiditis zu entwickeln.

Methodik

Zwischen 2001 und 2002 wurden 475 Kinder, Jugendliche und Erwachsene untersucht, die in der Universitätskinderklinik Frankfurt a.M. vorstellig wurden. Das Patientenkollektiv wurde nach Geschlecht und Altersgruppen unterteilt. Es wurden sowohl morgendlicher Spontanurin zur Jod- und Kreatininanalyse als auch Serum für die Bestimmung der anti-TPO-Ak gesammelt.

Ergebnisse

Daten von 302 Patienten gingen in die Auswertung ein. Die Prävalenz von positiven anti-TPO-Ak betrug 3,7% mit einer Geschlechterverteilung weiblich zu männlich von 2,7:1. Insgesamt konnte keine Korrelation zwischen Jodurinkonzentration und anti-TPO-Ak Konzentration festgestellt werden ($r= 0,0544$, $p>0,05$). Analysen nach Alter und Geschlecht ergaben jedoch bei weiblichen Erwachsenen eine leichte, aber signifikante Korrelation der beiden Parameter ($r= 0,3939$, $p< 0,05$). Eine Jodkonzentration über $300 \mu\text{g J/g Kreatinin}$ stellte sich als unabhängiger Risikofaktor heraus ($p<0,05$). Vergleicht man Jodkonzentrationen kleiner $300 \mu\text{g/ g Kreatinin}$ und Jodkonzentrationen größer $300 \mu\text{g/ g Kreatinin}$ von jugendlichen und erwachsenen weiblichen Probanden, waren positive anti-TPO-Ak wesentlich häufiger mit Jodkonzentrationen über $300 \mu\text{g/g Kreatinin}$ assoziiert ($\chi^2=9,2238$; $p<0,005$).

Adäquate Jodkonzentrationen wurden bei 69,5%, überschüssende Jodkonzentrationen bei 16,9% des Studienkollektivs gefunden. Unter leichtem Jodmangel litten 9,9%, unter moderatem 0,7% und unter schwerem Jodmangel 3,0% der Probanden.

Schlussfolgerung

Die Prävalenz positiver anti-TPO-Ak unter nutritiver Jodzufuhr beträgt 3,7%. Frauen neigen eher dazu, anti-TPO-Ak zu entwickeln, besonders mit steigendem Alter und Jodkonzentrationen im Urin von über 300 µg/ g Kreatinin. Insgesamt konnte keine Korrelation zwischen Jodkonzentrationen im Urin und anti-TPO-Ak Konzentrationen im Blut festgestellt werden. Daher war es auch nicht möglich, einen Cut-off-point für eine sichere Dosis an diätisch zugeführtem Jod zu determinieren. Es sei darauf hingewiesen, dass 16,9% des Studienkollektivs Jodkonzentrationen von über 300 µg/ g Kreatinin im Urin aufwiesen, was sich als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung positiver anti-TPO-Ak herausstellte ($p < 0,05$). Betrachtet man die durch die Jodkampagnen in den letzten 10 Jahren stetig steigenden Jodkonzentrationen der deutschen Bevölkerung, so scheint es zukünftig nötig zu sein Konzepte zu entwickeln, um Überdosierungen von Jod in deutschen Haushalten zu vermeiden.

6.2. Englische Zusammenfassung

Objective

As excessive iodine intake can lead to Hashimoto's thyroiditis, the aim of our study was to investigate the relationship between urinary iodine secretion and anti-TPO-antibody levels to determine a cut-off point for safe iodine intake. Furthermore the study investigated whether a population using voluntary iodine supplementation through nutrition is at risk of developing Hashimoto's thyroiditis by exceeding the recommended iodine intake reflected in an urinary iodine concentration above 300 µg I/g C (WHO 2001).

Design

During 2001 and 2002 we investigated 475 children, adolescents and adults presenting to paediatric wards or outpatient departments of the Johann Wolfgang Goethe University Children's Hospital, Frankfurt. Subjects were divided into gender and subdivided into four age groups. Spot urine morning samples for iodine and creatinine analysis as well as blood samples for anti-TPO-Ab analysis were collected.

Results

Data of 302 patients were analysed. The overall prevalence of anti-TPO-Ab positivity was 3,7 % with a female to male ratio of 2,7:1. Overall there was no correlation between anti-TPO-Ab levels and urinary iodine levels ($r=0,0544$; $p > 0,05$). However in group 4 females, we found a small but significant correlation between the two parameters ($r=0,3939$; $p < 0,05$). Iodine concentrations above 300 µg I/g C were found to be an independent risk factor for the development of anti-TPO-Ab ($p < 0,05$).

Comparing iodine creatinine ratio <300 g I/g C with iodine creatinine ratio >300 g I/g C of adolescent and adult females, positive anti-TPO-Abs were significantly more common among those with an iodine creatinine ratio >300 µg I/g C ($\chi^2=9,2238$; $p<0,005$).

Adequate iodine levels were present in 69,5% and excessive iodine levels in 16,9% of the study population. Mild iodine deficiency was found in 9,9%, moderate in 0,7% and severe in 3,0% of the subjects.

Conclusion

The prevalence of anti-TPO-Ab positivity under nutritive iodine supply is 3,7%. Females are more likely to develop positive anti-TPO-Ab esp. with increasing age and urinary iodine concentrations of above 300µg I/g C. As there is no overall correlation between urinary iodine concentrations and anti-TPO-Ab levels it was not possible to determine a cut-off point for safe iodine intake. Remarkably, 16,9% of subjects had urinary iodine concentrations over 300 µg I/g C which was found to be an independent risk factor for developing anti-TPO-Ab positivity ($p<0,05$). Taking into consideration that iodine levels in the German population have constantly risen throughout the last ten years it might be necessary to develop a concept to provide iodine overdose in households.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Ab	Antibodies
Ak	Antikörper
AT	Autoimmunthyreoiditis
bzw.	beziehungsweise
DJT	Dijodtyrosin
dl	Deziliter
exzess.	Exzessiv
F	Female
g	Gramm
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
ICCIDD	International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders
IU	International Units, internationale Einheiten
IQ	Intelligenzquotient
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
KW	Kleinwuchs
m	männlich/male
max	maximal
MJT	Monojodtyrosin
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Number (Anzahl)
mU/L	Milli Units/Liter
NW	Nebenwirkung
µg I/g C	µg Jod/ g Kreatinin
OD	Optische Dichte
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SD	Schilddrüse
Tbl.	Tabelle
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
Tg-Ak	Thyreoglobulin Antikörper
Tg	Thyreoglobulin
TGF-β	Transforming growth factor β
TPO-Ak	Thyroid Peroxidase Antikörper
TRH	Thyreotropin Realising Hormon
TSH	Thyroidea stimulierende Hormon
u.a.	unter anderem
UTS	Ulrich Turner Syndrom
UNICEF	The United Nations Children's Fund
w	weiblich
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

7.2. Literaturverzeichnis

1. **Hollowell JG**, Hannon WH. Teratogen update: iodine deficiency, a community teratogen. *Teratology (United States)* 1997; 55(6):389-405.
2. **Hetzel BS**. Part I. Understandig iodine deficiency. In: *The Story of Iodine Deficiency. An International Challenge in Nutrition*. Oxford University Press, New York 1989; 3-101.
3. **Schmitt I**. Schwachsinnig in Salzburg. In: *Zur Geschichte einer Aussonderung*, Salzburg 1985.
4. **Hetzel BS**. From Papua New Guinea to the United Nations: The prevention of mental defect due to iodine deficiency. *Aust J Public Health* 1995; 19: 231-234.
5. **McCarrison R**. Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit valleys. *Lancet* 1908; 2: 1275-1280.
6. **Kelly FC**, Snedden WW. Prevalence and geographical distribution of endemic goiter. In: *Endemic Goiter*. WHO, Geneva 1960: 27-233.
7. **Marine D**, Kimball OD. The prevention of simple goiter. *Am J Med Sci* 1922; 163: 634-639.
8. **Brown TR**, Bagchi N. The role of iodine in the development of autoimmune thyroiditis. *Int Rev Immunol* 1992; 9: 167-182.
9. **Boukris MA**, Koutras DA, Souvatzoglou A, Evangelopoulou A, Vrontakis M, Mouloupoulos SD. Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 57 (4): 859-862.
10. **McConahey WM**, Keating FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto´s thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962; 22: 542-544.
11. **Oechslin E**, Hedinger C. Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto und endemische Struma. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115: 1182-1191.
12. **Weetman AP**, McGregor AM, Campbell H. Iodine enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983; 103: 210-215.

- 13. Sundick RS**, Bagchi N, Brown TR. The role of iodine in thyroid autoimmunity: from chickens to humans: a review. *Autoimmunity* 1992; 12: 61-68.
- 14. Weaver DK**, Batsakis JG, Nishiyama RH. Relationship of iodine to lymphocytic goiters. *Arch Surg.* 1969; 98: 183-186.
- 15. Koutras DA**, Karaiskos KS, Evangelopoulos K. Iodine deficiency, iodine excess, endemic goiter and autoimmunity. In: Drexhage HA, DeVijlder JJM, Wiersinga WM, eds: *The Thyroid Gland, Environment and Autoimmunity*, Excerpta Medica Amsterdam (1990): 211-212.
- 16. Li Y**, Teng W, Gao T. The higher prevalence of autoimmune thyroid disease in the rural community with high iodine intake after 3-year universal salt iodination in China. *Endocr J* 2000; 47 (Suppl): P-025.
- 17. Harach HR**, Escalante DA, onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 108: 55-60.
- 18. Harach HR**, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous regions of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocr* 1995; 43: 701.
- 19. Hetzel BS**, Maberly GF. Iodine. In: *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Vol. 2. C. Mertz, ed. Academic Press, New York 1986; 139-208.
- 20. Hedinger C**, Egloff B. Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse. In: Oberdisse K, Klein E, Reinwein D (Hrsg). *Die Krankheiten der Schilddrüse*. Thieme, Stuttgart 1980; 6.
- 21. De Nayer PH**, Cornette C, Vanderschueren M, Eggermont E, Devlieger H, Jaeken J, Beckers C. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 149.
- 22. Kahaly G**, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodine in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (12): 4049-4053.
- 23. Okamura K**, Sato K, Ikenone H. Thyroid functional disorders with thyroid autoantibody manifested after habitual ingestion of excess iodide. In: Nakataki S, Torrizuka K, eds. *The thyroid*. Amsterdam- New York- Oxford: Elsevier, 1988: 115-118.

- 24. Haddow JE**, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J M* 1999; 341: 549-555
- 25. Delange F**, Benker G, Caron PH. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136: 180-187
- 26. Gutekunst R**, Magiera U, Teichert HM. Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. *Med Klin* 1993; 88: 525-528.
- 27. Hetzel BS**. An overview of the prevention and control of iodine deficiency disorders. In: Dunn JT, Stanbury B (eds.): *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Elsevier, Amsterdam, 1987: 7-31
- 28. Arbeitskreis Jodmangel**: Fakten zur Jodversorgung in Deutschland, Groß-Gerau 1997.
- 29. Konno N**, Makita H, Yuri K, Iusuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 393-397.
- 30. Knudsen N**, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 361-367.
- 31.** Informationsmaterial des Arbeitskreis Jodmangel August 2000
- 32. Meng W**. Deutschland – ein Jodmangelgebiet. *Dtsch Ärztebl* 1994; 91: 1366-1370
- 33. Bauch KH**, Seitz W, Förster S, Keil U. Die interdisziplinäre Jodprophylaxe der ehemaligen DDR nach der deutschen Wiedervereinigung und der Stellenwert des jodierten Paket-Speisesalzes für die Verbesserung der alimentären Jodversorgung. *Z.gesamte Inn.Med*. 1991; 46: 615-620.
- 34. Stellmach H**, Bauch K, Lüdde H, Paetzel H. Untersuchungen zur Häufigkeit der juvenilen Struma und Güte der alimentären Jodversorgung im Erzgebirge 3 Jahre nach der Wiedervereinigung beider deutscher Staaten. In: Usadel K-H, Weinheimer B, Hrsg. *Schilddrüse* 1995. Berlin-New York: de Gruyter, 1996: 101-8.
- 35. Gruters A**, Liesenkotter KP, Willgerodt H. Persistence of differences in iodine status in newborns after the reunification of Berlin. *N Engl J Med* 1995; 333(21): 1429.

- 36. WHO, UNICEF, ICCIDD.** Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva, World Health Organization, 1994 (unpublished document WHO/NUT/94.6; available on request from Department of Nutrition for Health and Development World Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
- 37. Altland JK,** Brush BE. Goiter prevention in Michigan. Results of thirty years` voluntary use of iodized salt. *J Michigan State Med Soc* 1952; 51: 985-989.
- 38. Roti E,** Vagenakis AG. Effect of excess iodine; clinical aspects. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*, 7^{th(8th?)} ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; 316-327.
- 39. Braverman LE.** Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid* 1994; 4: 351-356.
- 40. Meyers B,** Gionet M, Abreau C et al. Iodine intake probably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis in elderly women. In: *Programm of the 33rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine.* 1986; 909
- 41. Hall R,** Turner-Warwick M, Doniach D. Autoantibodies in iodide goiter. *Clin Exp Immunol.* 1966; 1: 285-296.
- 42. Beierwaltes WH.** Iodine and lymphocytic thyroiditis. *Bull All India Med Sci.* 1969; 3: 145.
- 43. Hofstädter F,** Aigner F, Zechman W. Lymphozytenherde in normalen und pathologisch veränderten Schilddrüsen. *Wien Klein Wochenschr* 1978; 90: 258-262.
- 44. Li M,** Liu D, Qu C, Zhang P, Qian Q, Zhang C, Jia Q, Wang H, Eastman CJ et al. Endemic goitre in Central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1987; 1: 257-259.
- 45. Konno N,** Yuri K, Taguchi H. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 273.
- 46. Mizukami Y,** Michigishi T, Nonomura A. Iodine-induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 466-471.

- 47. Kalaly GJ**, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 290-297.
- 48. Tsatsoulis A**, Johnson EO, Andricula M, Kalogera C, Svarna E, Spyroy P. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid* 1999; 9: 279-283.
- 49. Laurberg P**, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-420.
- 50. Pedersen IB**, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Oversn L, Laurberg P. Large difference in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4462 – 4469.
- 51. Saller B**, Fink H, Mann K. Kinetics of acute and chronic iodine excess. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 106 (Suppl 3): S34-S38.
- 52. Seck T**, Scheidt NC, Ziegler R, Pfeilschifter J. Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 50- 80 jährigen. Eine epidemiologische Querschnittsstudie in einer südwestdeutschen Gemeinde. *Med Klin* 1997; 92: 642-646.
- 53. Stanbury JB**, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8: 83-100.
- 54. Bravermann LE**, Ingbar SH, Vagenakis AG . Enhanced susceptibility to iodine myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 515-521.
- 55. Koutras DA**. Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57 (6): 463-469.
- 56. Weigen JF**, Thomas SF. Reactions to intravenous organic iodine compounds and their immediate treatment. *Radiology* 71; 21.

- 57. Dunn JT.** What's happening to our iodine? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (10): 3398-3400.
- 58. Rendl J,** Bier D, Reiners C. Methods for measuring iodine in urine and serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (Suppl 4): S34-S41.
- 59. Wawschinek O,** Eber O, Petek W, Wakonig P, Gürakar A. Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode. *Ber.ÖKKC* 8 (1985) 13-15.
- 60. WHO, ICCIDD, UNICEF.** Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers, 2nd Edition 2001
- 61. Als C,** Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: A study with 3023 spots urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (4): 1367-1369.
- 62. Thomson CD,** Smith TE, Butler KA, Packer MA. An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10(4): 214-222.
- 63. Bourdoux P.** Evaluation of the iodine intake: problems of the iodine/creatinine ratio – Comparison with iodine excretion and daily fluctuations of iodine concentration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (Suppl 3) S17-S20.
- 64. Vought RI,** London WT, Lutwak L, Dublin TD. Reliability of estimates of serum inorganic iodine an daily fecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. *J Clin Endocrinol* 1963; 23: 1218 – 1228.
- 65. Bourdoux P,** Delange F, Filetti S, Thilly C, Ermans AM. Reliability of the iodine/creatinine ratio: a myth. In: Hall R, Kobberling J (eds) *Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess.* Sereno Symposia Raven Press 1985 , New York, Vol 22: 145-152.
- 66. Konno N,** Yuri K, Miura K, Kumagai M Murakami S. Clinical evaluation of the Iodine/Creatinine ratio of casual urine samples as an index of daily iodide excretion in a population study. *Endocrinol J* 1993; 40 (1): 163-169
- 67. Bürgi H,** Portmann L, Podoba J, Vertongen F, Srbecky M. Thyroid volumes and urinary iodine in Swiss school children 17 years after improved prophylaxis of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140: 104-106

- 68. Kabelitz M**, Liesenkötter KP, Stach B, Willgerodt H, Stäblein W, Singendonk W, Jäger-Roman E, Litzenbörger H, Ehnert B, Grüters A. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148: 301-307
- 69. Hampel R**, Gordalla A, Zollner H, Klinike D, Demuth M. Continuous rise of urinary iodine excretion and drop in thyroid gland size among adolescents in Mecklenburg-West-Pomerania from 1993 to 1997. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000; 108: 197-201.
- 70. Liesenkötter KP**, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (Suppl 4): 46-50.
- 71. Rendl J**, Juhran N, Reiners Chr. Thyroid volumes and urinary iodine in German school children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109: 8-12.
- 72. Willgerodt H**, Keller E, Peschke C, Stach B: The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105, Suppl 4: 38 – 42.
- 73. Bittermann H.** Jodversorgung deutscher Wehrpflichtiger im Alter von 17,5 bis 21 Jahren. Dissertation, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität Berlin. 1999.
- 74. Meng W**, Schindler A, Horack S, Lux E, Muche A. Urinary Iodine Excretion in Adolescents in Eastern Germany - a Prospective Study from 1989 to 1996. *Med Klin* 1998; 93: 347-351.
- 75. Milakovic M**, Berg G, Eggertsen R, Lindstedt G, Nystroem E. Screening for thyroid disease of 15-17 year old schoolchildren in an area with normal iodine intake. *J Int Med.* 2001; 250: 208-212.
- 76. Rink Th**, Schroth HJ, Holle LH, Garth H. Effects of iodine and thyroid hormones in inducing and treating Hashimoto's Thyroiditis. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 144-149.
- 77. Roth C**, Scortea M, Stubbe P, Ruschenburg M, Zappel H, Becker W, Lakomek M. Autoimmune thyroiditis in childhood--epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Supple (4): 66-69.

- 78. Mariotti S**, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 661-669.
- 79. Marwaha RK**, Tandon N, Karak AK, Gupta N, Verma K, Kochupillai N. Hashimoto`s thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (10): 3798-3802.
- 80. Klima G**, Langsteger W, Lind P, Költringer P, Wawschinek O, Wakonig P, Eber O. Sind Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse jodinduziert? *Acta med Austriaca* 1989; 16: 47
- 81. Meng W**, Schindler A, Spieker K, Krabbe S, Behnke N, Schulze W, Blumel C. Iodine therapy for iodine deficiency goiter and autoimmune thyroiditis. A prospective study. *Med Klin* 1999; 94 (11): 597-602.
- 82. Stover C**, Kahaly G. Jodid vs. Levothyroxin bei Jodmangelstruma – eine Doppelblindstudie. In: Röher HD, Weinheimer B. Hrsg. *Schilddrüse* 1991. Berlin-.New York: de Gruyter. 1992: 94-95.
- 83. Fragu P**, Schlumberger M, Tubiana M. Thyroid iodine content and serum thyroid hormone levels in autoimmune thyroiditis: effect of iodine supplementation. *J Nucl Med* 1985; 26: 133-139.
- 85. Fenzi GF**, Giani C, Ceccarelli P. Role of autoimmune, familial factors in goiter prevalence. Studies performed in a moderately endemic area. *J Clin Invest* 1986; 9: 1587-1591.
- 86. Schumm-Dräger PM**, Abasi C, Wenisch HJC. Iodine induced expression of immunoglobuline supergene family in normal human thyroid tissue. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: Suppl: 131.
- 87. Mooji P**, deWit HJ, Bloot AM. Iodine deficiency induces thyroid autoimmune reactivity in Wistar rats. *Endocrinol* 1993; 133: 1197.
- 88. Pickardt CR**, Wächter W, Gutekunst R. No signs of autoimmune reactions after a brisk increase of iodine supply in Tanzanian goiter population. *International Workshop on iodine and thyroid autoimmunity*. Holzhausen, 1988.
- 89. Zimmermann MB**, Moretti D, Chaouki N, Torresani T. Introduction of iodised salt to severely iodine-deficient children does not provoke thyroid autoimmunity: a one-year prospective trial in northern Morocco. *Thyroid* 2003; 13 (2): 199-203.

- 90. McGregor AM**, Weetman AP, Ratanachaiyavong S. Iodine: an influence on the development of autoimmune thyroid disease? In: Hall R, Köbberling J. (eds.). *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess*, Vol 22. New York: Raven, 1985: 209-216.
- 91. Pennington JA**. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc.*1990; 90: 1571-1581.
- 92. Bagchi N**, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985; 230(4723) 325-327.
- 93. Braverman LE**, Paul T, Reinhardt W, Appel MC, Allen EM. Effect of iodine intake and methimazole on lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1987; 281: 453-465.
- 94. Many MC**, Maniratunga S, Varis I, Dardenne M, Drexhage HA, Deneff JF. Two-step development of Hashimoto-like thyroiditis in genetically autoimmune prone non-obese diabetic mice: effects of iodine-induced cell necrosis. *J Endocrinol* 1995; 147: 311-320.
- 95. Sundick RS**, Herdegen DM, Brown TR, Bagchi N. The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. *Endocrinology* 1987; 120: 2078-2084.
- 96. Sridama V**, Pacini F, De Groot LJ. Decreased suppressor T-lymphocytes in autoimmune thyroid diseases detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 316-319.
- 97. Boyages SC**, Bloot AM, Maberly GF, Eastman CJ, Li M, Qian QD, Liu DR, van der Gaag RD, Drexhage HA. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 453-465.
- 98. Gaitan E**, Cooksey RC, Caitan D. Goiter and autoimmune thyroiditis in iodine sufficient areas. IN: Scherbaum WA, Bogner U, Weinheimer B., eds. *Autoimmune thyroiditis*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1991: 175-181.
- 99. Okayasu I**, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 1994; 101: 698-702.
- 100. Weetmann AP**. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 307-323.

101. Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba PC. Alimentaerer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch med Wschr 1975; 100: 1937-1945.

102. Meng W, Schindler A, Bednar J, Krabbe S, Tuschy U, Ermisch U. Die alimentäre Jodversorgung der Bevölkerung in den neuen Bundesländern nach dem Erliegen der allgemeinen Strumaprophylaxe. Akt. Ernähr.-Med.1994; 19: 18-24.

103. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization, 1996 (unpublished document WHO/NUT/96.13; available on request from Department of Nutrition for Health and Development World Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland)

104. Loviselli A, Velluzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F. The Sardinian autoimmunity study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. Thyroid 2001; 11: 849-857.

7.3. Tabellen

7.3.1 Ergebnisse für Jod $\mu\text{g/g}$ Kreatinin

Tab. A1: Gruppe 1 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod $<300\mu\text{g/g}$ K	Jod $>300\mu\text{g/g}$ K	Total
Negativ (<100)	30 (96,8%)	20 (100,0%)	50 (98,0%)
Positiv (>100)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Total	31 (100%)	20(100%)	51 (100%)

Chi2= 0,6581 p=0,417

Tab. A2: Gruppe 1 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod $<300\mu\text{g/g}$ K	Jod $>300\mu\text{g/g}$ K	Total
Negativ (<100)	11 (100%)	6 (100,0%)	17 (100,0%)
Total	11 (100%)	6 (100,0%)	17 (100,0%)

Keine anti-TPO-AK Positiven, somit auch keine Assoziation

Tab. A3: Gruppe 2 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod $<300\mu\text{g/g}$ K	Jod $>300\mu\text{g/g}$ K	Total
Negativ (<100)	44 (100%)	9 (100,0%)	53 (100,0%)
Total	44 (100%)	9 (100,0%)	53 (100,0%)

Keine anti-TPO-AK Positiven, keine Assoziation

Tab. A4: Gruppe 2 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod $<300\mu\text{g/g}$ K	Jod $>300\mu\text{g/g}$ K	Total
Negativ (<100)	29 (96,7%)	2 (100,0%)	31 (96,9%)
Positiv (>100)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
Total	30 (100%)	2 (100%)	32 (100%)

Chi2=0,0688 p=0,793

Tab. A5: Gruppe 3 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod <300µg/g K	Jod >300µg/g K	Total
Negativ (<100)	47 (97,9%)	5 (100,0%)	52 (98,1%)
Positiv (>100)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Total	48 (100%)	5 (100%)	53 (100%)

Chi2=0,1062 p=0,745

Tab. A6: Gruppe 3 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod <300µg/g K	Jod >300µg/g K	Total
Negativ (<100)	22 (95,7%)	3 (75,0%)	25 (92,6%)
Positiv (>100)	1 (4,4%)	1 (25,0%)	2 (7,4%)
Total	23 (100%)	4 (100%)	27 (100%)

Chi2= 2,1189 p=0,145

Tab. A7: Gruppe 4 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod <300µg/g K	Jod >300µg/g K	Total
Negativ (<100)	29 (96,7%)	1 (100,0%)	30 (96,8%)
Positiv (>100)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
Total	30 (100%)	1 (100%)	31 (100%)

Chi2=0,0344 p=0,853

Tab. A8: Gruppe 4 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod <300µg/g K	Jod >300µg/g K	Total
Negativ (<100)	32 (94,1%)	1 (25,0%)	33 (86,8%)
Positiv (>100)	2 (5,9%)	3 (75,0%)	5 (13,2%)
Total	34 (100%)	4 (100%)	38 (100%)

Chi2=14,9629 p<0,0005

7.3.2 Ergebnisse für Jod $\mu\text{g}/\text{dl}$

Tab. A9: Gruppe 1 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod $<30\mu\text{g}/\text{dl}$	Jod $>30\mu\text{g}/\text{dl}$	Total
Negativ (<100)	40 (97,6%)	10 (100,0%)	50 (98,0%)
Positiv (>100)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Total	41 (100%)	10(100%)	51 (100%)

Chi2= 0,2488 pr=0,618

Tab. A10: Gruppe 1 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod $<30\mu\text{g}/\text{dl}$	Jod $>30\mu\text{g}/\text{dl}$	Total
Negativ (<100)	17 (100%)	0(0,0%)	17 (100,0%)
Total	17 (100%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)

Keine anti-TPO-AK Positiven, somit keine Assoziation

Tab. A11: Gruppe 2 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod $<30,0\mu\text{g}/\text{g K}$	Jod $>30,0\mu\text{g}/\text{g K}$	Total
Negativ (<100)	45 (100%)	8 (100,0%)	53 (100,0%)
Total	45 (100%)	8 (100,0%)	53 (100,0%)

Keine anti-TPO-AK Positiven, somit keine Assoziation

Tab. A12: Gruppe 2 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod $<30\mu\text{g}/\text{dl}$	Jod $>30\mu\text{g}/\text{dl}$	Total
Negativ (<100)	24 (96,0%)	7 (100,0%)	31 (96,9%)
Positiv (>100)	1 (34,0%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)
Total	25 (100%)	7 (100%)	32 (100%)

Chi2=0,2890 pr=0,591

Tab. A13: Gruppe 3 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod <30µg/dl	Jod >30µg/dl	Total
Negativ (<100)	38 (97,4%)	14 (100,0%)	52 (98,1%)
Positiv (>100)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Total	39 (100%)	14 (100%)	53 (100%)

Chi2=0,3659 pr=0,545

Tab. A14: Gruppe 3 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod <30µg/dl	Jod >30µg/dl	Total
Negativ (<100)	19 (90,5%)	6 (100,0%)	25 (92,6%)
Positiv (>100)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)
Total	21 (100%)	6 (100%)	27 (100%)

Chi2= 0,6171 pr=0,432

Tab. A15: Gruppe 4 männlich

Anti-TPO-Ak	Jod <30µg/dl	Jod >30µg/dl	Total
Negativ (<100)	25 (96,2%)	5 (100,0%)	30 (96,8%)
Positiv (>100)	1 (3,9%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
Total	26 (100%)	5 (100%)	31 (100%)

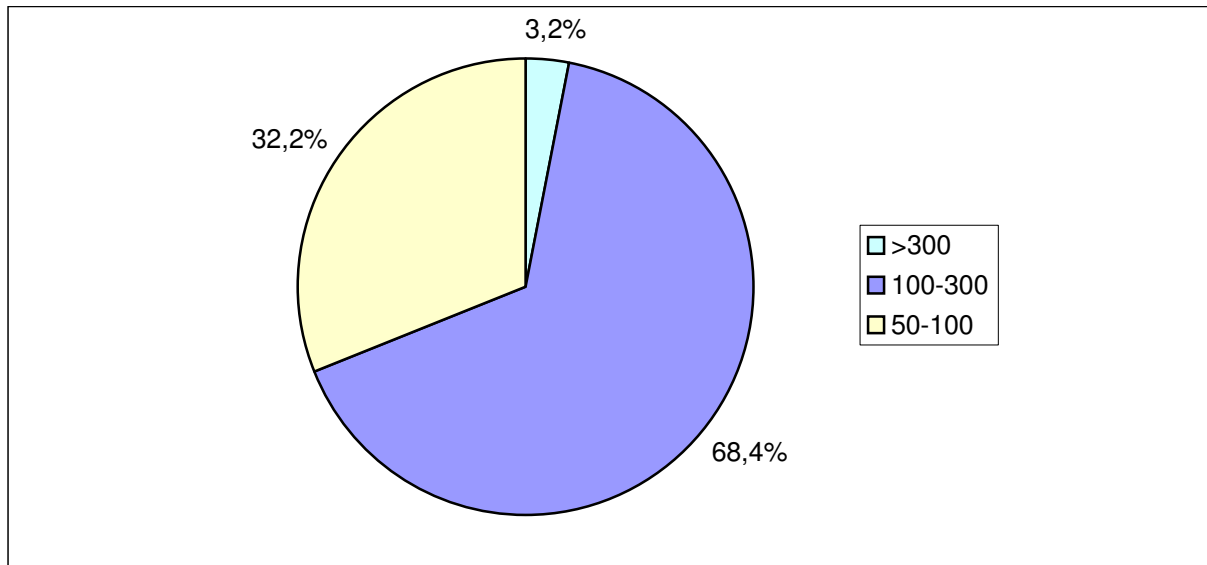
Chi2=0,1987 pr=0,656

Tab. A16: Gruppe 4 weiblich

Anti-TPO-Ak	Jod <30µg/dl	Jod >30µg/dl	Total
Negativ (<100)	27 (90,0%)	6 (75,0%)	33 (86,8%)
Positiv (>100)	3 (10,0%)	2 (25,0%)	5 (13,2%)
Total	30 (100%)	8 (100%)	38 (100%)

Chi2=1,2436 pr=0,265

Graphik A1: Jodversorgung männlicher Studienteilnehmer Gruppe 4



Tab. A17: Classification of the degree of iodine deficiency in 302 children according to the urinary iodine concentration (modified from Bourdoux,1993)

Iodine deficiency	Iodine concentration	Frequency	Iodine concentration	Frequency
Severe	< 2µg I/dl	4,3 % (n = 13)	< 25 µg I/g C	3,0% (n = 9)
			< 50 µg I/g C	0,7% (n = 2)
Moderate	< 5µg I/dl	5,6 % (n = 17)	< 100 µg I/g C	9,9% (n = 30)
Mild	< 10µg I/dl	11,3 % (n = 34)		

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Josef Böhles danke ich herzlich für die Überlassung des Themas. Seine Bereitschaft zu konstruktiver Diskussion und Lösung schwieriger Fragen waren eine große Hilfe.

Bei Herrn Dr. med. Thomas Beeg bedanke ich mich vielmals für seine Hilfsbereitschaft, sachliche Beratung und ausgezeichnete Betreuung während der Rekrutierungsphase der Studie.

Dem Team des Stoffwechsellabors um Herrn Dr. Adrian Sewell gilt mein Dank für die mühseligen Bestimmungen der Jodkonzentrationen im Urin unserer Probanden.

Den medizinisch- technischen Assistenten des Hormonlabors danke ich für die aufwendigen TPO-Ak Bestimmungen.

Meinen Eltern danke ich für ihre Hilfe während meines Studiums und darüber hinaus. Sie waren mir immer eine Stütze und ermöglichten meine Auslandseinsätze in Afrika, die dazu beigetragen haben, nichts als selbstverständlich hinzunehmen und den Blick für das Wesentliche nicht zu verlieren.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen zum möglichen Einfluss der nutritiven Jodzufuhr
auf die Entstehung einer Thyreoiditis vom Typ Hashimoto

im Zentrum der Pädiatrie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H.-J. Böhles mit Unterstützung von Herrn Dr. Thomas Beeg ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher weder an einer in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hannover, 28.08.2006

