

Aus der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock,  
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Rainer Hampel

**Untersuchung zum Jodversorgungsstatus  
von Schwangeren im Großraum Rostock**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Olaf Niederstraßer

Rostock, 30.09.2011

## INHALT

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Volker Briese  
Universitätsfrauenklinik Rostock
  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Rainer Hampel  
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Klinik  
und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock
  
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Axel Kramer  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin Greifswald

Arbeit eingereicht am 14.11.2011

Arbeit verteidigt am 26.06.2012

# INHALT

## **1. Einleitung**

1.1	Allgemeines	1
1.2	Jodstoffwechsel	1
1.3	Jodquellen	5
1.3.1	Jodiertes Speisesalz	8
1.3.2	Sonstige Jodquellen	9
1.4	Jodbedarf	10
1.5	Jodüberschuss	13
1.6	Erkrankungen durch Jodmangel	15
1.7	Aktueller Stand der Jodversorgung in Deutschland	21

## **2. Material und Methodik**

2.1	Probandenauswahl	25
2.2	Labormethoden	26
2.2.1	Bestimmung von Jodid im Urin	26
2.2.2	Bestimmung von Nitrat im Urin	28
2.2.3	Bestimmung von Thiocyanat im Serum	28
2.3	Statistische Methoden	29

## **3. Ergebnisse**

3.1	Ergebnisse der Jodidurie bei schwangeren Frauen	30
3.2	Analyse der Subgruppen	34
3.2.1	Beeinflussung der Jodidurie durch die Einnahme eines Jodidpräparates	34
3.2.2	Beeinflussung der Jodidurie durch Verwendung von Jodsalz im Haushalt	36
3.2.3	Zusammenhang zwischen Jodidurie und Schilddrüsenvolumen	36
3.2.4	Altersspezifische Jodidurie	37

# INHALT

3.2	Einfluss des Nikotinkonsums	
3.2.6	Zusammenhang zwischen Jodidurie und Frühgeburten	37
3.3.1	Nitratausscheidung	38
3.3.2	Einfluss der Nitratkonzentration auf das Schilddrüsenvolumen	38
3.3.3	Beeinflussung des Jodidhaushalts durch die Nitratkonzentration	38
3.3.4	Abhängigkeit der Nitratausscheidung vom Alter	38
3.3.5	Einfluss des Nikotinkonsums auf die Nitratausscheidung	39
3.3.6	Zusammenhang zwischen Nitratkonzentration im Urin und Frühgeburten	39
3.4.1	Thiocyanatkonzentration	39
3.4.2	Zusammenhang zwischen Thiocyanatkonzentration und Schilddrüsenvolumen	40
3.4.3	Abhängigkeit der Thiocyanatkonzentration vom Alter	40
3.4.4	Einfluss des Nikotinkonsums auf die Thiocyanatkonzentration	40
3.4.5	Zusammenhang zwischen Thiocyanatkonzentration und Frühgeburten	41
3.4.6	Einfluss der Thiocyanatkonzentration auf die Jodidurie	41
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1	Diskussion der Ergebnisse der Jodidurie bei schwangeren Frauen	42
4.2	Diskussion der Subgruppenanalysen der Jodidurie	46
4.3	Einfluss von Nitrat als strumigene Noxe	47
4.4	Einfluss von Thiocyanat als strumigene Noxe	49
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	51
<b>6.</b>	<b>Thesen zur Inauguraldissertation</b>	55
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	58

## 1.1 Allgemeines

Jod ist ein essentielles Spurenelement, was dem Organismus täglich in ausreichender Menge mit der Nahrung zugeführt werden muss. Es ist notwendig für die Bildung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin. Diese Hormone regulieren unter anderem den Stoffwechsel des Organismus und das Wachstums. Eine optimale Jodversorgung ist für die fetale und kindliche Gehirnentwicklung unabdingbar. Die maternale Hypothyroxinämie kann bereits zu Lernbehinderungen führen [117].

Eine unzureichende Jodzufuhr über einen längeren Zeitraum führt Anfangs zu einer Schilddrüsenvergrößerung und im Verlauf zu Jodmangelkrankungen [82].

Deutschland zählt zu den Jodmangelgebieten. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Zum Einen ist Jod wasserlöslich, es wird kontinuierlich mit dem Regen oder durch Bewässerung aus den Böden und Gesteinen gewaschen und über die Flüsse in die Meere gespült. Zum Anderen trugen die geophysikalischen Veränderungen zum Ende der letzten Eiszeit vor ca. 10000 Jahren dazu bei, dass Jod mit dem Schmelzwasser der tauenden Gletschermassen aus den Böden ausgewaschen wurde und über die Flüsse in die Meere gelang.

Entsprechend reicht der Jodgehalt von heimischen Agrarprodukten und des Trinkwassers nicht aus, um eine ausreichende Jodzufuhr mit der Nahrung sicherzustellen [7].

## 1.2 Jodstoffwechsel

Jod liegt in der Nahrung vorwiegend als anorganisches Jodid vor und wird so hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Die Konzentration des anorganischen Jodids im Blut ist sehr gering (6-47 nmol/l), weshalb die Bestimmung methodisch sehr aufwändig ist. Der größte Bestandteil des Jods im Blut liegt organisch in Form der Schilddrüsenhormone vor. In der Schilddrüse wird etwa 75 % des gesamten Körperjods (79-158 nmol/l) gespeichert. Die Jodausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin, sowie in geringeren Anteilen auch mit dem Schweiß und den Faeces (10 - 30 %) [103].

Die wichtigsten jodhaltigen Verbindungen im menschlichen Körper sind die Schilddrüsenhormone Tri- und Tetrajodthyronin, deren Grundbausteine aus Jodid und Tyrosin bestehen. Täglich werden 80-120 µg Thyroxin (T4), 5-10 µg Trijodthyronin (T3) und 1 µg 3,3',5'-Trijodthyronin (rT3) von einer gesunden Schilddrüse bei ausreichender Jodversorgung produziert. Das aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierte Jod wird über einen in der basolateralen Thyreozytenmembran liegenden Natrium-Jod-Symporter, der unter der

stimulatorischen Kontrolle des TSH-Rezeptors gegen einen Gradienten Jodid aus dem Serum in die Thyreozyten zusammen mit 2 Natriumionen transportiert. Betrieben wird dieser nicht elektroneutrale aktive Symporter durch den Natriumgradienten, der durch die ebenfalls in der basolateralen Zellmembran lokalisierten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase mittels cytosolischem ATP betrieben wird. Anionen wie Cyanat, Thiocyanat und Nitrat werden ebenfalls über den Natrium-Jod-Symporter in die Schilddrüse transportiert. Durch den in der apikalen Zellmembran lokalisierten Ionenkanal Pendrin wird Jodid von den Thyreozyten weiter in den kolloidalen Raum transportiert [103].

Thyreoglobulin ist ein Schlüsselenzym in der Schilddrüsenhormonbiosynthese und wird von den Thyreozyten synthetisiert und in das Follikellumen sezerniert [68].

Die an den Mikrovilli der Epithelzellen befindliche Schilddrüsenperoxidase (TPO) ist beteiligt an der Jodierung der Thyrosinreste am Globulin und an der Kopplung zu Tri- oder Tetrajodthyronin. Es entstehen auf diese Weise die in der Peptidkette des Thyreoglobulin (TG) gebundenen Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Bei Bedarf gelangen die präformierten Schilddrüsenhormone T3 und T4 mit Hilfe des Transportsystems Megalin per Endo- oder Transzytose von Thyreoglobulin in den Blutkreislauf. Der Vorrat an präformierten Schilddrüsenhormonen reicht für ca. 2-3 Monate [68].

Die Biosynthese von T3 und T4 wird durch das Hypophysenhormon Thyreotropin (TSH) reguliert. Die Ausschüttung von Thyreotropin wird durch das hypothalamisch gebildete Thyrotropin releasing-Hormon (TRH) und durch die Schilddrüsenhormone selbst, die als inhibiting-Hormone wirken (negativer feed back), beeinflusst. Die bedarfsgerechte Bereitstellung der Schilddrüsenhormone wird über diesen Regelkreis kontrolliert [138].

Zusätzlich wird die Synthese und Ausschüttung der Schilddrüsenhormone durch die Jodkonzentration im Plasma reguliert (Autoregulation der Schilddrüse). Ein Absinken der Jodkonzentration im Blut führt unabhängig von TSH zu einer vermehrten Jodaufnahme und Stimulation der Hormonbildung. Bei hohen Jodkonzentrationen („Plummerung“, Joddosis 5-10 mg) wird die Synthese von T3 und T4 blockiert (Wolff-Chaikoff-Effekt) sowie die Freisetzung aus Thyreoglobulin und zum Teil auch die Wirkung an den Zielzellen gehemmt. Nach etwa zwei Wochen adaptiert sich der Organismus an hohe Jodkonzentrationen, so dass die hemmende Wirkung auf die Hormonsynthese aufgehoben wird [123]. Die Schilddrüsenhormone im Blut werden aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit fast ausschließlich an Plasmaproteine gebunden.

Hauptsächlich erfolgt dies an das Thyroxin-bindende Globulin (TBG) sowie an Albumin, Thyroxin- bindendes Präalbumin (TBPA) und Transthyretin (TTR). Durch die Bindung an den Plasmaproteinen ergibt sich eine Halbwertszeit von ca. 1 Tag für T3 und von ca. 7 Tagen für T4. Unter anderem ist während der Schwangerschaft die Bildung von TBG und daraus resultierend die Bindung von T3 und T4 gesteigert [138]. Thyroxin (T4) liegt beim Menschen im Blut bei etwa 0,03 % und Trijodthyronin (T3) zu etwa 0,3 % in ungebundener Form vor. Die Schilddrüsenhormone können nur in dieser ungebundenen Form in die Zielzellen permieren, am Kernrezeptor binden und so ihre biologische Wirkung entfalten. Die Trägerproteine dienen als Reservoir und gewährleisten die kontinuierliche Hormonzufuhr an den Zielzellen auch bei Hormonschwankungen. Dies ist durch eine leicht reversible Bindung am Trägerprotein möglich [68].

Aufgrund von Krankheiten, Medikamenten oder anderen Umständen kann der Transportproteingehalt, hauptsächlich des TBGs, verändert werden und hieraus resultierend die Transportkapazität für die Schilddrüsenhormone (Tab.1). Bei hohem TGB-Spiegel ist der Gesamt-T4-Wert bzw. T3-Wert erhöht und umgekehrt. Der freie Hormonanteil bleibt weitgehend konstant [68].

Tab. 1 Einflüsse auf den Trägerproteingehalt für Schilddrüsenhormone [68]

Erhöhung	Erniedrigung
€ Östrogenpräparate	€ Chronischer Eiweißverluste (renal, Malabsorption, Maldigestion)
€ Schwangerschaft	€ Malnutrition
€ Akute und chronische Hepatitis	€ Proteinsynthesestörungen (dekompensierte Leberzirrhose)
€ Kompensierte Leberzirrhose	€ Chronisch-katabole Zustände
€ Opiate	€ Testosteron, Anabolika, Glukokortikoide in hoher Dosis
€ Akute hepatische Porphyrie	€ Genetisch bedingter TBG-Mangel
€ Genetisch bedingte TBG-Vermehrung	

Die Konversion von T4 zu T3 erfolgt extrathyreoidal durch die enzymatische reduktive Monodeiodierung von T4 in Position 5' des phenolischen Rings unter Bildung des biologisch aktiven T3. Über diesen Weg werden in etwa 80 % des im Serum zirkulierenden T3 gewonnen. Hierdurch erfolgt die „Feinregulation“ des Schilddrüsenhormonbedarfs, womit ein passagerer Jodmangel mit konsekutiv verminderter

Schilddrüsenhormonsynthese eine gewisse Zeit kompensiert werden kann. Die biologische Aktivität von T<sub>3</sub> liegt etwa 2-4-fach über die von T<sub>4</sub>. Die Umwandlung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> erfolgt durch Monojoddejodasen. Das wichtigste Enzym für die periphere Umwandlung ist die Typ I 5'-Dejodase (DIO I), welche zur Gruppe der Selenocystein-haltigen Enzyme gehört. Der Hauptanteil des im Serum zirkulierenden T<sub>3</sub> wird durch die DIO I gebildet. Die Exprimierung und Regulation ist gewebespezifisch und entwicklungsabhängig. Vor allem in der Schilddrüse, Leber, Niere und in der Hypophyse ist DIO I zu finden. Die Aktivität wird durch die Schilddrüsenhormone selbst induziert. Gehemmt wird sie durch fehlende Kohlenhydratzufuhr, proinflammatorische Zytokine, einige Pharmaka und verschiedene Nahrungsinhaltsstoffe [103].

Für die lokale T<sub>3</sub>-Produktion aus T<sub>4</sub> ist in entsprechenden Zellen wie den Astrozyten, der hypothyreoten Adenohypophyse, hypothyreoten Schilddrüse, Muskeln und anderen Organen die Typ II 5'-Dejodase (DIO II) hauptsächlich verantwortlich. Beeinflusst wird sie durch pharmakologische und physiologische Agenzien [103].

Das wichtigste Enzym zur Inaktivierung der Schilddrüsenhormone ist die Typ III 5'-Dejodase (DIO3) durch 5-Dejodierung am Tyrosylring. Durch sie kann Thyroxin zu reservem T<sub>3</sub> (3,3',5'-Trijodthyronin) abgebaut werden, welches biologisch inaktiv ist und nicht am T<sub>3</sub>-Rezeptor bindet. Regulatorische Einflüsse während der Embryonalentwicklung sowie der neuroglialen Migration in der ZNS-Entwicklung werden angenommen. Des Weiteren wirkt sie kompetitiv inhibitorisch auf die DIO I. Die DIO III wird vor allem dort gefunden, wo die Zellen nicht auf Schilddrüsenhormone ansprechen. Sie dient den Zellen und Organen als Schutz vor zu hoher T<sub>3</sub>-Expression. Die DIO III wird vor allem in Neuronen, Haut, Plazenta, einigen anderen Organen und in vielen Geweben während der Embryonalentwicklung nachgewiesen. Zu einer erneuten Expression in Leber, Herz, Schilddrüse und anderen Organen kann es unter pathophysiologischen Bedingungen kommen [103]. Der Organismus ist bei schwerer Allgemeinerkrankung in der Lage, die Konversion von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> zu reduzieren und die Monodejodierung zum stoffwechsellinaktiven rT<sub>3</sub> unbeeinflusst zu lassen oder zu steigern. Anzunehmen ist, dass hierdurch der Gesamtenergieverbrauch gedrosselt wird, um Krisensituationen besser überwinden zu können. In der Intensivmedizin korreliert die Schwere des Zustandes invers mit dem T<sub>3</sub>-, später auch mit dem T<sub>4</sub>-Spiegel. Ein zusätzliches Absinken des TSH deutet auf eine sehr schlechte Prognose hin. Die komplexen Stoffwechselregulationsvorgänge werden unter dem Begriff „low-T<sub>3</sub>-Syndrom“ ((Non thyroidal illness (NTI), euthyreoid-sick-Syndrom (ESS)) zusammengefasst [103].

Durch Dejodierung erfolgt vorwiegend der Abbau von T3 und T4. Über metabolisch inaktive Zwischenstufen (Monojod- und Dijodthyronine) entstehen jodfreie Reste und Jodid. Das frei gewordene Jodid wird zum größten Teil dem Jodidpool wieder zugeführt und steht damit der Hormonsynthese erneut zur Verfügung [123].

Die Schilddrüsenhormone wirken auf den Kohlenhydratstoffwechsel (Stimulation der Gluconeogenese und Glykogenolyse), Eiweißstoffwechsel (anabol), Fettstoffwechsel (Steigerung der Fettmobilisierung, Abbau von Speicherfetten) und Knochenstoffwechsel (Erhöhung des Knochenumsatzes, Reifung des Skelettsystems). Eine Schlüsselrolle liegt bei der Hormonsynthese im Bereich der Wachstums- und Differenzierungsvorgänge vor. So auch bei der normalen Reifung des Gehirns (Förderung der Dendritenbildung). Kardiovaskulär induzieren sie eine Verstärkung der Wirkung der Katecholaminen auf Rezeptorebene (Beta-Rezeptoren). Es resultiert die Steigerung der Kontraktilität des Myokards, was eine Erhöhung des Schlagvolumens sowie der Schlagfrequenz und konsekutiv eine höhere Blutdruckamplitude zur Folge hat. Durch Erhöhung des Stoffwechsels kommt es zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs [145]. Des Weiteren wird durch den erhöhten Umsatz Energie in Form von Wärme frei, was somit im Wesentlichen zur Thermogenese beiträgt [103].

### 1.3 Jodquellen

Durch die Nahrung und in geringen Mengen auch über das Trinkwasser [5] erfolgt die Zufuhr von Jod. Dabei besitzen einzelne Lebensmittel einen sehr unterschiedlichen Jodgehalt. Den größten natürlichen Jodgehalt besitzen Seefische und Meeresfrüchte. Dieser variiert je nach Fanggebiet und Fischart [Tab. 2]. Die Haut vom Seefisch ist besonders jodhaltig [85]. Einen weiteren Einfluss hat die zusätzliche Zuführung von Jodsalz bei der Zubereitung und die Zubereitungsform (kochen, braten, räuchern, marinieren, etc.).

Der natürliche Jodgehalt heimischer Nahrungsmittel ist gering [Tab. 2]. In Anbetracht der deutschen Ernährungskultur ist somit die natürliche Aufnahme von Jod nur unzureichend.

Eine nennenswerte Zufuhr von Jod über das Trinkwasser ist in Deutschland ebenfalls nicht möglich. Denn der mediane Jodgehalt liegt nur bei 2,6 µg pro Liter Trinkwasser [107].

Mineralwässer weisen je nach geologischer Herkunft unterschiedlich hohe Jodwerte auf. Entspringen die Quellen aus tieferen Erdschichten mit Sandstein, wo jodhaltiges Meeressediment vor Millionen von Jahren sich ablagerte, ist der Jodanteil höher.

Der mediane Jodgehalt liegt bei  $6,0 \mu\text{g} / \text{l}$  [157]. Eine Deklaration des Jodgehalts ist oft nicht zu finden, so dass eine gezielte Auswahl nur schwer möglich ist. Des Weiteren ist Mineralwasser im Verhältnis zum Trinkwasser um ein vielfaches teurer, so dass Haushalte mit einem geringen Einkommen nicht in der Lage sind, dies gezielt zu nutzen.

Frucht- und Gemüsesäfte mit einem Jodgehalt von  $2,92 \mu\text{g} / \text{l}$ , Limonaden mit einem Jodgehalt von  $0,5 \mu\text{g} / \text{l}$  und Biere mit einem Gehalt  $2,91 \mu\text{g} \text{I} / \text{l}$  können als Jodlieferanten ebenfalls vernachlässigt werden [79].

Tab. 2 Jodgehalt von Lebensmitteln in  $\mu\text{g}/100\text{g}$  Frischgewicht [43]

<b>Seefische/ Meerestiere</b>	<b>Jodgehalt (<math>\mu\text{g}/100\text{g}</math>)</b>
Schellfisch	243
Seelachs	200
Kabeljau	170
Thunfisch in Öl (Konserve)	149
Garnelen	130
Miesmuscheln	130
Rotbarsch	99
Bismarckhering	91
Makrele	49
<b>Süßwasserfisch</b>	
Karpfen	1,7
Barsch	4,0
Forelle	3,2
<b>Fleisch</b>	
Rind	3
Schwein	3
<b>Getreide</b>	
Weizenbrot	6
Roggenbrot	9
Reis	2
<b>Gemüse</b>	
Spinat	20
Kartoffeln	4
Gurke	3
<b>Obst</b>	
Apfel	2
Birne	1
Kirsche	0,3
<b>Molkereiprodukte</b>	
Vollmilch (Poolmilch)	17
Edamerkäse	3,5
<b>sonstige Lebensmittel</b>	
Hühnerei	9,8
Schokolade	0,2-3

Der Jodgehalt von Lebensmittel tierischen Ursprungs wie Fleisch, Eier, Milch und Milchprodukte kann durch Jodierung des Tierfutters angehoben werden.

So konnte bei Legehühnern unter der Verwendung von 5,0 mg Jod in Form von  $\text{KIO}_3$  im Futter der Jodgehalt des Gesamteis nach vier Wochen auf bis zu  $51 \mu\text{g} / \text{Ei}$  gesteigert werden. In der Kontrollgruppe ohne Jodzugabe betrug der Jodgehalt nur  $7 \mu\text{g} / \text{Ei}$ . Ebenfalls stieg durch die Jodzufuhr der Jodgehalt im Hühnerfleisch auf bis zu  $47 \mu\text{g} / \text{kg}$ , in der Kontrollgruppe waren es lediglich  $20 \mu\text{g} / \text{kg}$  durchschnittlich [90]. Durch die Anreicherung des Futters mit  $20 \text{ mg Jod} / \text{kg}$ , wurden sogar Jodwerte von bis zu  $700 \mu\text{g} / 100 \text{ g Ei}$  erzielt [132]. Damit würde bereits ein Ei die als unbedenklich eingestufte Jodzufuhr von  $< 500 \mu\text{g} / \text{Tag}$  überschreiten [31].

Die Anreicherung des Futters für Forellen mit  $16 \text{ mg Jod} / \text{kg}$  über 24 Wochen ergab den Anstieg des Jodgehalts des Fischfilets auf mehr als das Doppelte [94].

Durch die Gabe von Ethylendiamindihydrojodid bei Milchkühen erhöhte sich bereits nach vier Wochen der Jodgehalt verschiedener Muskeln von durchschnittlich  $91$  auf  $406 \mu\text{g} / \text{kg}$  [48].

Der Milchjodgehalt bei Kühen kann durch Zufuhr von Kaliumjodat mit dem Futter deutlich gesteigert werden. So wurden Werte von  $174 \mu\text{g} / \text{l}$ ,  $419 \mu\text{g} / \text{l}$  bzw.  $473 \mu\text{g} / \text{l}$  Milch bei Zugabe von  $20$ ,  $60$  und  $150 \text{ mg KIO}_3 / \text{Tag}$  nachgewiesen [90].

Der Hauptgrund für die erhebliche Anreicherung für Jod in Milch und in Eiern liegt im Natrium-Jodid-Symporter (NIS). Dieser für den Transport von Jodid vom Blut ins Gewebe zuständig Symporter, wird nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in den Milchdüse und bei eierlegenden Tieren im Ovar expremiert. Damit wird die ausreichende Jodversorgung des Jungtiers gewährleistet [38].

Des Weiteren wird der Milchjodgehalt durch die Verwendung von jodhaltigen Desinfektionsmitteln (Jodophore) im Rahmen der Milchproduktion beeinflusst. Jodidwerte von bis zu mehreren Milligramm können pro Liter Milch dabei erreicht werden. In Molkereien weist die Rohmilch jedoch nur einen Jodidgehalt von  $178 \mu\text{g}$  pro Liter auf, da nicht alle Milchproduzenten jodhaltige Desinfektionsmittel benutzen [11, 86].

In neueren Untersuchungen wurde in Milch für den Endverbraucher ein medianer Jodgehalt von  $117 \mu\text{g} / \text{l}$  sowie  $98 \mu\text{g} / \text{l}$  nachgewiesen [38, 79].

In der Futtermittelverordnung von 1997 wurde bereits die Höchstmenge Jod auf  $10 \text{ mg} / \text{kg}$  Futter für alle Tierarten (Pferd  $4 \text{ mg Jod} / \text{kg}$  Futter) herabgesetzt [22]. Im Jahre 2005

erfolgte die bereits seit einigen Jahren empfohlene Absenkung der zulässigen Höchstmenge auf 5 mg Jod/ kg Futter für Milchkühe und Legehennen durch die EU, da die überhöhte Jodaufnahme der Bevölkerung als indirekte Folge der zu starken Jodanreicherung möglich ist [51, 53, 139]. In Deutschland beträgt der Jodgehalt von Futtermittel für Milchkühe durchschnittlich 0,5 mg / kg, was unter der Versorgungsempfehlung für Milchkühe liegt. Für das einheimische Futtermittel gilt dies insbesondere. Somit sollte eine gezielte Zufuhr über das Futter weiterhin erfolgen [63]. Milch und Milchprodukte stellen bei entsprechendem Verzehr mit 37 % die Hauptquelle der täglichen Jodzufuhr dar [46].

### 1.3.1 Jodiertes Speisesalz

Entsprechend den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) enthält das in Deutschland angebotene Jodsalz 32 mg Kaliumjodat pro Kilogramm NaCl, was 20 mg Jodid pro Kilogramm NaCl entspricht.

Der Anteil deutscher Haushalte die Jodsalz nutzen liegt bei 80-85%. Speisesalz ist die konstanteste Komponente mengenmäßig in unserer Nahrung [7]. Bei der Annahme der Verwendung von fünf Gramm jodiertem Speisesalz pro Tag würde die Jodzufuhr um 100 µg Jodid pro Tag liegen. Gesundheitlichen Risiken bei diesen Mengen sind nicht zu erwarten [44].

Ohne die Zugabe von Jod bei Lebensmitteln liegt die Jodaufnahme durch den geringen natürlichen Gehaltes an Jod nur bei etwa 60 µg pro Tag [82].

Hinzu kommt, dass bei der Zubereitung der Speisen ein gewisser Anteil des Jods (Sublimieren von Jodid beim Garen) verloren geht [12].

In Gastronomiebetrieben kommt jodiertes Speisesalz zu 70-80 % zur Anwendung. Im Bereich des Lebensmittelhandwerks liegt der Anteil bei 60 - 85 % und in der Lebensmittelindustrie bei bestimmten Produkten bei 50-60 % [8]. Wie sich die Verwendung von Jodsalz im Bereich des Lebensmittelhandwerks auswirkt, kann am Beispiel der Salami gezeigt werden. Durch die Verwendung von Jodsalz ist es möglich den Jodgehalt von 2,6 µg / 100g auf 60 µg / 100g Frischgewicht zu erhöhen [4].

Eine weitere Ausweitung der Verwendung von Jodsalz durch die Lebensmittelindustrie wäre wünschenswert, scheitert aber gegenwärtig an den unterschiedlichen Vorgaben bezüglich der Höchstmengen und der Verwendung unterschiedlicher Jodsalzverbindungen

in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten. Hieraus ergeben sich erhebliche Handelshemmnisse für Lebensmittelhersteller, die international ihre Produkte vertreiben, so dass größtenteils kein Jodsalz bei der Herstellung der Lebensmittel verwendet wird [44].

Unter der Annahme, dass Brot- und Backwaren konsequent mit Jodsalz hergestellt werden würden, wäre die Deckung des täglichen Jodbedarfs zu 30 – 40% möglich [112].

Im Speisesalz ist der Jodanteil so berechnet, dass eine Überdosierung nicht möglich ist. Dies gilt auch unter der Annahme, dass alle Lebensmittel mit Jodsalz statt mit unjodiertem Salz hergestellt werden [7, 23].

Die zusätzliche Verwendung von Jodsalz in der Lebensmittelherstellung kann einen erheblichen Beitrag zur Jodversorgung leisten.

### 1.3.2 Sonstige Jodquellen

Als weitere Jodquellen kommen insbesondere Nahrungsergänzungsmittel auf Basis von Algen/Seetang in Betracht. Diese enthalten erhebliche Mengen an Jod [Tab. 3].

Die gezielte Jodzufuhr, vor allem in der Schwangerschaft, kann über jodhaltige Tabletten gewährleistet werden. Diese können in der Apotheke als frei verkäufliches Arzneimittel erworben werden.

In den letzten Jahren konnte eine steigende Tendenz für den Verkauf von frei verkäufliche Arzneimittel sowie Nahrungsergänzungsmittel verzeichnet werden (Quelle: IMS OTC Report / Gesundheitsmittelstudie Off-Take 2003).

Tab. 3 Jodhaltige Nahrungsergänzungsmittel sowie rezeptfreie Arzneimittel

<b>Präparat</b>	<b>Jod pro Einzeldosis in µg</b>
Meeresalgen Kapseln	100
Neomed Algenkapseln	150
Centraum Caplette	100
Orthomol Immun Gran.	200
Alsikelp Meeresalgen Tabl.	150
Algasan V Tablette	50
Vitaverlan Tabletten	150
Folio-Tablette	200

Eine direkte Jodanreicherung von Lebensmitteln, wie sie von der EU-Kommission in Diskussion gebracht wird, kann aufgrund des allgemeinen unkontrollierten Konsums zu einer deutlich erhöhten Jodzufuhr führen. Die Gesundheitsgefährdung durch eine Jodüberdosierung wäre dann möglich [44].

Des Weiteren kann durch Antiseptika, Medikamente und Diagnostika eine nicht unerhebliche Menge Jod dem Organismus zugeführt werden. Hier sind vor allem die jodhaltigen Pharmaka (insbesondere Antiarrhythmika), Antiseptika und Röntgenkontrastmittel hervorzuheben [Tab. 4]. Einige Präparate enthalten Jodidmengen im Milligrammbereich.

Die Jodsubstitution für Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Bedarf (Schwangerschaft, Stillzeit, Pubertät) wird empfohlen. Aufgrund der Verbesserung der allgemeinen Jodversorgung wird die Substitution in einer Dosierung von 100 (–150)  $\mu\text{g}$  Jod pro Tag in Tablettenform für Schwangere und Stillende angeraten [32].

Tab. 4 Jodidgehalt ausgewählter Pharmaka

<b>Präparat</b>	<b>Jod pro Einzeldosis in <math>\mu\text{g}</math></b>
Ultravist 370 (Rö-Kontrastmittel)	370000 / ml
Amiodaron 200 mg	75 000 / Tabl.
Betaisadona-Lsg.	10000 / ml
Braunovidon Salbe	10000 / g

#### 1.4 Jodbedarf

Der individuelle Jodbedarf ist in erster Linie vom Lebensalter sowie der biologischen Situationen (Gravidität, Stillphase) abhängig. Umweltbelastungen und die Verzehrmenge von pflanzlichen Lebensmitteln die strumigene Substanzen enthalten, haben nur einen geringen Einfluss [69, 70, 77]. Der Jodbedarf eines Erwachsenen liegt bei mindestens 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht, auch als „Lowest Threshold Intake (LTI)“ bezeichnet, unter der Voraussetzung, dass eine ausreichende Jodakkumulation in der Schilddrüse gegeben ist [39, 99]. Die Schilddrüse kann sich in gewissen Grenzen an ein schwankendes Jodangebot anpassen. Die Werte für den täglichen Jodbedarf sind deshalb Näherungswerte.

Die in den Empfehlungen angegebene Jodzufuhr bezieht sich auf die Menge Jod, durch die eine Jodmangelerscheinung in einer Population verhindert werden kann [Tab. 5].

Dabei sollten physiologische und individuelle Schwankungen berücksichtigt sein, um einen ausreichenden Vorrat an Jod im Körper sicherzustellen. Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit haben einen erhöhten Jodbedarf. Bei Mangelversorgung kann es gerade in diesen Zeiträumen zur Ausbildung einer Struma oder gar subklinischen Hypothyreose der Mutter und des Feten bzw. Neugeborenen kommen [101].

Allgemein kann es bei unzureichender Jodversorgung des Menschen in den Phasen des erhöhten Bedarfs zu Jodmangelkrankungen kommen.

Tab. 5 Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE 2008) für die tägliche Jodidzufuhr [46]

<b>Alter</b>	<b>Jodidzufuhr (<math>\mu\text{g}</math> / Tag)</b>
<b>Säuglinge</b>	
bis 4 Monate	40
4 bis 12 Monate	80
<b>Kinder</b>	
1 bis 4 Jahre	100
4 bis 7 Jahre	120
7 bis 10 Jahre	140
10 bis 13 Jahre	180
13 bis 15 Jahre	200
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>	
15 bis 51 Jahre	200
51 und älter	180
<b>Schwangere</b>	230
<b>Stillende</b>	260

Die Jodaufnahme von bis zu 500  $\mu\text{g}$  Jod pro Tag gilt als unbedenklich [31].

Entsprechend den Empfehlungen der WHO ist ein Individuum optimal mit Jod versorgt, wenn es täglich 100-200  $\mu\text{g}$  pro Liter Urin ausscheidet. Optimal ist eine Population mit Jod versorgt, wenn die in Tabelle 6 aufgelisteten Kriterien erfüllt sind [41].

Tab. 6 Optimale Jodversorgung einer Population entsprechend WHO-Kriterien [41]

<b>Kriterium</b>	<b>Ziel</b>
Verwendung von Jodsalz im Haushalt	über 90 %
mediane Jodidurie 6-12 Jähriger	> 100 µg / l bei mehr als 50 % < 50 µg / l bei weniger als 20 %
SD-Volumen 6-12 Jähriger	> 97. Perzentile weniger als 5 %
TSH > 5 mE / l bei Neugeborenen	weniger als 3 %

Zur Darstellung des Jodversorgungsstatus empfiehlt die WHO indirekte Methoden mit einem geeigneten Biomarker [118]. Da die Ausscheidung von Jod hauptsächlich über den Urin erfolgt, wird der Urinjodidgehalt als zuverlässiger Indikator für den Jodstatus angesehen [153].

Der aktuelle Jodversorgungszustand eines Individuums wird durch die Jodausscheidung dargestellt. Spontanurinproben können zur Bestimmung des Jodgehaltes ebenfalls verwendet werden, anstelle der 24-Stunden-Urinsammlung. Die ökonomische Durchführung umfangreicher Stichproben ist hierdurch möglich.

Der Jodgehalt von Urinproben wird in µg Jodid / dl Urin bzw. µg Jodid / l Urin angegeben. In früheren Jahren bezog sich die Kreatininkonzentration in µg Jod / g Kreatinin.

Die WHO-Empfehlungen zur Einteilung der Jodmangelschweregrade enthält Tab. 7.

Tab. 7 Einteilung der Jodmangelschweregrade nach WHO-Kriterien [153]

<b>Jodmangelschweregrad nach WHO</b>	Jodidurie in $\mu\text{g/l}$ Urin	Korrespondierende Jodaufnahme pro Tag in $\mu\text{g}$
Schweres Defizit	< 20	< 30
Moderater Mangel	20 - 49	30 - 74
Milder Mangel	50 - 99	75 - 149
Optimal	100 - 199	150 - 299
Mehr als adäquat	200 - 299	300 - 499
Mögliche Überversorgung	> 299	> 449

Im Jahre 2007 erfolgt durch die WHO/ICCIDD/UNICEF die Anhebung der empfohlenen Jodausscheidung bei schwangeren Frauen. Diese sind in Tab. 8 dargestellt.

Tab. 8 Empfohlene Jodidausscheidung bei schwangere Frauen nach WHO 2007 [155]

<b>Jodidausscheidung bei schwangere Frauen nach WHO</b>	Jodidurie in $\mu\text{g/l}$ Urin
unzureichend	< 150
ausreichend	150 – 249
mehr als ausreichend	250 – 499
exzessiv	= 500

### 1.5 Jodüberschuss

Bei einer unphysiologischen Jodzufuhr von mehr als 1000  $\mu\text{g}$  / Tag über einen längeren Zeitraum oder bei einer plötzlichen Exposition hoher Joddosen (z.B. jodhaltige Röntgenkontrastmittel) kann es bei einer vorbestehenden Schilddrüsenautonomie zur Manifestation einer Hyperthyreose kommen [102, 120, 130].

Bei einer sehr hohen Zufuhr von Jod (5-10 mg) kommt es zu einer unverzüglichen Blockade der Jodaufnahme in der Schilddrüse (Wolff-Chaikoff-Effekt). Die stark gesteigerte intrathyreoidale Jodidkonzentration hemmt die Organifikation von Jodid selbst

und die Sekretion der Schilddrüsenhormone [127]. Dieser Effekt wird therapeutisch zur kurzfristigen Vorbereitung einer Schilddrüsenoperation unter Hyperthyreosebedingungen genutzt.

Hält der Jodüberschusses über einen längeren Zeitraum an, kommt es durch Adaptation zur Abnahme des Natrium-Jodid-Symporters (NIS) und der Thyroid Peroxidase (TPO), wodurch sich eine Hypothyreose und Struma entwickeln kann [50, 134]

Von klinischer Bedeutung ist die hohe Jodaufnahme bei werdenden Müttern und Neugeborenen durch die Anwendung von jodhaltigen Hautdesinfektionsmitteln. Eine Hypothyreose beim Neugeborenen ist hierdurch möglich, da sie besonders empfindlich gegenüber dem Wolff-Chaikoff-Effekt sind. Die Ursache liegt in der Unreife der Schilddrüse. Bei einer Überladung ist sie noch nicht in der Lage, die Aufnahme von Jodid aus dem Plasma zu reduzieren [140, 142].

Eine sehr seltene Nebenwirkung einer Jodüberversorgung (über 1 mg/Tag) ist die Jodakne. Ebenfalls ist die Verschlechterung einer bestehenden Dermatitis herpetiformis (Duhring) möglich [31].

Eine Allergie gegen Jodid ist nicht bekannt. Allergische Reaktionen werden öfter bei jodhaltigen Medikamenten und Röntgenkontrastmitteln verzeichnet. Die Allergie richtet sich hierbei nicht gegen das Jodid oder Jodat, wie es in der Nahrung vorkommt, sondern gegen die Jodidverbindungen [105].

Das gehäufte Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden (AIT) wird durch eine erhöhte Jodexposition begünstigt. Dieser Zusammenhang wurde nach Einführung der allgemeinen Jodprophylaxe 1920 in den USA und in Japan (hohe alimentäre Jodzufuhr) nachgewiesen [85]. Die pathophysiologischen Mechanismen dieser abnormen Immunreaktion sind noch nicht geklärt. Ebenfalls, warum Jodexzess die Entstehung der AIT begünstigt. Es wird angenommen, dass genetischen Faktoren sowie Umwelt- und Ernährungsfaktoren eine Rolle spielen. Eine suboptimale Jodversorgung der Schilddrüse führt zu einer empfindlicheren Reaktion auf Jodüberschuss [55, 111].

Eine ausreichende Selenversorgung kann auch bei höherer Jodsubstitution die Inzidenz einer AIT verhindern. Ein Selenmangel begünstigt das Auftreten von AIT [49, 58]. Die entzündliche Aktivität einer chronischen AIT kann durch die Selensubstitution verbessert bzw. das Auftreten einer solchen Erkrankung verhindert werden [47, 61].

Die zur Prophylaxe und Therapie der endemischen Jodmangelstruma verwendeten Joddosen von 100-200 µg / Tag, können die Ausbildung einer Immunthyreoiditis nicht provozieren [26, 42, 60].

Beim Vorliegen einer subklinischen Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis), kann durch die Gabe von mehr als 200 µg Jodid / Tag (zusätzlich zur normalen täglichen Jodaufnahme) die manifeste Hypothyreose frühzeitig auftreten. Zusätzliche Jodgaben beeinflussen den Verlauf dieser Erkrankung progressiv [35, 105, 128].

Der Morbus Basedow ist ebenfalls eine Autoimmunerkrankung. Die Besonderheit liegt in der Bildung von TSH-Rezeptor-stimulierenden Immunglobulinen (TSI), welche an dem Rezeptor für das Thyreotropin (Thyreoid-stimulierendes Hormon, TSH) binden. Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) haben eine intrinsische Aktivität am TSH-Rezeptor und stimulieren daher die Follikel epithelzellen der Schilddrüse. Es resultiert die gesteigerte Jodaufnahme in die Schilddrüse und die vermehrte Produktion und Ausschüttung von Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) und Thyroxin (T<sub>4</sub>). Es entsteht eine Hyperthyreose. Spezielle Auslöser sind nicht bekannt. Es werden eine genetische Disposition sowie äußere Einflussfaktoren (psychosozialer Stress, Rauchen und Virusinfektionen) verantwortlich gemacht. Die Inzidenz des Morbus Basedow scheint von der alimentären Jodversorgung ebenfalls beeinflusst zu werden. In ausreichend jodversorgten Gebieten zeigte sich eine höhere Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern als in Jodmangelgebieten [95, 135]. Aus den bisherigen Studien lässt sich keine mengenmäßig optimale Jodzufuhr ableiten, welche die Häufigkeit dieser Autoimmunerkrankung möglichst gering hält [106].

Nach den Empfehlungen der WHO/ UNICEF/ ICCIDD (2001) sollte die Jodausscheidung im Urin 300 µg/l nicht überschreiten, um das Risiko einer Erkrankung infolge eines Jodexzesses möglichst gering zu halten [41].

## 1.6 Erkrankungen durch Jodmangel

Bereits im Jahre 1908 wurde von Marine die Hypothese veröffentlicht, dass ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhyperplasie und Jodmangel besteht [110].

In Folge des Jodmangels werden in Deutschland jährlich etwa 100.000 Schilddrüsenoperationen und 35.000 Radiojodbehandlungen notwendig. Aufgrund der erforderlichen Diagnostik, Therapien und den daraus resultierenden Arbeitsausfällen, wird das Gesundheitswesen mit Kosten von mehr als eine Milliarde Euro pro Jahr belastet [44].

Eine länger bestehende inadäquate Jodversorgung führt zu einer verminderten Biosynthese von Schilddrüsenhormonen und deren Freisetzung. Hieraus resultiert eine Stimulation der hypothalamischen TRH- und hypophysären TSH Produktion, um dem Jodmangel und der verminderten Schilddrüsenhormonbiosynthese entgegen zu wirken. Die kontinuierliche Stimulation der Schilddrüse bei Jodmangel bewirkt einen mitogenen Proliferationsreiz. Des Weiteren kommt es zur Bildung des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) sowie anderer für die Schilddrüse relevanter Wachstumsfaktoren. Diese führen zur Thyreozytenproliferation, Neubildung von Follikeln und letztendlich zur Struma. Es resultiert die erhöhte Zellteilung und ein beschleunigtes Zellwachstum der Thyreozyten. Die Bildung von autonomen Bereichen in der Schilddrüse (so genannte „heiße Knoten“) wird begünstigt. Diese entziehen sich der hypothalamisch-hypophysären Feedbackkontrolle. In den autonomen Adenomen werden somatische, konstitutiv aktivierende Mutationen des TSH-Rezeptors oder des Gs-Proteins gefunden. Als Konsequenz kann es zur Bildung von Schilddrüsen-Adenomen kommen. In Jodmangelregionen ist vorwiegend das Auftreten follikulärer Schilddrüsenkarzinome zu verzeichnen [103].

Da die Schilddrüsenhormone zahlreiche Wirkungen auf den Stoffwechsel sowie auf Wachstum und Zelldifferenzierung haben, kommt es in Abhängigkeit vom Lebensalter bei hypothyreoter Stoffwechsellage zu einer Vielzahl von Störungen. Je zeitiger eine manifeste Hypothyreose in der Individualentwicklung auftritt, umso gravierender sind die Folgeschäden [Tab. 9].

Eine Hypothyreose im Erwachsenenalter kann eine allgemeine Verlangsamung, Antriebsarmut, Kälteintoleranz, ungewollte Gewichtszunahme, raue Stimme, Neigung zu Obstipation, kühle, trockene, teigige Haut und Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit verursachen. Eine Bradykardie oder milde Anämie kann ebenfalls auftreten. Bei ausreichender und nachhaltiger Substitution von Schilddrüsenhormonen sind diese Symptome reversibel [84, 145].

Tab. 9 Jodmangelerkrankungen in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium [159]

<b>Entwicklungsstadium</b>	<b>durch Jodmangel bedingte Störung</b>
Fetus	deutlich Entwicklungsverzögerung des Nerven- und Skelettsystems (Zwergwuchs, geistige Retardierung, Taubstummheit), myxödematöse Hautveränderungen, verzögerte Lungenreifung, erhöhtes Risiko von Aborten, Totgeburten, perinataler und kindlicher Sterblichkeit
Neugeborene	Struma connata, Atemnotsyndrom, Neugeborenenhypothyreose mit Störung der Gehirnreifung und körperlicher Entwicklung
Kinder und Adoleszente	Struma, juvenile Hypothyreose, Störung der kognitiven Entwicklung, verzögerte körperliche Entwicklung
Erwachsene	Struma und deren Komplikationen, Hypothyreose, herabgesetzte Fertilität, Reduktion der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, Ausbildung autonomer Adenome

Eine Hypothyreose infolge eines schweren Jodmangels (Jodurie  $< 20 \mu\text{g} / \text{l}$  nach WHO) während der Schwangerschaft geht mit einer verminderten Synthese sowohl von T3 als auch T4 einher. Hierdurch kann das Vollbild des schweren Jodmangels beim Neugeborenen auftreten. Dies wird als Kretinismus bezeichnet. Der Kretinismus wird durch die Trias aus verzögertem Längenwachstum, Schwerhörigkeit und geistiger Entwicklungsstörung gekennzeichnet. Die gestörte geistige Entwicklung ist trotz frühen postnatalen Behandlungsbeginns in den meisten Fällen nicht mehr reversibel [119]. In der ersten Hälfte der Schwangerschaft ist der Fetus besonders empfindlich für irreversible Schäden des ZNS [33, 67, 115].

Eine für die Schwangerschaft gewissermaßen spezifische und besondere Form der latenten Hypothyreose ist die Hypothyroxinämie ( $\text{fT4} < 10 \text{ pg} / \text{ml}$ ). Diese ist vor allem bei einem milden (Jodidurie  $50 - 99 \mu\text{g} / \text{l}$ , WHO-Grad I) bis moderaten Jodmangel (Jodidurie  $20 - 49 \mu\text{g} / \text{l}$ , WHO-Grad II) zu verzeichnen und bleibt häufig unentdeckt oder wird so hingegenommen. Eine Ursache ist sicher darin zu sehen, dass die betroffene Schwangere in

der Regel als euthyreot gilt, da das TSH im Gegensatz zur latenten Schilddrüsen-Unterfunktion bei Erwachsenen nicht ansteigt. Ein weiterer Mechanismus ist, dass das humane Choriongonadotropin (hCG) die TSH-Expression supprimiert. Bei der Abnahme des Jodgehalts in der Schilddrüse greifen unverzüglich autoregulatorische Mechanismen unabhängig vom TSH. Zur Einsparung von Jod wird die Synthese von T4 zugunsten von T3 reduziert. Der physiologische Schilddrüsenhormonspiegel kann so an den Endorganen aufrecht erhalten werden. Aufgrund des normalen T3-Levels im Serum wird die TSH-Ausscheidung in der Hypophyse nicht stimuliert. Für den Fetus und dessen regelrechte ZNS-Entwicklung ist aber T4 notwendig [37, 116, 117].

Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass bereits ein milder bis moderater Jodmangel der Mutter während der Schwangerschaft nachhaltig negative Auswirkungen auf die psychomotorische und auch neuropsychologische Entwicklung des Neugeborenen und später im Kindesalter hat [42, 66, 92, 124, 125, 149].

Auch nach der Geburt nimmt Jod eine zentrale Bedeutung ein, da Jod über die Muttermilch weiter gegeben wird [54].

Es muss davon ausgegangen werden, dass bei Müttern ohne zusätzliche Jodsubstitution der Bedarf des Säuglings nicht ausreichend abgedeckt wird [108].

Die ausreichende Jodversorgung ist sehr wichtig für die frühkindliche Entwicklung des zentralen Nervensystems unmittelbar nach der Geburt [15, 91, 96, 158], des Körperwachstums und seiner Reifung [1, 40]

Eine weitere Folge des Jodmangels in Deutschland ist eine Vergrößerung der Schilddrüse, die euthyreote Jodmangelstruma. In 95 % der Fälle ist diese alleinig auf den Jodmangel zurückzuführen [68]. Da auch andere Erkrankungen eine euthyreote Struma verursachen können, ist die Diagnosestellung einer Jodmangelstruma immer eine Ausschlussdiagnose (Tab.10). Hauptprobleme durch die euthyreote Struma sind Verdrängungserscheinungen (Einengung der Trachea, Einflusstauung, Stridor, Dysphagie) und die Proliferation funktionell autonomer Zellen. Je nach Ausprägung des funktionell autonomen Gewebes kann die Stoffwechsellaage euthyreot, latent hyperthyreot oder manifest hyperthyreot sein [68].

Die funktionelle Autonomie macht in Deutschland gegenüber dem Morbus Basedow einen Anteil von 60 - 70 % aus. Der Morbus Basedow wiederum ist mit einem Anteil von 30 - 40 % die häufigste Ursache der Hyperthyreose [105].

Tab. 10 Genese der euthyreoten Struma [73]

<b>&gt;95 % alimentärer Jodmangel</b>
<b>&lt; 5 % andere Ursachen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoimmunthyreopathie</li> <li>- Medikamente oder Substanzen mit thyreostatischem Potential</li> <li>- Malignome/Systemerkrankungen/Metastasen</li> <li>- Zysten, Einblutungen</li> <li>- Akromegalie</li> <li>- nichtimmunogene Thyreoiditiden</li> <li>- Schilddrüsenhormonsynthesestörungen</li> <li>- autonome oder paraneoplastische TSH-Produktion</li> <li>- genetische Faktoren</li> </ul>

Die Struma wird durch die sonografische Vermessung der Schilddrüse nachgewiesen. Übersteigt das Schilddrüsenvolumen bei der Frau 18 ml, so liegt eine Struma vor. Für Kinder gelten altersabhängige Volumenwerte [Tab.11]. Einen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied gibt es bis zum Erreichen der Volljährigkeit nicht.

Tab. 11 Altersabhängige Normwerte für das Schilddrüsenvolumen [68]

<b>Alter</b>	<b>Schilddrüsenvolumen (ml)</b>
Neugeborene	<2
1-2 Jahre	2-3
3-4 Jahre	3
5-6 Jahre	4
7-10 Jahre	6
11-12 Jahre	7
13-14 Jahre	8-10
15-18 Jahre	15
Frauen > 18 Jahre	18
Männer > 18 Jahre	25

Verschiedene Substanzen (strumigenen Noxen) haben einen Einfluss auf den Jodidmetabolismus. Sie können die Jodidaufnahme beeinflussen, indem sie den Jodideinbau oder den Schilddrüsenstoffwechsel hemmen. Durch die partielle Blockade des Natrium-Jodid-Transporters hemmt Nitrat die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse, ebenfalls behindert es die Jodresorption im Darm [103]. Die Nitratbelastung des heimischen Trinkwassers und der Agrarprodukten ist in Deutschland gering. Eine Strumaendemie kann hierdurch nicht hervorgerufen werden [69].

Von Thiocyanat ( $\text{SCN}^-$ ) ist die strumigene Potenz seit langem bekannt [34].

Lebensmittelmittel wie Kohl, Bohnen oder Soja sind Thiocyanatquellen [58]. Die Einflüsse von Thiocyanat auf die Schilddrüse sind komplex und mengenabhängig. Bei höheren Dosierungen kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse, Interaktionen mit der Thyroidperoxidase, einer erhöhten thyreoidalen Jodidclearance und Hemmung der renalen Jodidresorption [93]. In Deutschland liegt die Thiozyanatbelastung unterhalb des strumigenen „Schwellenwertes“ (8 - 60 mg / l). Es hat somit keinen Anteil an der Strumaendemie. Auch die thiocyanatreiche Ernährung durch überwiegend laktovegetabile Kost stellt langfristig keine Gefährdung für die Schilddrüse dar [70]. Raucher weisen eine höhere Thiocyanatkonzentration im Serum gegenüber Nichtrauchern auf. Die erhöhte Thiocyanatbelastung durch das Rauchen hat jedoch keinen Einfluss auf die Strumaendemie in Deutschland [17,161].

Strumigene Substanzen und deren Angriffsort im Jodmetabolismus sind in Tab. 12 zusammengefasst.

Tab. 12 Wirkung strumigener Substanzen auf den Jodmetabolismus [57, 83]

<b>strumigene Substanz</b>	<b>Wirkung auf den Jodmetabolismus</b>
Thiozyanat Perchlorat Nitrat	Hemmung des Jodidtransportes und Jodidresorption
Thiamazol Flavonoide Goitrin	kompetitive Hemmung der Peroxidase (Hemmung der Oxidation von Jodid zu Jod und Hemmung des Einbaus von Jod in die Tyrosinmoleküle), und somit Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese

## 1.7 Aktueller Stand der Jodversorgung in Deutschland

In Deutschland wird seit Mitte der siebziger Jahre das Ausmaß des Jodmangels wissenschaftlich untersucht. Die Tabelle 13 zeigt hierzu eine Übersicht.

Tab. 13 Mediane Jodidurie ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) in regionalen und deutschlandweiten Erhebungen

<b>Autor / Region</b>	<b>Jahr</b>	<b>mediane Jodidurie (<math>\mu\text{g/g}</math> Kreatinin)</b>
Habermann / Deutschland	1975	25
Gutekunst / Deutschland	1992	68
Greil / Bayern	1992	70
Hampel / Mecklenburg-Vorpommern	1993	73
Hampel / Deutschland	1994	72,5
Meng / Meckl.-Vorp., Thüringen	1995/96	101
Jodmonitoring / Deutschland	1995/96	83
Liesenkötter / Berlin	1996	116
Zebransky / Saarland	1997	124
Hampel / Mecklenburg-Vorpommern	1997	132
Meng / Meckl.-Vorp., Thüringen, Sachsen	1998	106
Hampel / Deutschland	1999	148
Zöllner / Vorpommern	2000	124
Meng / Meckl.-Vorp., Thüringen	2000	120
Hampel / Paderborn	2000	116
Hampel / Deutschland	2005	132 ( $\mu\text{g/l}$ )

In beiden deutschen Staaten wurden, hieraus resultierend, gesetzliche Bestimmungen verabschiedet, die die Entwicklung der Jodmangelstrumen reduzieren sollte. Die DDR und BRD gingen dabei unterschiedliche Wege (Tab.14). In der BRD unterlag die Durchführung dem Freiwilligkeitsprinzip. Es wurde durch die Zugabe von Jod in den Mineralstoffgemischen des Tierfutters und im Speisesalz versucht, den Jodgehalt der Nahrung zu erhöhen.

In der ehemaligen DDR bestand im Gegensatz dazu eine gesetzliche Regelung zur Jodsalzprophylaxe. Zusätzlich wurde die Prophylaxe mittels Jodidtabletten eingeführt [14].

Entgegen der Erwartung gelangte nicht genug Jodid in die Nahrungskette, da das Großgebundesalz und die Mineralstoffgemische in der Nutztierhaltung nicht jodiert waren [123].

In der BRD wurde auf das Freiwilligkeitsprinzip gesetzt und die Maßnahmen wurden vom „Arbeitskreis Jodmangel“ und dem „Forum Schilddrüse e.V.“ eingeleitet.

Tab. 14 Maßnahmen zur Verbesserung der Jodzufuhr in Deutschland [18, 19, 20, 21]

	<b>alte Bundesländer</b>		<b>neue Bundesländer ( bis 1990: DDR )</b>
1959	Diät-Fremdstoff-Verordnung 3-5 mg Jod pro kg Salz in Form von NaJ, KJ oder CaJ <sup>2</sup> Freiwilligkeitsprinzip		
1970	Jodgehalt in Futtermitteln auf maximal 40 mg/kg festgesetzt	1979	Entwurf des „Kropfbekämpfungsprogramms“
1981	Neufassung der Diätverordnung, Warnhinweis „nur bei ärztlich festgestelltem Jodmangel“ entfällt, 15-25 mg Jod/kg Salz in Form von NaJ, KJ	1983	Jodsalzprophylaxe in den Südbezirken mit 20 mg Jod/kg Salz in Form von KJ
1984	Gründung des Arbeitskreises Jodmangel	1985	Gründung der interdisziplinären Jodkommission, 84% des Paketsalzes werden mit 32 mg KJ pro kg Salz jodiert (ca. 20mg Jod)
		1986	jodierte Mineralstoffmischungen bei Nutztieren
1989	jodiertes Speisesalz wird aus der Diätverordnung in die Zusatzstoff- Verordnung überführt, Verwendung in Großküchen und zur Lebensmittelherstellung möglich	1990	Sacksalzware eingezogen, Rückgang des Jodsalzverbrauchs auf ca. 22%
1990	nach der Wiedervereinigung gelten bundesweit die gleichen Gesetze: Freiwilligkeitsprinzip bei Jodmangelprophylaxe, UNICEF- Verpflichtungserklärung wird unterzeichnet (Bundespräsident R. v. Weizsäcker), den Jodmangel bis zum Jahre 2000 erfolgreich zu bekämpfen		
1991	Jodierung des Sacksalzes, Anreicherung der Säuglingsnahrung mit KJ (60µg/l)		
1992	der europäische Binnenmarkt erleichtert Lebensmitteln aus gut jodversorgten Ländern den Weg nach Deutschland		
1993	Wegfall der Doppeldeklarierung für jodiertes Speisesalz und Kennzeichnung für lose verkaufte Back-, Fleisch-, und Wurstwaren; Verwendung von jodiertem Nitritpökelsalz bzw. jodiertem Speisesalz in die Fleisch- und Käseverordnung aufgenommen		
1996	Einführung des Jodsiegels (Gütesiegel), bundesweites Jod- Monitoring des Bundesministeriums für Gesundheit		

Seit der Wiedervereinigung gelten deutschlandweit die gleichen Regelungen zur Jodmangelprophylaxe, welche auf dem Freiwilligkeitsprinzip beruhen. Die Maßnahmen zur Verbesserung der Jodzufuhr basieren vornehmlich auf dem Einsatz von jodiertem Salz.

Im Jahre 1990 unterzeichnete der damalige Bundespräsident R. v. Weizsäcker die UNICEF-Verpflichtungserklärung, den Jodmangel bis zum Jahre 2000 durch nationale Gesundheitsprogramme zu bekämpfen [152]. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) wurde 1996 ein Jodmonitoring bundesweit durchgeführt. Hier zeigte sich ein milder Jodmangel nach den WHO-Kriterien für Deutschland [107].

Nach Zielsetzung der WHO im Mai 2002 in New York, sollte der Jodmangel bis zum Jahre 2005 beseitigt sein [41].

In einer deutschlandweiten Untersuchung im Jahre 2005 konnte eine mediane Jodidausscheidung von 132  $\mu\text{g/l}$  aufgezeigt werden, was dem WHO-Optimum entspricht [78]. Bereits 1999 wurde in einer deutschlandweiten Untersuchung bei präpuberalen Kindern eine optimale Jodidversorgung nachgewiesen [71]. Ebenfalls konnte in regionalen Erhebungen bei präpuberalen Kindern in nur noch weniger als 5 % ein Schilddrüsenvolumen oberhalb der 97. Perzentile gefunden werden. Dies entspricht dem geforderten Kriterium der WHO für eine optimale Jodversorgung [3, 74, 100, 131].

Im bundesweiten Schilddrüsen-Screening 2001-2002 wurden 96000 Beschäftigten im Alter zwischen 18-65 Jahren untersucht. Eine Struma wurde bei 18,7 % und mindestens ein Schilddrüsenknoten bei 23,3 % festgestellt. Im Jahre 1994 wurde deutschlandweit noch bei 50 % der 18-70 Jährigen eine Struma diagnostiziert [137]. Bei den altersgleichen Subgruppen der genannten Untersuchungen aus 1994 und 2002 fällt auf, dass bei den 18-30 Jährigen ein deutlicher Rückgang der diffusen Strumen zu verzeichnen ist. Bei den 46-65 Jährigen ist dies nur noch marginal erkennbar. Das Ergebnis zeigt eine mangelnde Wirksamkeit auf lange vorbestehende Strumen älterer Menschen trotz der verbesserten Jodversorgung. Vorhandene Schilddrüsenknoten bleiben hierdurch weitestgehend unbeeinflusst [126]. Die hohe Struma- und Knotenprävalenz in der älteren Generation hat seine Wurzeln in der Zeit, als Deutschland noch ein Jodmangelgebiet I. - II. Grades war. Es spiegelt nicht die aktuelle Jodversorgungssituation in Deutschland wieder [137].

Erst in den folgenden Generationen ist mit einer Abnahme der Fälle von Schilddrüsenautonomie zu rechnen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Maßnahmen zur ausreichenden Jodversorgung greifen und der Jodmangel weitestgehend als überwunden anzusehen ist [78].

Wie sieht jedoch die Jodversorgung bei Risikogruppen, wie Frauen während der Schwangerschaft und der Stillzeit aufgrund des erhöhten Jodbedarfs, aus.

Im Raum Thüringen wurde der Jodidgehalt der Muttermilch zwischen 1992 bis 2002 verglichen. Im Jahr 2002 war ein sprunghafter Anstieg des Jodidgehaltes auf 169  $\mu\text{g I/l}$  zu verzeichnen. Der Jodidgehalt der Muttermilch lag im Jahr 1996 bei 95  $\mu\text{g I/l}$ . Der Anstieg wurde auf die Zunahme des Jodidgehaltes der gepoolten Molkereimilch zurückgeführt [11, 86].

Im Jodmonitoring Berliner Neugeborener wurde über die Jahre 1991/92, 1998, 2001 und 2004 ein deutlicher Anstieg der Urinjodausscheidung der Neugeborenen verzeichnet. Betrug die Mediane Jodidurie 1991/92 noch 30  $\mu\text{g/l}$ , so wurde bereits 1998 ein Anstieg auf 78,4  $\mu\text{g/l}$  festgestellt. 2001 waren es bereits 102,9  $\mu\text{g/l}$  und 123,6  $\mu\text{g/l}$  im Jahre 2004. Die Jodversorgungslage bei Neugeborenen hat sich positiv verändert. Wurde 1991 nur bei 8,9 % der Neugeborenen eine Jodidurie von über 100  $\mu\text{g/l}$  festgestellt, waren es 2004 über 67,5 %. Stetig zunehmend war auch der die Anteile der Neugeborenen mit einer Jodkonzentration von über 200  $\mu\text{g/l}$  in dieser regionalen Untersuchung (1998: 9,8 % und 2004: 22 %) [52]. Die Urinjodausscheidung der Neugeborenen hat sich deutlich verbessert und liegt somit im Bereich der optimalen Jodversorgung entsprechend den WHO-Kriterien [81].

Über die Jodidversorgung von schwangeren Frauen gibt es in Deutschland nur wenige Erhebungen.

Aus dem Jahr 2000 liegt eine Untersuchung aus Berlin vor. Die Jodversorgung Schwangerer (n=103) ab 21. SSW wurde analysiert. In 12,6 % der Fälle ließ sich eine Struma nachweisen. Die mediane Jodidurie betrug 156  $\mu\text{g Jodid/g Kreatinin}$  [29].

Bei schwangeren Frauen (n=230) in Bayern wurden 2007 eine medianen Jodidurie von 153  $\mu\text{g/l}$  gefunden [88].

Um eine wissenschaftliche Grundlage zur Einschätzung des Jodversorgungsstatus von Schwangeren im Großraum Rostock schaffen zu können, führten wir eine regionale Untersuchung gemäß den Richtlinien der WHO zur Jodidurie von werdenden Müttern durch.

## 2.1 Probanden

In der vorliegenden epidemiologischen Untersuchung zur Feststellung des Jodversorgungsstatus von Schwangeren im Großraum Rostock wurden im Zeitraum von Juli 2005-Februar 2006 an der Universitätsfrauenklinik Rostock 1003 Patientinnen (971 Einlings- und 32 Mehrlingsschwangerschaften) untersucht. Am 1. oder 2. pp. Tag wurde die Jodid- und Nitratausscheidung im Urin und der Thiocyanatgehalt des Serums bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Schilddrüsenonographie. Der Schwerpunkt der klinischen Erhebungen lag in der Universitätsfrauenklinik Rostock\*, der der endokrinologischen Spezialuntersuchungen in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock. Die klinischen Daten wertete vorrangig das Team der Frauenklinik aus. Nach Zusammenführung der klinischen Erhebungen aus der Frauenklinik und den endokrinologischen Ergebnissen erfolgte die Auswertung.

Ausschlusskriterien:

- Probanden mit unvollständigen Labordaten
- fehlende Angaben zur Jodaufnahme (Einnahme von Jodidtabletten, Jodsalz)
- Urinjodid > 500 µg / l
- Alter unter 18 Jahren
- manifeste Schilddrüsenenerkrankung (Hyper- oder Hypothyreose)
- Zustand nach Schilddrüsenoperation oder Radiojodtherapie
- Alkoholabusus
- Incompliance
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen
- konsumierende Leiden
- Malabsorption
- Maldigestion
- Drogenkonsum

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte auf freiwilliger Basis in der Universitätsfrauenklinik Rostock\*. Die Teilnahme an der Studie beinhaltete die Abgabe einer Spontanurinprobe zur Jodid- und Nitratbestimmung, die Entnahme von Venenblut für die Bestimmung der Thiocyanatkonzentration, die sonographische Untersuchung der Schilddrüse und das Ausfüllen eines standardisierten Fragebogens durch die Probandinnen. Alter, Geschlecht, Wohnort, Entbindungsmodus, Entbindungswoche, Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft, Nikotinkonsum, Verwendung von jodiertem Speisesalz im Haushalt, die Einnahme von Jodidpräparaten und deren Dosis und das Entnahmedatum wurden erfasst.

Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert durch Angabe der Patienteninitialen.

Es wurde je Probandin ein Röhrchen (Sarstedt-System) mit 10 ml Spontanurin und ein Serumröhrchen (Sarstedt- System) mit 10 ml Venenblut asserviert. Die Proben wurden umgehend tiefgekühlt und bei  $< -20$  °C bis zur Analytik gelagert. Nach Zwischenlagerung wurden sämtliche Spontanurinproben zur Messung des Jod- und Nitratgehaltes sowie die Serumproben zur Bestimmung der Thiocyanatkonzentration an das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald befördert. Der Transport von Rostock zum Hygieneinstitut Greifswald erfolgte ohne Unterbrechung der Kühlkette. Die individuelle tiefgefrorene Lagerungszeit bis zur Analyse betrug maximal sechs Monate.

Die Sonographie erfolgte mittels Siemens Sonoline SI-400 mit einem 7,5 MHz-Schallkopf. Die Volumenberechnung erfolgte nach der Formel von Brunn et al [27].

Die Gesamtstichprobe umfasste am Ende des Untersuchungszeitraumes 1003 Probanden.

In die statische Auswertung gingen nur Daten ein, die nicht unter die Ausschlusskriterien fielen. Der Gesamtumfang der Stichprobe verringerte sich dadurch um 177 auf 826 Probandinnen.

## 2.2 Labormethoden

### 2.2.1 Bestimmung von Jodid im Urin

Das Verfahren dient primär der Erfassung von Jodmangelzuständen in epidemiologischen Untersuchungen.

**Prüfmateriale:** Urin, Haltbarkeit: unbegrenzt bei  $-18$  °C.

Es erfolgte eine photometrische Jodid-Bestimmung nach dem Prinzip von Sandell und Kolthoff [135,136] in einer Modifikation nach Wawschinek [104, 150, 160]. Ausgenutzt wurde dabei der konzentrations- und zeitabhängige, katalytische Effekt von Jodid auf die Redoxreaktion von gelbem Cer(IV) und Arsen(III) zu farblosem Cer(III) und Arsen(V). Dazu wurden Urinproben mit Chlorsäure/Perchlorsäure bei 95 °C aufgeschlossen. Nach dem Abkühlen wurden die Proben mit m-Arsenitlösung und anschließend mit Cer-IV-Sulfatlösung versetzt. Verwandt wurde die von der I<sup>-</sup>-Konzentration und der Zeit abhängige Extinktionsabnahme der gelben Ce<sup>4+</sup>-Lösung bei 405 nm zur Bestimmung der Jodkonzentration.

#### **Im Detail:**

500 µl Urin und 500 µl Veraschungslösung (250 g Natriumchlorat und 147 ml Perchlorsäure in 1000 ml destilliertem Wasser) wurden in einem hohen Reagenzglas mit Schliffstopfen gemischt und 1 h bei 95 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen (mind. 1 h, max. 1 d) wurden zu jeder Probe 5 ml Arsenitlösung (2,992 g Natrium-m-Arsenit, 30 g NaCl und 120 ml Schwefelsäure (40%) mit destilliertem Wasser ad 1000) zugegeben und das Ganze 5 sec. gemischt. Nach spätestens 15 min. wurden 250 µl Cer(IV)-sulfatlösung (0,1 mol/l, Merck) zugegeben, ebenfalls gemischt und die Extinktion nach genau 10 min. bei 405 nm gemessen (Eppendorf ECOM 6122 mit ECOM-P 4153).

Kalibriert wurde mit der Methode des externen Standards. Als Kalibrierstandard diente KI zur Analyse (Merck). In jeder Messserie erfolgte die Kalibrierung mit 4 Kalibrierstandards. Mit der statistischen SAQ-Auswertung (Summe der Abweichungsquadrate) wurde die Abweichung der Kalibrierwerte von theoretisch berechneten Kalibrierwerten ermittelt. Wurden die Grenzen von ± 5 % bei den Extinktionswerten überschritten, wurde die gesamte Messserie wiederholt. Zur Qualitätssicherung wurde die Kalibrierung mit einem aus KI suprapur (Merck) hergestellten Kontrollstandard (20 µg/dl) überprüft. Zusätzlich wurde in jeder Messserie eine Probe eines gepoolten Urins bekannter Jodidkonzentration mitgeführt. Die Werte des Kontrollstandards und des gepoolten Urins wurden in Kontrollkarten eingetragen. Bei Abweichungen vom Kontrollbereich wurde die Messung wiederholt.

**Verdünnungsgrenze/Empfindlichkeit:** Messbereich: 5-40 µg Jodid/dl.

Bei Feststellung höhere Konzentrationen, wurde die Analyse nach Verdünnen des Prüfmaterials mit Aqua destillata komplett wiederholt.

### 2.2.2 Bestimmung von Nitrat in Urinproben mittels Ionenaustauschchromatographie

Das Verfahren dient der Erfassung der Nitratbelastung einer Population in epidemiologischen Untersuchungen.

**Prüfmateriale:** Urin, Haltbarkeit bei  $-18^{\circ}\text{C}$  mehrere Monate.

Klare Urinproben wurden im Verhältnis 1 : 3 mit Laufmittel versetzt. Enthielt die Probe ungelöste Bestandteile (Urinstein) oder sie war trüb, wurde vor der Laufmittelzugabe eine Zentrifugation der Probe erforderlich.

Die Ionenchromatographie erfolgte an einer PRP-X 100 Säule (250 mm x 4,6 mm. Vorsäule: PRP-X 100 20 mm x 4,6 mm) unter Verwendung eines UV-Detektors (217 nm). Als Laufmittel diente 0,1 N NaCl-Lösung mit 10 % Methanol bei einer Pumpgeschwindigkeit von 1,5 ml/min. Der Ionenchromatograph war ausgestattet mit der ICI DP 800 HPLC Kontroll- und Bewertungssoftware, LC 1110 Pumpe, Degasser Uniflows Degasys DG-1310 und dem variablen UV-Detektor LCD 500 (all Gamma Analystechnik GmbH, Bremen, Deutschland). Die Kalibrierung erfolgte durch eine externe Kalibrierung. Als Kalibrierstandard wurde der Anionen-Mehrelementstandard II (Merck) und als Kontrollstandard  $\text{KNO}_3$  zur Analyse (Merck) verwendet.

### 2.2.3 Bestimmung von Thiocyanat nach der Chlorcyan-Pyridin-Barbitursäuremethode

Das Verfahren dient der Erfassung der Thiocyanatbelastung einer Population in epidemiologischen Untersuchungen.

**Prüfmateriale:** Serum, bei  $-18^{\circ}\text{C}$  mehrere Monate haltbar.

Thiocyanat reagiert in gepufferter Lösung mit Tosylchloramid zu Chlorcyan, das mit Pyridin-Barbitursäure-Reagenz einen Farbstoff bildet, dessen Konzentration bei 585 nm gegen einen Blindwert gemessen werden kann [9, 16].

**Im Detail:**

Zu 0,5 ml Urin wurde 1,0 ml Natriumperchloratlösung (24,50 g / 1000 ml) gegeben und anschließend mit 1,0 ml Trichloressigsäure (80,00 g / 1000 ml) deproteinisiert. Nach 1 Stunde Standzeit wurde bei 5000 g abzentrifugiert und vom Überstand wurden 0,5 ml abpipetiert. Dazu gibt man 2,5 ml Phosphatpuffer (68,00 g Kaliumdihydrogenphosphat und 1,75 g Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 1000 ml) und 0,2 ml des Chloramin T-Reagenz (1 g Chloramin T Trihydrat in 100 ml). Nach einer Reaktionszeit von 2 min

wurde 1,0 ml Barbitursäure-Pyridin-Reagenz (1,0 g Barbitursäure wurde in etwa 30 ml destilliertes Wasser und 15 ml Pyridin gelöst. 3,0 ml Salzsäure (37% ig) zugegeben und auf 50 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt) hinzugefügt und die Absorption nach 7 bis maximal 20 min bei 585 nm gegen einen Blindwert gemessen. Die Kalibrierung erfolgte durch externe Kalibrierung.

**Als Kalibrierstandard wurde** der KSCN zur Analyse und als Kontrollstandard NaSCN zur Analyse (beide Merck) verwendet.

### 2.3 Statistische Methoden

Die statistische Bearbeitung erfolgte selbstständig mit dem Statistiksoftwarepaket SPSS (Software Package for Social Sciences). Die Einführung zur Anwendung des Programms erfolgte im Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock\*\*.

Die Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest durchgeführt.

Der gruppenweise Vergleich von Stichproben geschah unter Zuhilfenahme des t-Testes bzw. bei fehlender statistischer Normalverteilung mit den nichtparametrischen Testungen nach Kruskal-Wallis, Mann-Whitney und Wilcoxon.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5% lag bei  $p < 0,05$  ein signifikantes Ergebnis und bei  $p < 0,01$  ein hochsignifikantes Ergebnis vor. Bei Werten von  $p > 0,05$  war das Ergebnis nicht signifikant.

\* und \*\* siehe Danksagung

### 3.1 Ergebnisse

Im Zeitraum von Juli 2005 bis Februar 2006 wurden von 1003 schwangeren Frauen (971 Einlings- und 32 Mehrlingsschwangerschaften) am Tag der Entbindung Urinproben zur Bestimmung des Jodid- und Nitratgehaltes gesammelt. Zusätzlich erfolgten eine Blutentnahme zur Messung des Serum-Thiocyanatpiegels und die Schilddrüsenultraschalluntersuchung.

In die statistische Berechnung gingen nur Daten ein, die allen unter 2.1. genannten Kriterien eindeutig zuzuordnen waren.

Die Jodiduriewerte zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest keine Normalverteilung ( $p < 0,001$ ), weshalb die Ergebnisse nicht als arithmetische Mittel, sondern als Mediane angegeben wurden. Auch die anderen Gruppen in der Auswertung zeigten keine Normalverteilung, weshalb die parameterfreie Testung nach Mann-Whitney beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und Kruskal-Wallis beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben erfolgte.

Von den 1003 Proben konnten nur 947 vollständig ausgewertet werden, weil von 56 Schwangeren entweder die laborchemischen Ergebnisse inkomplett vorlagen oder Angaben zur Jodidprophylaxe fehlten.

Bei allen Frauen mit Jodiduriewerten  $> 500 \mu\text{g/l}$  ( $n=121$ ) handelte es sich um Schnittpunktbindungen. Zur oberflächlichen Hautdesinfektion wurde Povidon-Jod (Braunol®) verwendet. Die 100 g Lösung enthält 7,5 g Povidon-Jod, mit einem Gehalt von 10 % frei verfügbarem Jod. Diese Lösung wird vor dem Eingriff 2-mal großflächig auf den Bauch aufgetragen. Durch Diffusion und die Inzision erfolgt die Aufnahme großer Mengen Jod in den Körper, was die hohen Werte erklärt.

Diese 121 Proben wurden von der Jodidurieauswertung der Gesamtstichprobe ausgeschlossen.

Der Medianwert der Jodidurie in der auswertbaren Stichprobe ( $n=826$ ) betrug  $132,60 \mu\text{g I/l}$ .

Die Häufigkeitsverteilung der Konzentrationsbereiche der Jodidurie zeigt Abb. 1.

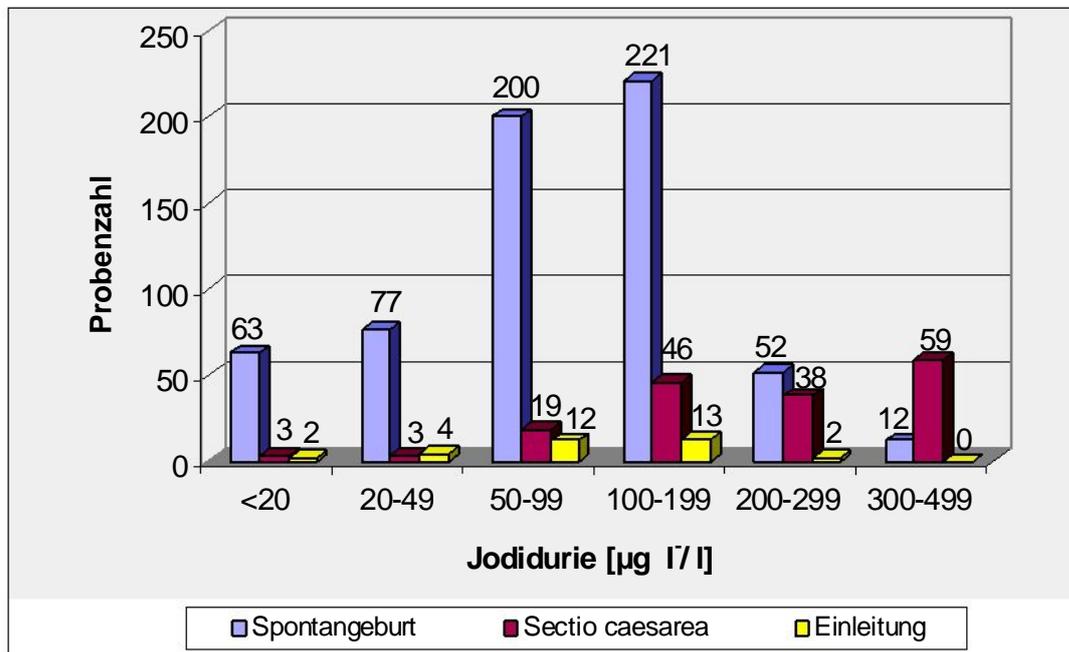


Abb. 1 Häufigkeitsverteilung der Urinjodidkonzentration von schwangeren Frauen am Entbindungstag im Großraum Rostock 2005/2006 (n = 826)

Die Subgruppenanalyse nach Entbindungsarten zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen Frauen nach sectio caesarea und Frauen nach Spontangeburt oder Einleitung (Abb. 2).

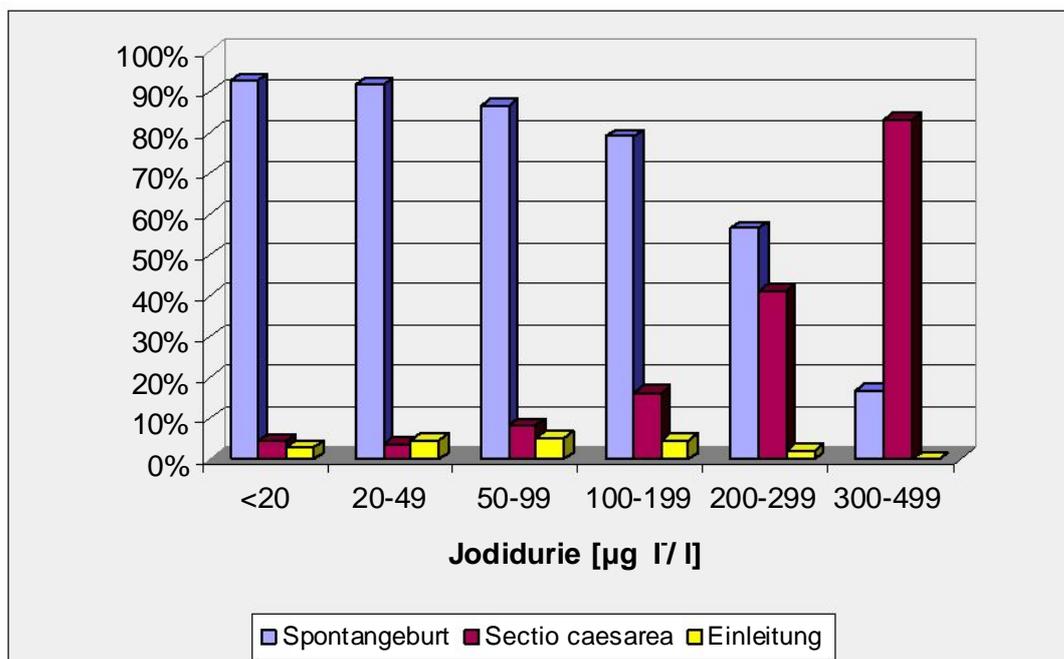


Abb. 2 Urinjodidkonzentration in Abhängigkeit vom Entbindungsmodus

Die mediane Jodidurie von Schwangeren nach sectio caesarea (n=168) betrug 244,49  $\mu\text{g I} / \text{l}$ . Die hohen Werte lassen sich als Folge des präoperativen Hautanstrichs mit jodhaltiger Desinfektionslösung (Braunol®) und Diffusion durch die Haut erklären. Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte nur die Auswertung der Daten der Spontangeburt (n=625) und Einleitungen (n=33) zusammengefasst (n=658).

Der Medianwert der Jodidurie der Schwangeren ohne Jodkontamination lag bei 103,26  $\mu\text{g I} / \text{l}$  (n = 658).

Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung einzelner Konzentrationsbereiche der Jodidurie gibt Abb. 3.

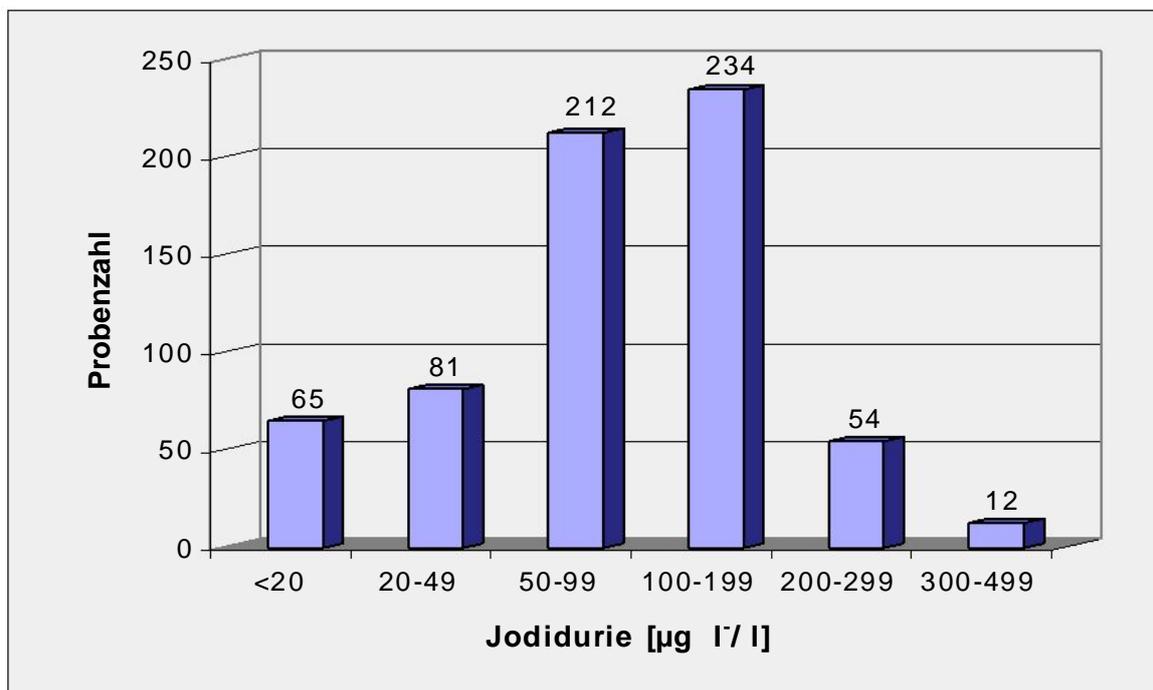


Abb. 3 Häufigkeitsverteilung der Urinjodidkonzentration von schwangeren Frauen ohne Jodkontamination am Entbindungstag im Großraum Rostock 2005/2006 (n = 658)

Bezogen auf die von der WHO [155] empfohlene Einteilung der Jodmangelschweregrade einer Population wiesen 46 % der Schwangeren keinen, 32 % einen milden und 12 % einen mäßigen Jodmangel auf [Abb. 3, Tab.15]. 10 % der Frauen schieden weniger als 20  $\mu\text{g I} / \text{l}$  Urin aus [Abb. 3, Tab.15]. Eine mehr als adäquate Jodversorgung fand sich bei 9 % und eine Überversorgung bei 2 % der Stichprobe [Abb. 3, Tab.15].

Tab. 15 Jodmangelschweregrad nach WHO [155]

Jodmangelschweregrad nach WHO	Jodidurie in $\mu\text{g} / \text{l Urin}$
Schweres Defizit	< 20
Moderater Mangel	20 - 49
Milder Mangel	50 - 99
Optimal	100 - 199
Mehr als adäquat	200 - 299
Mögliche Überversorgung	> 299

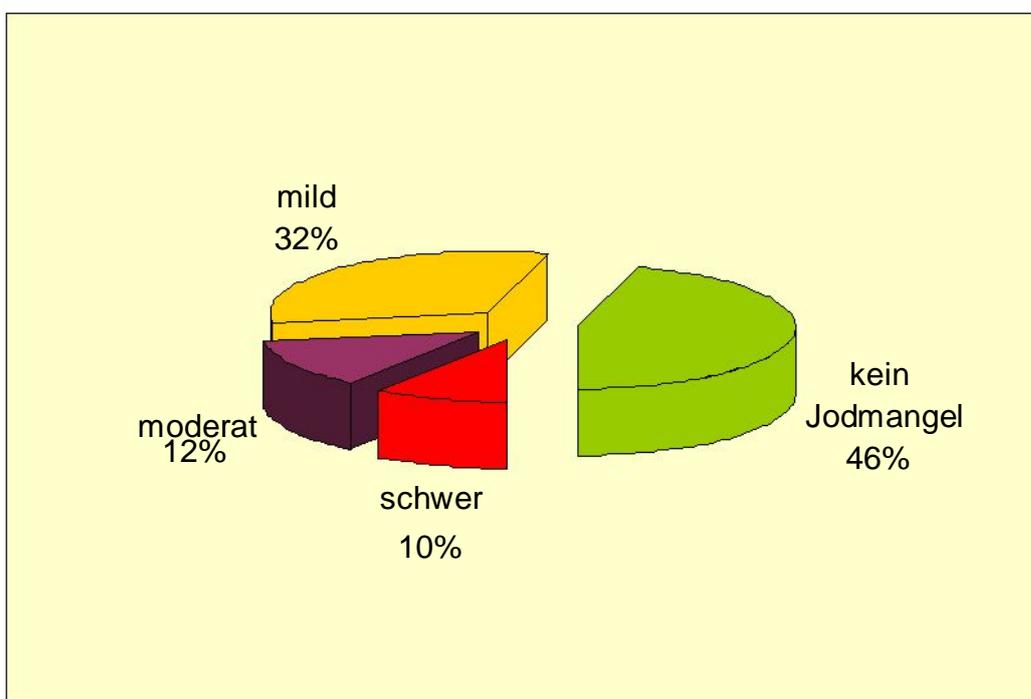


Abb. 4 Relative Häufigkeit der Jodmangelschweregrade nach der WHO bei schwangeren Frauen ohne Jodkontamination am Entbindungstag im Großraum Rostock 2005/2006 (n = 658)

Nach Empfehlungen der WHO im Jahre 2007 [155] wurden die Werte für die Jodidurie bei schwangeren Frauen angehoben [Tab.16]. Entsprechend dieser Vorgaben war die Jodversorgung von schwangeren Frauen im Großraum Rostock zu 79 % unzureichend, bei nur 21 % wurde eine ausreichende oder mehr als ausreichende Jodversorgung nachgewiesen [Abb. 5].

Tab. 16 Einteilung der Jodversorgung bei schwangeren Frauen nach WHO [155]

Jodversorgung nach WHO	Jodidurie in $\mu\text{g} / \text{l}$ Urin
unzureichend	< 150
ausreichend	150 - 249
mehr als ausreichend	250 - 499
exzessiv	$\geq 500$

Eine Übersicht über den Anteil der unzureichend versorgten schwangeren Frauen gibt Abb. 5.

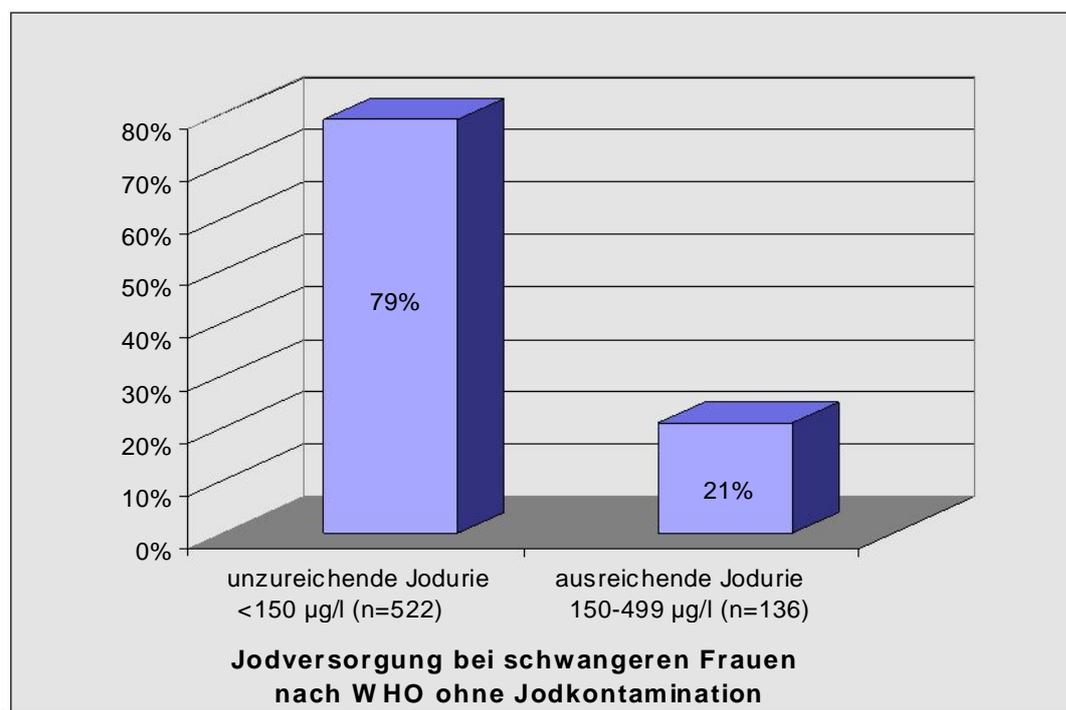


Abb. 5 Anteil der schwangeren Frauen mit unzureichender sowie ausreichender Jodversorgung am Entbindungstag im Großraum Rostock 2005/2006 (n = 658)

### 3.2 Analyse der Subgruppen

#### 3.2.1 Beeinflussung der Jodidurie durch die Einnahme eines Jodidpräparates

Frauen ohne die Einnahme eines Jodidpräparates (n=216) wiesen eine mediane Jodidurie von 92,3  $\mu\text{g} / \text{l}$  auf [Tab. 15]. In der Gruppe der Spontangeburt mit Einnahme eines Jodidpräparates in der Dosis von 100  $\mu\text{g} / \text{d}$  (n=84) betrug die mediane Jodidurie 95,8  $\mu\text{g}$

I/l und in der Gruppe der Spontangeburt mit Einnahme eines Jodidpräparates in der Dosis von 200 µg/d (n=358) betrug die mediane Jodidurie 112,9 µg I / l [Tab.16]. Im Gruppenvergleich ergibt sich statistisch (Mann-Whitney-Test) ein hoch signifikanter Unterschied (p = 0,003) zwischen den Frauen mit fehlender Jodideinnahme und denen mit Einnahme eines Jodidpräparates in der Dosis von 200 µg / d [Tab.16]. Die Frauen mit der angegebenen täglichen Jodidsubstitution von 100 µg, verglichen mit denen ohne Jodideinnahme, zeigten keinen statistischen Unterschied bei der Jodidurie. Beim Vergleich der Schwangeren mit einer Zufuhr von 100 µg Jodid / d und 200 µg Jodid / d, konnte ein Trend zur besseren Jodversorgung bei höherer Jodideinnahme gefunden werden.

Tab.16 Jodidurie bei Frauen mit Spontangeburt mit und ohne Jodideinnahme

<b>Entbindungsart</b>	<b>gültige = n</b>	<b>Median der Jodidurie in µg / l</b>
Spontangeburt Gesamt	658	103,3 µg / l
Spontangeburt ohne Jodideinnahme	216	92,3 µg / l
Spontangeburt mit Jodideinnahme gesamt	442	109,6 µg / l
-200 µg / d	358	112,9 µg / l
-100 µg / d	84	95,8 µg / l

Eine Übersicht über die Jodidurie in Abhängigkeit von der Einnahme eines Jodidpräparates ist in Abb. 6 dargestellt.

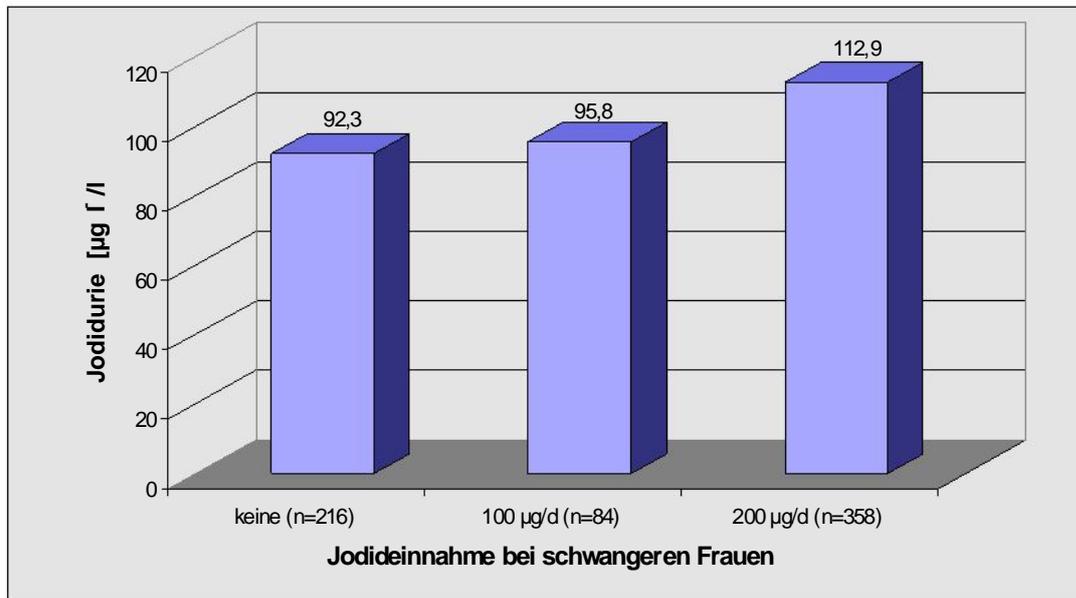


Abb. 6 Abhängigkeit der Jodidurie von der Jodideinnahme bei Frauen ohne Jodkontamination am Entbindungstag im Großraum Rostock 2005/2006

### 3.2.2 Beeinflussung der Jodidurie durch Verwendung von Jodsalz im Haushalt

91 % der 658 Befragten gaben den Gebrauch von Jodsalz im Haushalt an, 9 % verneinten die Verwendung jodierten Speisesalzes. Der Median der Jodidurie für Jodsalzkonsumentinnen betrug  $104,0 \mu\text{g I/l}$ , für Nichtverwenderinnen  $102,8 \mu\text{g I/l}$ .

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen.

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen Jodidurie und Schilddrüsenvolumen

Bei 214 Probandinnen zeigte sich ein Schilddrüsenvolumen von  $\geq 18 \text{ ml}$ , was per Definition als Struma zu werten ist. In dieser Gruppe betrug die mediane Jodidurie  $101,6 \mu\text{g I/l}$ .

Ein normales Schilddrüsenvolumen  $< 18 \text{ ml}$  wurde bei 444 Probandinnen festgestellt. Die mediane Jodidurie ergab  $105,1 \mu\text{g I/l}$ .

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht nachzuweisen.

### 3.2.4 Altersspezifische Jodidurie

Der Altersdurchschnitt der Gesamtstichprobe (n=658) betrug im Mittel 28 Jahre. Das Alter variierte zwischen 18 und 44 Jahren. Die über 40 jährigen wurden auf Grund der geringen Fallzahl in die Dekade der 30 - 40 Jährigen eingeordnet.

Die mediane Jodidurie der 18 bis 20 Jährigen (n=43) lag bei 92,6  $\mu\text{g I} / \text{l}$ , der 21 bis 30 Jährigen (n=405) bei 105,7  $\mu\text{g I} / \text{l}$  und der 31-44 Jährigen (n=210) bei 102,9  $\mu\text{g I} / \text{l}$ .

Die Jodiduriewerte der einzelnen Alterssubgruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

### 3.2.5 Einfluss des Nikotinkonsums auf die Jodidurie

Es erfolgte die Unterteilung in Nichtraucher und Raucher. Aufgrund der Angabe des Nikotinkonsums in pack years (py), war kein sicherer Rückschluss auf das tatsächliche Ausmaß des Konsums möglich. Zu berücksichtigen war, dass das Durchschnittsalter der Probandinnen erst bei 28 Jahren lag und ein Konsum von 0,5 py während der Schwangerschaft schwerwiegender anzusehen ist, als der Konsum von 5 py 2-3 Jahre vor der Schwangerschaft.

Die mediane Jodidurie der Nichtraucherinnen (n=273) betrug 104,4  $\mu\text{g I} / \text{l}$  und die der Raucherinnen (n=385) 103,6  $\mu\text{g I} / \text{l}$ . Einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Jodidurie lies sich in der statistischen Auswertung nicht finden.

### 3.2.6 Zusammenhang zwischen Jodidurie und Frühgeburten

Als Frühgeburten zählen definitionsgemäß alle Entbindungen vor der 37 Schwangerschaftswoche. In der Gruppe der Frühgeburten (n=44) fand sich eine mediane Jodidurie von 107,4  $\mu\text{g I} / \text{l}$ . Bei Frauen (n=614) mit zeitgerechter Entbindung zeigte sich eine mediane Jodidurie von 103,7  $\mu\text{g I} / \text{l}$ .

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht nachweisbar.

### 3.3.1 Nitratausscheidung

Die Werte der Nitratausscheidung zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest keine Normalverteilung ( $p < 0,001$ ), weshalb die Ergebnisse nicht als arithmetrische Mittel, sondern als Mediane angegeben wurden. Auch die anderen Gruppen der Auswertung zeigten keine Normalverteilung, weshalb die parameterfreie Testung nach Mann-Whitney beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und Kruskal-Wallis beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben erfolgte.

Der Medianwert der Nitratausscheidung in der auswertbaren Stichprobe ( $n=658$ ) betrug  $44,2 \text{ mg NO}_3^- / \text{l}$ .

### 3.3.2 Einfluss der Nitratkonzentration auf das Schilddrüsenvolumen

Bei 214 Probandinnen zeigte sich ein Schilddrüsenvolumen von  $> 18 / = \text{ml}$ , was per Definition als Struma zu werten ist. In dieser Gruppe betrug die mediane Nitratkonzentration im Urin  $38,97 \text{ mg NO}_3^- / \text{l}$ .

Ein normales Schilddrüsenvolumen  $< 18 \text{ ml}$  wurde bei 444 Probandinnen festgestellt. Die mediane Nitratausscheidung ergab  $46,76 \text{ mg NO}_3^- / \text{l}$ .

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden.

### 3.3.3 Beeinflussung des Jodidhaushalts durch die Nitratkonzentration.

Inwieweit die strumigene Noxe Nitrat den Jodidhaushalt beeinflusst, wurde bei den 658 Probandinnen untersucht. In der Analyse zeigte sich ein direkter Zusammenhang. Je geringer die Nitratausscheidung, desto geringer die Jodidurie.

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz zur Höhe der Nitratkonzentration und der Höhe der Jodidurie

### 3.3.4 Abhängigkeit der Nitratausscheidung vom Alter

Der Altersdurchschnitt der Gesamtstichprobe ( $n=658$ ) betrug im Mittel 28 Jahre. Das Alter variierte zwischen 18 und 45 Jahren. Die über 40 jährigen wurden auf Grund der geringen Fallzahl in die Dekade der 30 - 40 Jährigen eingeordnet.

Die mediane Nitratkonzentration im Urin der 18 bis 20 Jährigen (n=43) lag bei 43,1 mg  $\text{NO}_3^-$  /l, der 21 bis 30 Jährigen (n=405) bei 45,8 mg  $\text{NO}_3^-$  /l und der 31 - 44 Jährigen (n=210) bei 41,4 mg  $\text{NO}_3^-$  /l.

Die Nitratausscheidung der einzelnen Alterssubgruppen unterschied sich statistisch nicht signifikant voneinander.

### 3.3.5 Einfluss des Nikotinkonsums auf die Nitratausscheidung

Die Unterteilung erfolgte ebenfalls in Nichtraucher und Raucher.

Die mediane Nitratausscheidung der Nichtraucherinnen (n=274) betrug 43,0 mg  $\text{NO}_3^-$  /l und die der Raucherinnen (n=384) 45,1 mg  $\text{NO}_3^-$  /l. Einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Nitratausscheidung ließ sich in der statistischen Auswertung nicht finden.

### 3.3.6 Zusammenhang zwischen Nitratkonzentration im Urin und Frühgeburten

Als Frühgeburten zählen definitionsgemäß alle Entbindungen vor der 37. SSW (Schwangerschaftswoche). In der Gruppe der Frühgeburten (n=44) fand sich eine mediane Nitratkonzentration im Urin von 40,66 mg  $\text{NO}_3^-$  /l. Bei Frauen (n=614) mit zeitgerechter Entbindung zeigte sich eine mediane Nitratkonzentration im Urin von 44,48 mg  $\text{NO}_3^-$  /l.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde nicht gefunden.

### 3.4.1 Thiocyanatkonzentration

Die Thiocyanatkonzentration im Serum zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest keine Normalverteilung ( $p < 0,001$ ), weshalb die Ergebnisse nicht als arithmetrische Mittel, sondern als Mediane angegeben sind. Auch die anderen Gruppen der Auswertung zeigten keine Normalverteilung, weshalb die parameterfreie Testung nach Mann-Whitney beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben und Kruskal-Wallis beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben erfolgte.

Der Medianwert der Thiocyanatkonzentration der Schwangeren ohne Jodkontamination lag bei 5,1 mg  $\text{SCN}^-$  /l (n = 658).

### 3.4.2 Zusammenhang zwischen Thiocyanatkonzentration und Schilddrüsenvolumen

Bei 214 Probandinnen zeigte sich ein Schilddrüsenvolumen von  $> 18$  ml, was per Definition als Struma zu werten ist. In dieser Gruppe betrug die Mediane Thiocyanatkonzentration  $5,3 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$ .

Ein normales Schilddrüsenvolumen  $< 18$  ml wurde bei 444 Probandinnen festgestellt. Die mediane Thiocyanatkonzentration ergab  $5,0 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$ .

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen.

### 3.4.3 Abhängigkeit der Thiocyanatkonzentration vom Alter

Der Altersdurchschnitt der Gesamtstichprobe ( $n=658$ ) betrug im Mittel 28 Jahre. Das Alter variierte zwischen 18 und 44 Jahren. Die über 40 jährigen wurden auf Grund der geringen Fallzahl in die Dekade der 30 - 40 Jährigen eingeordnet.

Die mediane Thiocyanatkonzentration der 18 bis 20 Jährigen ( $n=43$ ) lag bei  $5,3 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$ , der 21 bis 30 Jährigen ( $n=405$ ) bei  $5,1 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$  und der 31-44 Jährigen ( $n=210$ ) bei  $5,3 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$ .

Die Thiocyanatkonzentrationen der einzelnen Alterssubgruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

### 3.4.4 Einfluss des Nikotinkonsums auf die Thiocyanatkonzentration

Die Unterteilung erfolgte in Nichtraucher und Raucher. Die mediane Thiocyanatkonzentration der Nichtraucherinnen ( $n=274$ ) betrug  $4,5 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$  und die der Raucherinnen ( $n=384$ )  $5,5 \text{ mg SCN}^- / \text{l}$ .

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Thiocyanatkonzentration.

### 3.4.5 Zusammenhang zwischen Thiocyanatkonzentration und Frühgeburten

Als Frühgeburten zählten definitionsgemäß alle Entbindungen vor der 37. SSW. In der Gruppe der Frühgeburten (n=44) zeigte sich eine mediane Thiocyanatkonzentration von 5,17 mg SCN<sup>-</sup> / l. Bei Frauen (n=614) mit zeitgerechter Entbindung zeigte sich eine mediane Thiocyanatkonzentration von 5,07 mg SCN<sup>-</sup> / l.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen.

### 3.4.6 Einfluss der Thiocyanatkonzentration auf die Jodidurie

Inwieweit die strumigene Noxe Thiocyanat den Jodidhaushalt beeinflusst, wurde bei 658 Probandinnen untersucht. In der Analyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Thiocyanatkonzentration und Jodidausscheidung.

#### 4.1 Diskussion der Ergebnisse der Jodidurie bei schwangeren Frauen

Das vorliegende Datenmaterial repräsentiert zum aktuellen Zeitpunkt die größte Querschnittsanalyse über die Jodversorgung schwangerer Frauen (n= 658) in Deutschland.

Von den insgesamt 1003 Probanden erfüllten 826 die unter Kapitel 2.1 aufgelisteten Kriterien. Zu den Ausschlusskriterien gehörte eine Jodidurie  $> 500 \mu\text{g} / \text{l}$ , da hier ein Jodexzess anzunehmen ist und somit nicht die reale Jodversorgung einer Population widerspiegelt wird. In den früheren großen Erhebungen zur Jodidurie in Deutschland (Hampel et al. 1994, 1999, 2005) zeigte sich nach entsprechenden Recherchen, dass ab einer Jodidurie  $> 500 \mu\text{g} / \text{l}$  mit einer ausreichenden Wahrscheinlichkeit von einer Jodkontamination ausgegangen werden kann [71, 72, 78]. Des Weiteren betrachtet die WHO Jodidwerte im Urin von mehr als  $500 \mu\text{g} / \text{l}$  bei schwangeren Frauen als supraphysiologisch [155]. Bei den Frauen mit einer Jodidurie  $> 500 \mu\text{g} / \text{l}$  (n=121) handelte es sich fast ausschließlich um Schnittentbindungen. Durch Diffusion und den Hautanschnitt erfolgt rasch die Aufnahme großer Mengen Jod in den Körper, was die hohen Werte erklärte. Diese 121 Proben wurden bereits nicht mehr berücksichtigt. Die mediane Jodidurie in der auswertbaren Stichprobe (n=826) betrug  $132,60 \mu\text{g} \text{ I} / \text{l}$ .

In der Subgruppenanalyse nach Entbindungsmodus zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Jodidurie zwischen den Frauen nach sectio caesarea und nach vaginaler Entbindung. Die mediane Jodidurie von Schwangeren nach Kaiserschnitt (n=168) betrug  $244,49 \mu\text{g} \text{ I} / \text{l}$ . Bei Frauen (n= 658), die vaginal entbunden hatten, wurde eine Jodidurie im Median von  $103,26 \mu\text{g} \text{ I} / \text{l}$  festgestellt.

Da die Probenentnahme bei allen Frauen postnatal erfolgte, war bei einer sectio caesarea die Jodkontamination anzunehmen. Aus diesem Grund wurden diese Ergebnisse ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen. Dass in der Gruppe nicht alle Probandinnen eine Jodidurie  $> 500 \mu\text{g} / \text{l}$  aufzeigten, ist mit der nicht standardisierten Fläche zur Hautdesinfektion (unterschiedliche Größe der Oberflächen) und der daraus resultierenden unterschiedlichen Menge des applizierten Desinfektionsmittels erklärbar. Durch Diffusion über die Haut oder im Rahmen des Hautanschnitts wird iatrogen dem Organismus eine erhebliche Menge Jodid zugeführt. Kritisch zu sehen ist die Probenentnahme nach der Geburt. Zwar entspricht die Bestimmung der Jodidausscheidung im Spontanurin dem aktuellen Jodversorgungszustand eines Individuums [41], doch methodisch wäre die Bestimmung der Jodidurie vor einer möglichen iatrogenen Jodkontamination günstiger

gewesen. Es hätten somit mehr Proben ausgewertet werden können. Diese Überlegung scheitert an der Tatsache, dass der exakte Entbindungszeitpunkt nicht genau vorausgesehen werden kann und während der Entbindung kaum eine gezielte Urinprobe erhältlich ist. Deshalb erfolgte die Probenentnahme bis maximal zum 2. Tag postpartal.

Die weitere Auswertung der Daten erfolgte nur noch mit den 658 Proben, bei denen eine iatrogene Jodkontamination unwahrscheinlich war.

Die mediane Jodidurie bei schwangeren Frauen (n=658) im Großraum Rostock im Jahre 2005 / 2006 betrug  $103,26 \mu\text{g I} / \text{l}$ . Bezogen auf die von der WHO empfohlene Einteilung der Jodmangelschweregrade einer Population [Tab.7, Kap. 1.4] wiesen 46 % der Schwangeren keinen, 32 % einen milden und 12 % einen mäßigen Jodmangel auf, 10 % der Frauen schieden weniger als  $20 \mu\text{g I} / \text{l}$  Urin aus. Eine mehr als adäquate Jodversorgung fand sich bei 11 % der Stichprobe.

Unter Wertung der aktuellen Einteilung WHO/ICCIDD/UNICEF [155] lag die optimale Jodversorgung von Schwangeren (Jodidurie  $>150 \mu\text{g I} / \text{l}$ ) in dieser Stichprobenanalyse nur bei 21 %. Eine unzureichende Jodversorgung wurde bei 79 % der schwangeren Frauen gefunden. Diese Ergebnisse bedeuten eine inadäquate Jodversorgung für schwangere Frauen im Großraum Rostock. Eine Ursache hierfür ist sicherlich, dass der Schilddrüsenhormonmangel meist nicht sehr ausgeprägt ist und somit klinische Hinweise oft fehlen. Jedoch konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bereits bei einer subklinischen Hypothyreose der Mutter die fetale Fehlentwicklungen mit Störungen der neurointellektuellen, neuropsychomotorischen und der neuropsychologischen Entwicklung einhergeht. Kinder dieser Mütter weisen einen deutlich ungünstigeren mentalen Entwicklungsindex auf als Kinder von ausreichend versorgten Müttern [66, 143].

Diese Daten sind umso überraschender, weil der Jodmangel in Deutschland als weitgehend überwunden gilt und die Empfehlung der zusätzlichen Jodidzufuhr bei Schwangeren von  $200 \mu\text{g}$  pro Tag auf  $100 \mu\text{g}$  pro Tag herabgesetzt wurde.

Um zu klären, welchen Einfluss die Einnahme eines Jodpräparates auf die Jodidurie hat, erfolgte die Analyse der Daten entsprechend der Einnahme von  $100 \mu\text{g I}$  pro Tag,  $200 \mu\text{g I}$  pro Tag und keiner zusätzlichen Jodeinnahme. Insgesamt gaben 67 % die regelmäßige Einnahme eines Jodpräparates an. Im Vergleich zu den Daten aus Berlin im Jahre 2000 mit 58 % (Bühling et al.) konnte eine deutliche Steigerung verzeichnet werden [29].

Verglichen mit den Daten aus Bayern aus dem Jahre 2007, lag die Einnahme im Großraum Rostock um 7 % niedriger [88]. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Aufklärung der

werdenden Mütter weiter intensiviert werden muss, damit möglichst alle Schwangeren eine gezielte zusätzliche Jodzufuhr erhalten. Idealerweise sollte dies von den Krankenkassen getragen werden, damit sozial schwache Frauen nicht benachteiligt werden.

Die Jodidurie bei Frauen (n=216) die kein Jodidpräparat einnahmen, ergab im Median 92,3 µg I / l. Im Gegensatz hierzu wurde bei Frauen (n=358), die 200 µg pro Tag zusätzlich in Tablettenform einnahmen, eine Jodidurie von 112,9 µg I / l aufgezeigt. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zu Gunsten der zusätzlichen Jodeinnahme. Gemäß den aktuellen Empfehlungen von WHO/ICCIDD/UNICEF [155] konnten in unserer Studie selbst die Frauen, die täglich 200 µg Jod pro Tag zusätzlich in Tablettenform konsumierten, nur zu 24 % eine optimale Jodversorgung aufzeigen. In der Gruppe der Nichtverwenderinnen fiel das Ergebnis noch deutlicher aus, hier waren nur 16 % optimal mit Jod versorgt.

Frauen, die 100 µg I pro Tag zusätzlich einnahmen, wiesen ähnlich den Nichtverwenderinnen eine Jodidurie von unter 100 µg I / l auf (Jodmangel Grad I nach WHO-Kriterien) [153].

Entgegen unseren Ergebnissen konnte im Jahre 2000 in Berlin [29] die Jodversorgung von Schwangeren (n=103) als optimal nach Einteilung der WHO [155] mit einer medianen Jodidurie von 156 µg Jodid / g Kreatinin festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse zur Jodversorgung wurden 2007 bei schwangeren Frauen (n=230) in Bayern mit einer medianen Jodidurie von 153 µg / l gefunden [88].

In Italien durchgeführte Studien (Marchioni et al. 2008, Mian et al. 2009) konnten trotz der ausreichenden Jodversorgung bei nicht schwangeren Frauen eine unzureichende Jodversorgung bei 92 % beziehungsweise 87 % der Schwangeren aufzeigen [109, 114]. Ein ähnliches Bild spiegeln unsere Ergebnisse im Großraum Rostock bei schwangeren Frauen wieder.

Kritisch betrachtet werden müssen die niedrigen Werte der Jodidurie bei den schwangeren Frauen mit einer Supplementierung von 100 µg I oder 200 µg I pro Tag in unserer Studie. Unter der Annahme einer täglichen Jodidzufuhr von 200 µg pro Tag müsste selbst unter der fehlenden Berücksichtigung des Eintrags über die Nahrung eine Jodidurie von mindestens 140 µg / l zu verzeichnen sein. Dabei wurde bereits der am höchsten anzunehmende Verlust von 30 % über Urin, Schweiß und den Faeces kalkuliert [103]. Es muss konstatiert werden, dass die Angaben der Frauen zur Jodeinnahme nicht ausreichend verlässlich waren oder es noch andere Einflussfaktoren gab, die diese niedrigen Werte

erklären. Eine mögliche Nachlässigkeit bei Einnahme könnte darin begründet sein, dass der Jodmangel in Deutschland als weitgehend überwunden gilt [78] und somit angenommen wurde, dass die Jodversorgung über die Nahrung weitgehend ausreichend ist. Des Weiteren gibt es Gegner einer Jodsubstitution, die mit Argumentationen ohne wissenschaftlichen Hintergrund im Internet die werdenden Mütter verunsichern, so dass eine eher unregelmäßige Einnahme resultieren könnte.

Die Ursache für die niedrigen Werte könnte auch in einer gesteigerten Jodidurie und dadurch vermehrten Jodverlust über die Niere [97, 64, 59] begründet sein. Dies hätte ein kontinuierliches Absinken des Jodpools zu Folge. Aufgrund der gesteigerten Durchblutung resultiert eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und daraus eine gesteigerte Jodidurie. Dies tritt vor allem im 1. Trimenon auf [59, 121]. Zusätzlich kommt es in der 10.-12. Schwangerschaftswoche (SSW) zu einem Transfer von maternalen T4 über die Nabelschnur zum Foetus, was eine weitere Entleerung des Jodidspeichers verursacht [65]. In der 2. Schwangerschaftshälfte ist der Metabolismus der Schilddrüsenhormone in der Peripherie gesteigert, da die aus der Placenta freigesetzte Dejodase zur Inaktivierung von T4 zu biologisch inaktivem Reserve T3 führt [24]. Alle diese Mechanismen könnten die niedrigen Jodidwerte unserer Studie begründen. Vor allem wenn die Jodprophylaxe erst in der Schwangerschaft begonnen wird. Es ist anzunehmen, dass die meisten Frauen erst nach positivem Schwangerschaftstest mit der Jodprophylaxe beginnen. Das erste und dritte Kind wird im Allgemeinen weniger geplant, als das zweite Kind [30]. Hieraus könnte eine verspätete Jodeinnahme resultieren. Ein bis dahin bereits erheblich entleerter Jodidpool wird dann kaum noch aufzufüllen sein und die Jodprophylaxe verhindert nur noch eine Ausweitung des Jodmangels. Verlässliche Untersuchungen, im welchen Umfang diese Mechanismen die Jodidurie beeinflussen, gibt es nicht.

Weitere negative Einflussfaktoren könnten in der Uringewinnung am 1. oder 2. Tag nach der Geburt begründet sein. Unter der Annahme, dass am Tag der Geburt und möglicherweise auch am 1. Tag nach der Geburt kaum eine Jodaufnahme mittels Nahrung und Jodpräparat erfolgt, könnte bereits am 2. Tag eine erniedrigte Jodidurie angenommen werden. Jedoch dürfte sich dies bei einem ausreichend versorgtem Individuum nicht in dieser Deutlichkeit darstellen. Zumal es hierfür keine verlässlichen Daten gibt und der Großteil der Proben am 1. Tag nach der Entbindung gewonnen wurde.

Zusätzlich könnte eine fehlerhafte Jodidbestimmungen im Labor diskutiert werden, sowie die suboptimale Lagerung der Urinproben. Da die Urinproben umgehend im hauseigenem

Labor der Universität Rostock tiefgekühlt und bei  $< -20\text{ °C}$  bis zur Analytik gelagert wurden, darf dieser Fehlerpunkt als eliminiert gelten. Die modifizierte Methode nach Wawschinek misst den Urinjodidgehalt ausreichend präzise, eignet sich aber aufgrund der raschen nahrungsabhängigen Schwankungen der Jodidausscheidung nicht für die Beurteilung der individuellen Jodversorgung [104, 150]. In der vorliegenden Studie erfolgten die Jodidbestimmungen im Urin auf der Basis der Sandell Kolthoff Reaktion [135, 136]. Die Methode repräsentiert international den Goldstandard für die Bestimmung des Jodidgehaltes im Urin für epidemiologische Zwecke. Das Analysenverfahren basiert auf einer katalytischen Reaktion und ist damit relativ störanfällig. Mögliche Störgrößen sind Temperatur, Reaktionszeit, Probleme beim Probenaufschluss, die Probenaufbereitung und die photometrische Messung. Zur Minimierung der Fehlerquellen wurden die Messungen nur von einer erfahrenen technischen Assistentinnen durchgeführt. Durch die Mitführung eines Kontrollstandards und eines gepoolten Urins bekannter Jodidkonzentration (Kontrollkarten) konnten auftretende Abweichungen bei der Präzision und Richtigkeit der Messungen erkannt und beseitigt werden. Die Untersuchungsmethode ist von der WHO empfohlen. Die Ergebnisse sind als valide anzusehen.

Zusammenfassend lässt sich für Schwangere als Gruppe mit einem erhöhten Jodbedarf eine unzureichende Jodversorgung nach WHO-Kriterien [155] im Großraum Rostock im Jahre 2005 / 2006 feststellen. Die Untersuchung stellt zum aktuellen Zeitpunkt die größte Querschnittsanalyse über die Jodversorgung von schwangeren Frauen ( $n=658$ ) in Deutschland dar. Das Ergebnis weicht deutlich von den Untersuchungen aus Berlin und Bayern ab. Die Notwendigkeit einer gesamtdeutschen Erhebung der Jodversorgung bei Schwangeren ist dringend erforderlich.

#### 4.2 Diskussion der Subgruppenanalyse der Jodidurie

Der tägliche Gebrauch von Jodsalz wurde insgesamt von 91 % der 658 Probanden angegeben. Das entspricht den Anforderungen der WHO für eine optimale Jodversorgung einer Population [41]. Bei den Jodsalzkonsumenten konnte eine Jodidurie von  $104,0\text{ }\mu\text{g I}^- / \text{l}$  und bei Nichtverwenderinnen von  $102,8\text{ }\mu\text{g I}^- / \text{l}$  gefunden werden. In mehreren Erhebungen wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Die Jodidausscheidungswerte lagen bei Jodsalzverwenderinnen im Median um  $7\text{ }\mu\text{g I}^- / \text{l}$  höher als bei Nichtverwenderinnen [71, 72, 74, 113].

Eine quantitative Kontrolle des Jodidsalzkonsums war bei dieser Erhebung nicht möglich. Erhebliche Schwankungen sind anzunehmen. Ein geringerer Gebrauch von Jodsalz könnte im zunehmenden Verzehr von Fertiggerichten begründet sein [148]. Diese sind in der Regel nur mit Kochsalz zubereitet. Ein Grund hierfür dürfte sein, dass es in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten unterschiedliche Vorgaben bezüglich der Höchstmengen und der Verwendung verschiedener Jodverbindungen zur Kochsalzjodierung gibt. Dies führt zu Handelshemmnissen für Lebensmittelhersteller die international ihre Produkte vertreiben, weshalb nur reines Kochsalz ohne Jod verwendet wird. [44].

Das Schilddrüsenvolumen lag bei 32 % aller Probandinnen über 18 ml, was per Definition als Struma zu werten ist. In der Berliner Arbeit aus dem Jahre 2000 [29] hatten lediglich 12,6 % der schwangeren Frauen eine Struma. Im Schilddrüsen-Screening 2001-2002 (Papillon 2003) wurde bei 96000 Beschäftigten deutscher Großunternehmen im Alter zwischen 18-65 Jahren bei 18,7 % eine Struma nachgewiesen [137]. Somit zeigt sich bei schwangeren Frauen eine deutliche Strumaprävalenz, was die Annahme einer unzureichenden Jodversorgung weiter stützt.

Die Probandinnen (n=214) mit einer Struma hatten eine mediane Jodidurie von 101,6 µg I / l. Schwangere Frauen (n=444) mit einem normalen Schilddrüsenvolumen wiesen eine mediane Jodidurie von 105,1 µg I / l auf. Zwar zeigte dieses Ergebnis keine Signifikanz, aber ein Trend zu einem geringeren Schilddrüsenvolumen bei einer besseren Jodversorgung ist gegeben.

Keinen Einfluss auf die Jodidurie und damit auf die ausreichende Jodversorgung hatten das Alter oder der Nikotinkonsum.

Bei einer unzureichenden Jodversorgung gab es keinen Hinweis für eine erhöhte Frühgeburtenrate (Entbindungen vor der 37. Schwangerschaftswoche). Aufgrund der geringen Fallzahlen ist Ergebnis als nicht valide einzuschätzen.

#### 4.3 Einfluss von Nitrat als strumigene Noxe

Die mediane Nitratausscheidung in der auswertbaren Stichprobe (n=658) betrug 44,2 mg  $\text{NO}_3^-$  / l. In der Arbeit von Hampel et al 2003 [69], zeigte sich bei Frauen in Deutschland eine Nitratidurie von 51,5 mg  $\text{NO}_3^-$  / l. Somit liegen die aktuellen regionalen Daten unter dem gesamtdeutschen Schnitt und erheblich unter der von der WHO [151] empfohlenen Grenze von 3,65 mg  $\text{NO}_3^-$  / kg Körpermasse. Wird ein Körpergewicht von 70 kg vorausgesetzt,

wäre die Obergrenze somit bei 256 mg  $\text{NO}_3^-$ /l. Diesen Wert überschritten lediglich 2 Probandinnen (0,3 % der Gesamtstichprobe). Weitere 9 Probandinnen überschritten den Wert von 150 mg  $\text{NO}_3^-$ /l (2,5 % des untersuchten Kollektivs). Bei ca. 97 % der Untersuchten konnte eine Nitratausscheidung von weniger als 150 mg  $\text{NO}_3^-$ /l ermittelt werden. Diese Werte sind auch bei Annahme eines deutlich geringen Körpergewichts als unbedenklich einzustufen.

Verglichen wurde des Weiteren der Einfluss von Nitrat auf die Strumahäufigkeit. Bei den Probandinnen (n=214) mit einer Struma (Schilddrüsenvolumen > 18 ml) zeigte sich eine mediane Nitratausscheidung im Urin von 38,97 mg  $\text{NO}_3^-$ /l. 450 Frauen hatten ein normales Schilddrüsenvolumen (n= 444), die mediane Nitratausscheidung ergab einen Wert von 46,76 mg  $\text{NO}_3^-$ /l.

In beiden Gruppen lag die Nitratausscheidung deutlich unter der von der WHO angegebenen Strumaschwelle [151]. Der signifikante Unterschied in beiden Gruppen dürfte rein zufällig sein. Der scheinbare inverse Zusammenhang mit der Schilddrüsengröße könnte von der Jodversorgung als dominierende strumigene Noxe überdeckt sein. Die Daten zeigen insgesamt einen fehlenden Einfluss von Nitrat auf die Strumaprävalenz. Ähnliche Daten wurden bei Hampel et al 2003 gefunden [69].

In der Datenauswertung zwischen Jodidurie und Nitratausscheidung zeigte sich, dass bei niedriger Jodidurie die Nitratausscheidung ebenfalls erniedrigt ist. Umgekehrt zeigte sich bei optimaler Jodidurie eine erhöhte Nitraturie. In beiden Gruppen waren die Werte deutlich unter der Obergrenze der WHO [151]. Es konnte auch kein Signifikanzniveau gefunden werden. Eine Ursache könnte in der kompetitiven Hemmung der Jodidaufnahme durch partielle Blockade des Natrium-Jodid-Symporters liegen [103]. Durch die höheren Nitratwerte könnte eine verminderte Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse resultieren und damit die verstärkte Ausscheidung über den Urin. Für diese Annahme gibt es jedoch keine Untersuchung, die diesen Sachverhalt belegen würde. Ebenfalls wäre denkbar, dass die Konstellation rein zufällig ist.

Im Weiteren konnte kein altersbedingter Einfluss auf die Nitraturie gefunden werden. Ähnliche Ergebnisse in den vergleichbaren Altersdekaden wurde 2003 von Hampel et al. [69] gefunden.

Eine Beeinflussung der Nitratausscheidung durch den Nikotinkonsum war nicht zu finden.

Die Frühgeburtenrate war auch bei höherer Nitratkonzentration im Urin nicht erhöht.

Zusammenfassend wurde in der Untersuchung im Großraum Rostock im Jahre 2005/2006 eine unbedenkliche Nitratbelastung aufgezeigt. Einen negativen Einfluss auf die Schilddrüsengröße oder Jodidurie wurde, wie in der Arbeit von Hampel et al 2003 [69], nicht gefunden.

#### 4.4 Einfluss von Thiocyanat als strumigene Noxe

Die mediane Thiocyanatkonzentration bei 658 Schwangeren ohne Jodkontamination lag bei 5,1 mg  $\text{SCN}^- / \text{l}$ . Damit lagen die Werte deutlich unterhalb des Schwellenwerts von 8-60  $\text{SCN}^- / \text{l}$  bei dem eine strumigene Wirkung zu erwarten ist. Trotzdem befanden sich die Werte über den physiologischen Serumspiegel von 2- 4 mg / l [13, 25, 36, 80]. Die Werte bedeuten einen Anstieg der Thiocyanatserumkonzentration im Vergleich zur Arbeit von Hampel et al.1999 [70]. Damals wurden Werte von 3,5 mg  $\text{SCN}^- / \text{l}$  bei Frauen gefunden. Die Ursache hierfür dürfte in erster Linie in einer weitgehend bewussten Ernährung während der Schwangerschaft liegen. Durch die deutsche Gesellschaft für Ernährung werden eine rohkostreiche Ernährung (z. B. Spinat oder Brokkoli) und ein regelmäßiger Milchkonsum empfohlen [45]. Gerade Brassica-Pflanzen (z. B. Wirsingkohl und Brokkoli) weisen den höchsten Gehalt an Thiocyanat auf. Bei den tierischen Lebensmitteln sind es vor allem Vollmilch, Joghurt und Schnittkäse [147]. Somit lässt sich am ehesten ein ernährungsbedingter Einfluss ableiten. Im Folgenden wurde untersucht, inwieweit die höheren Thiocyanatwerte einen Einfluss auf das Schilddrüsenvolumen und die Jodidurie hatten.

Bei 214 Probandinnen wurde eine Struma festgestellt, die mediane Serumkonzentration lag bei 5,34 mg  $\text{SCN}^- / \text{l}$ . Die 444 Probandinnen ohne Struma hatten eine mediane Thiocyanatkonzentration von 4,95 mg  $\text{SCN}^- / \text{l}$ . Diese Werte erreichen keine Signifikanz. Die Thiocyanatkonzentration hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Schilddrüsenvolumina. Auch bei einer höheren Serumkonzentration von Thiocyanat wurde keine verstärkte Strumaprävalenz gefunden. In den Studien von Hampel et al.1999 [70] und Zöllner et al. 2003 [161] wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Aus diesen Daten darf konstatiert werden, dass Thiocyanatwerte unterhalb des Schwellenwerts keine Zunahme der Schilddrüsenvolumina verursachen.

Der Thiocyanatspiegel hatte in unserer Untersuchung ebenfalls keinen Einfluss auf die Jodidurie. In den unterschiedlichen Altersdekaden fand sich kein Hinweis für eine relevante Veränderung der Thiocyanatkonzentration.

Einen signifikanten Einfluss auf den Thiocyanat Spiegel hatte der Nikotinkonsum. Die mediane Thiocyanatkonzentration der Nichtraucherinnen (n=273) betrug 4,5 mg SCN<sup>-</sup> /l. und die der Raucherinnen (n=385) 5,5 mg SCN<sup>-</sup> /l. Diese Zusammenhänge wurden ebenfalls von Hampel et al. 1999 [70] und Zöllner et al. 2003 [161] gefunden. Die Ursache hierfür ist in der Entgiftung von Cyanid im Kondensat des Tabakrauchs zu Thiocyanat zu sehen [77]. Im Vergleich zu den Untersuchungen aus 1999 und 2003 sind die Unterschiede in beiden Gruppen nicht so deutlich. Die Ursache ist auf eine Schwäche des Fragebogens zurückzuführen. Der Nikotinkonsum wurde zwar in pack years abgefragt, jedoch nicht, wann der letzte Konsum erfolgte. Es ist kaum vorstellbar, dass ca. 60 % der Frauen während und sogar bis zum Ende der Schwangerschaft rauchten. Dies würde aktuellen Untersuchungen in Mecklenburg - Vorpommern widersprechen. Hier wurde ein Raucheranteil während der Schwangerschaft von 17,3% ermittelt [133].

Einen Zusammenhang zwischen Frühgeburten und erhöhten Thiocyanat Spiegel konnte nicht gefunden werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist das Ergebnis als nicht valide einzuschätzen.

Zusammenfassend wurde in der Untersuchung im Großraum Rostock im Jahre 2005 / 2006 eine Thiocyanatbelastung unterhalb des Schwellwerts ermittelt. Ein negativer Einfluss auf die Schilddrüsengröße oder Jodidurie wurde nicht gefunden. Der Nikotinkonsum führt zu einer Erhöhung des Thiocyanat Spiegels. Die Ergebnisse bestätigen vorherige Untersuchungen (Hampel et al. 1999 [70] und H. Zöllner et al. 2003 [161]).

## 5. Zusammenfassung

Das vorliegende Datenmaterial repräsentiert zum aktuellen Zeitpunkt die größte Querschnittsanalyse über die Jodversorgung schwangerer Frauen (n= 658) in Deutschland.

Wir untersuchten von Juli 2005 - Februar 2006 Urine schwangerer Frauen auf den Jodidgehalt im Großraum Rostock. Gleichzeitig wurde durch einen standardisierten Fragebogen die Verwendung von jodiertem Speisesalz und die Einnahme jodhaltiger Tabletten als mögliche Jodquelle eruiert.

Die Jodidmessung im Urin erfolgte mittels der modifizierten Cer-Arsenit-Methode nach Wawschinek in einem standardisierten und weltweit anerkannten Verfahren [104, 150, 160]. Es erfolgten ständig interne Qualitätskontrollen.

Die Gesamtstichprobe umfasste 1003 Probandinnen (971 Einlings- und 32 Mehrlingsschwangerschaften). Zu den Ausschlusskriterien gehörte eine Jodidurie  $> 500 \mu\text{g} / \text{l}$ , da hier ein Jodexzess anzunehmen war und dies nicht die reale Jodversorgung einer Population widerspiegelt. Da die Probenentnahme bei allen Frauen postnatal erfolgte, war bei einer sectio caesarea ebenfalls die Jodkontamination anzunehmen. Für die Datenanalyse wurden letztendlich 658 Proben verwendet, da hier eine iatrogene Jodkontamination weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Unter Berücksichtigung von Jodidwerten bis  $500 \mu\text{g} / \text{l}$  Urin lag die Stichprobe nicht normal verteilt vor. Im Median betrug die Jodidurie im Großraum Rostock  $103,26 \mu\text{g} / \text{l}$ . Bezogen auf die von der WHO [155] empfohlene Einteilung nach Jodmangelschweregraden für ein Individuum lag bei 46 % der untersuchten Proben kein Jodmangel vor, 32 % zeigten einen milden und 12 % einen mäßigen Jodmangel auf. Ein schwerer Jodmangel wurde bei 10 % aller Probandinnen festgestellt [Abb. 4, Kap. 3.1.]. Unter Wertung der aktuellen Empfehlung der WHO/ICCIDD/UNICEF [155] für schwangere Frauen lag die optimale Jodversorgung (Jodidurie  $>150 \mu\text{g} / \text{l}$ ) in dieser Stichprobe nur bei 21 %. Eine unzureichende Jodversorgung wurde bei 79 % der Probandinnen gefunden.

Diese Ergebnisse bedeuten eine inadäquate Jodversorgung für schwangere Frauen im Großraum Rostock.

Entgegen unserer Ergebnisse wurden im Jahre 2000 in Berlin und 2007 in Bayern bei kleineren Stichproben eine mediane Jodidurie von  $153 - 156 \mu\text{g} / \text{l}$  gefunden [29,88].

In zahlreichen regionalen und gesamtdeutschen Studien der letzten Jahre konnte eine adäquate Jodversorgung bei Erwachsenen in Deutschland nachgewiesen werden. Ebenso wurde in regionalen Erhebungen bei präpuberalen Kindern nur noch in weniger als 5 % ein Schilddrüsenvolumen oberhalb der altersbezogenen 97. Perzentile gefunden, was einer adäquaten Jodversorgung entspricht [3, 74, 100, 131, 156]. Hampel et al. konnten in Deutschland 1999 bei Schülern im Alter von 6 - 12 Jahren und 2005 bei Erwachsenen eine Jodidurie im WHO-Zielbereich nachweisen [71, 78]. Die Jodversorgung bei Risikogruppen war bisher nur unzureichend erfasst.

Die Jodsalzverwendung gaben 91 % der schwangeren Frauen an, was keine nennenswerte Anhebung der Jodidurie zur Folge hatte. Da die Kontrolle der Verwendungsmenge nicht möglich war, ist die Aussagekraft als gering anzusehen.

Zu der unzureichenden Jodversorgung der Probandinnen zeigte sich entsprechend eine deutliche Zunahme der Strumahäufigkeit. Bei 32 % aller schwangeren Frauen im Großraum Rostock (n = 658) wurde ein Schilddrüsenvolumen von mehr als 18 ml gefunden.

Entgegen unserer Ergebnisse zeigte sich in der Berliner Arbeit im Jahre 2000 nur bei 12,6 % der Schwangeren eine Struma. Auch im Schilddrüsen-Screening von Papillon (2001 - 2002) wurde nur bei 18,7 % der Erwachsenen eine Struma nachgewiesen [29, 137].

Die hohe Strumainzidenz in unserer Kohorte unterstreicht die klinische Relevanz der unzureichenden Jodversorgung.

In der Subgruppenanalyse konnte ein Trend zum geringeren Schilddrüsenvolumen bei besserer Jodversorgung gefunden werden. Ohne Einfluss auf die Jodidurie waren das Alter und der Nikotinkonsum. Eine erhöhte Frühgeburtenrate bei schlechterer Jodversorgung konnte nicht gefunden werden.

Frauen die 200 µg Jod pro Tag zusätzlich in Tablettenform einnahmen, schieden 112,9 µg I / l aus. Bei fehlender Einnahme betrug die Jodidurie im Median nur 92,3 µg I / l.

Schwangere die 100 µg Jod pro Tag zusätzlich einnahmen, zeigten ähnlich niedrige Jodiduriewerte wie die Nichtverwenderinnen.

Die Ergebnisse machen eine gesamtdeutsche Erhebung der Jodidurie bei Risikogruppen, besonders schwangeren Frauen, dringend erforderlich. Auch während der Schwangerschaft wäre die Überwachung des Jodstatus sinnvoll. Vor einer geplanten Jodsubstitution sollte die individuelle Jodidversorgung so gut wie möglich abgeschätzt werden. Dazu kann ein Fragebogen hilfreich sein, der die Verwendung von Jodsalz, den Verzehr von Milchprodukten, Seefisch und Nahrungsergänzungspräparaten eruiert. Aus den Ergebnissen muss konstatiert werden, dass die Einnahme von 200 µg Jodid / Tag in Tablettenform weiterhin erforderlich scheint. Ein Jodexzess (Jodidurie > 500 µg /l) und daraus resultierend eine mögliche Gesundheitsgefährdung [31] ist hierunter nicht zu erwarten. Um einer Benachteiligung finanzschwacher Mütter vorzubeugen, empfiehlt sich die Kostenübernahme durch die Krankenkasse. Bereits eine subklinische Hypothyreose der Mutter kann mit einer fetalen Fehlentwicklung einhergehen. Dies zeigt sich unter anderem in einem ungünstigeren mentalen Entwicklungsindex [66, 143]. Somit sind die Folgen der unzureichenden Jodprophylaxe für den Fetus nicht abschätzbar. Zukünftig sollten die Untersuchungen dahingehend weiter intensiviert werden.

Die strumigene Noxe Nitrat lag in dem untersuchten Kollektiv deutlich unter der von der WHO [151] empfohlenen Strumaschwelle. Ebenfalls lag die mittlere Konzentration niedriger als bei Hampel et al. im Jahre 2003 [69]. In den Subgruppen konnte kein Einfluss auf das Schilddrüsenvolumen oder die Jodidurie gefunden werden. Der Nikotinkonsum und das Alter hatten keinen Einfluss auf die Nitratausscheidung.

Die Thiocyanatbelastung lag im Großraum Rostock bei schwangeren Frauen unterhalb des strumigenen Schwellenwertes. Einen negativen Einfluss auf die Schilddrüsengröße oder Jodidurie wurde nicht gefunden. Der Nikotinkonsum führt zu einer Erhöhung des Thiocyanatpiegels, der bei den Raucherinnen ebenfalls unter dem Schwellenwert lag. Die Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen von Hampel et al. 1999 [70] und H. Zöllner et al. 2003 [161].

Die strumigene Potenz von Nitrat und Thiocyanat hat allenfalls eine individuelle, aber keine endemische Bedeutung. Der Jodversorgungsstatus scheint hierbei ebenfalls nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, sofern die Werte unterhalb der Strumaschwelle liegen.

Die mangelnde Jodversorgung Schwangerer und Stillender darf nicht allein als regionales Problem betrachtet werden. Es sollte als gesundheitspolitisches Problem auf Bundesebene angegangen werden. Besonders die Aufklärung werdender Mütter spielt hier eine wichtige Rolle. Im Rahmen der gesetzlichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen in der 9. – 12., 19. – 22. und 29. – 32. Schwangerschaftswoche halten wir das Schilddrüsenmonitoring für wichtig. Die Jodprophylaxe bei Schwangeren muss auch einen relevanten Stellenwert in der Ausbildung von Geburtshelfern und Hebammen erhalten. Die Jodsupplementierung kann nur erfolgreich sein, wenn sie als Kassenleistung finanziert wird. Sie ist unkompliziert und nur mit geringen Kosten verbunden. Passagere und permanente Folgen des Jodmangels während der Gravidität können dadurch deutlich minimiert bzw. verhindert werden.

1. Jod muss als essentielles Spurenelement dem Organismus täglich in ausreichender Menge zugeführt werden. Der individuelle Bedarf hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die biologische Situation eines Individuums, wie Gravidität, Stillphase oder Lebensalter, hat einen erheblichen Einfluss auf den Jodbedarf. Einen eher untergeordneten Einfluss haben strumigene Substanzen. Jodmangel verursacht pathologische Veränderungen an der Schilddrüse, es resultiert bei längerem Mangel eine Jodmangelstruma. Die anhaltende Jodunterversorgung bewirkt eine Abnahme der Synthese von Schilddrüsenhormonen. Dies hat komplexe Auswirkungen auf den Organismus. Vor allem in der Fetalphase und im frühen Lebensalter führt ein Schilddrüsenhormonmangel zu schweren Störungen der Hirn- und Skelettentwicklung (Kretinismus).
2. Die Kosten für das Gesundheitssystem aufgrund des Jodmangels und deren Folgeerkrankungen betragen jährlich mehr als eine Milliarde Euro.
3. Die Prophylaxe des Jodmangels erfolgt überwiegend durch den Einsatz von jodiertem Speisesalz (20 mg Jodid pro kg Kochsalz). Während der Schwangerschaft ist die zusätzliche Einnahme von Jodidtabletten aufgrund des erhöhten Bedarfs angeraten.
4. Deutschland zählt naturgemäß zu den Jodmangelgebieten, da heimische Agrarprodukte und das Trinkwasser zu wenig Jod enthalten. Der Jodversorgungsstatus hat sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert. Dies ist auf die breite Zusetzung von Jod in den Lebensmitteln und den relativ hohen Jodgehalt von Milch und Milchprodukten zurückzuführen. Eine adäquate Jodversorgung konnte bei Kindern 1999 und bei Erwachsenen 2005 bundesweit durch Hampel et al. nachgewiesen werden. Die Jodversorgung bei Risikogruppen wurde bisher nur unzureichend erfasst.
5. Die strumigenen Noxen wie Nitrat und Thiocyanat stellten in bisherigen Untersuchungen kein endemisches Risiko dar. Die bisher ermittelten Belastungen lagen jeweils unterhalb der von der WHO definierten Strumaschwelle.

6. Wir untersuchten von Juli 2005 - Februar 2006 die Urine schwangerer Frauen (n=1003) aus dem Großraum Rostock auf ihren Jodid- und Nitratgehalt. Des Weiteren wurde im Serum Thiocyanat bestimmt. Die Gesamtstichprobe umfasste 658 Probandinnen nach Ausschluss aller Proben mit einer möglichen Jodidkontamination. Mit einem standardisierten Fragebogen wurden die Probandinnen nach der Verwendung von jodiertem Speisesalz, der Einnahme von Jodidpräparaten und dem Nikotinkonsum befragt.
7. Die Jodidbestimmung im Urin erfolgte mittels der Cer-Arsenit-Methode nach dem Prinzip von Sandell und Kolthoff in einer Modifikation nach Wawschinek in einem standardisierten und weltweit anerkannten Verfahren. Dieses Verfahren gilt als Standardmethode und ist von der WHO empfohlen. Es erfolgten ständig interne Qualitätskontrollen.
8. Bezogen auf die von der WHO empfohlene Einteilung nach Jodmangelschweregraden für ein Individuum lag bei 46 % der untersuchten Frauen kein Jodmangel vor, 32 % zeigten einen milden und 12 % einen mäßigen Jodmangel auf. Ein schwerer Jodmangel wurde bei 10 % aller Probandinnen festgestellt. Im Median betrug die Jodidurie im Großraum Rostock 103,26 µg / l. Entsprechend den aktuellen Empfehlung der WHO/ICCIDD/UNICEF für Schwangere lag die optimale Jodversorgung (Jodidurie > 150 µg / l) in dieser Stichprobe nur bei 21 %. Eine unzureichende Jodversorgung wurde bei 79 % der Probandinnen im Großraum Rostock gefunden.
9. Auffällig war die Strumenhäufigkeit von 32 %. Als Struma wird ein Schilddrüsenvolumen bei Frauen von mehr als 18 ml angesehen. Die hohe Strumainzidenz in unserer Kohorte unterstreicht die klinische Relevanz der unzureichenden Jodversorgung.

10. Die tägliche Einnahme von 200 µg Jod pro Tag in Tablettenform erbringt eine deutliche Verbesserung des Jodstatus. Frauen die 100 µg I pro Tag zusätzlich einnahmen, zeigen ähnlich den Nichtverwenderinnen eine Jodidurie von unter 100 µg I / l (Jodmangel Grad I nach WHO-Kriterien).
11. Nikotin und das Alter haben auf den Jodversorgungsstatus keinen Einfluss.
12. Eine strumigene Potenz von Nitrat und Thiocyanat ist nur vorhanden bei Überschreitung der jeweiligen Schwellenwerte und gleichzeitigem relevanten Jodmangel.
13. Der Gebrauch von Jodsalz im Haushalt wurde von 91% der Probandinnen bejaht.
14. Im Vergleich mit kleineren Stichproben aus dem Jahre 2000 und 2007 zeigte die Rostocker Kohorte eine deutlich geringere Jodidurie.
15. Die Jodidprophylaxe in Tablettenform für Risikogruppen wie Gravide oder Stillende sollte weiterhin mit 100-200 µg Jod pro Tag erfolgen, sofern eine individuelle alimentäre Jodunterversorgung eruierbar ist.
16. Die ausreichende Aufklärung werdender Mütter ist erforderlich. Hierfür sind nicht nur die Ärzte sondern auch die Geburtshelfer und Hebammen gefragt.
17. Im Rahmen der gesetzlichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen in der 9. – 12., 19. – 22. und 29. – 32. Schwangerschaftswoche ist das Schilddrüsenmonitoring wichtig.
18. Die Jodsupplementierung kann nur erfolgreich sein, wenn sie als Kassenleistung finanziert wird. Sie ist unkompliziert und nur mit geringen Kosten verbunden.
19. Passagere und permanente Folgen des Jodmangels während der Gravidität könnten dadurch deutlich minimiert bzw. verhindert werden.

1. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-566
2. Als C, Haldimann M, Burgi E, Donati F, Gerber H, Zimmerli B: Swiss pilot study of individual seasonal fluctuations of urinary iodine concentration over two years: is age-dependency linked to the major source of dietary iodine? *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 636-646
3. Altenvoerde G, Meller J, Gratz S et al.: Schilddrüsen volumina und Jodausscheidung bei Schulkindern in Göttingen. In: Bauch, K.-H. (Hrsg.). 3. Interdisziplinäres Iodsymposium. Aktuelle Aspekte des Iodmangels und Jodüberschusses. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 2000: 72-78
4. Anke M, Arnold W, Bergmann H, Bitsch R, Dorn W, Groppe B, Gürtler H, Luckas B, Meißner D, Merbach W, Schneider H-J (Hrsg.): Mengen- und Spurenelemente, Leipzig Harald Schubert Verlag 1997; 17. Arbeitstagung: 934-943
5. Anke M, Groppe B, Scholz E, Bauch K-H: Jodaufnahme, Jodausscheidung und Jodbilanz Erwachsener der neuen Bundesländer Deutschlands. In: Anke M, Groppe B, Gürtler H, Grün M, Lombeck I, Schneider H-J (Hrsg.): Mengen- und Spurenelemente, 12. Arbeitstagung 1992 Universität Jena: 450-461
6. Anke M, Gleis M, Angelow L, Groppe B, Illing H: Kupfer, Jod und Nickel in Futter- und Lebensmitteln. Übers. *Tierernährung* 1994; 22: 321-362
7. Arbeitskreis Jodmangel: Jodmangel und Jodversorgung in Deutschland. Aktuelles zum derzeitigen Versorgungsstand und Handlungsbedarf, 3. Auflage, 2004
8. Arbeitskreis Jodmangel: Jodversorgung aktuell, Daten und Fakten zum Stand des Jodmangels und der Jodversorgung in Deutschland. Ausgabe 2009 ([www.jodmangel.de](http://www.jodmangel.de))

9. Asmus E, Garschagen H: Über die Verwendung der Barbitursäure für die photometrische Bestimmung von Cyanid und Rhodanid. *Fresenius Z. analyt. Chem.* 1953; 138: 414-422
10. Aumont G, Tressol JC Improved routine method for the determination of total jodine in urine and milk. *Analyst* 1986; 111: 841–843
11. Bader N, Möller U, Leiterer M, Franke K, Jahreis G: Der Iodgehalt der Muttermilch und die geschätzte Jodaufnahme Jenaer Wöchnerinnen. In: Rügauer (Hrsg.), *Signalwirkung von Mineralstoffen und Spurenelementen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2003: 118-122
12. Ballauff A, Rost-Reichert I, Kersting M, Weber P, Manz F: Erhöhung der Jodzufuhr durch die Zubereitung von Kartoffeln, Nudeln und Reis mit jodiertem Speisesalz. *Ernährungs-Umschau* 1988; 35 Heft 1: 16-18
13. Barker MH, Linderberg H, Wald M: Further experiences with thiocyanates. Clinical and experimental observation. *J. Amer. Med. Assoc.* 1941; 117: 1591 - 1594
14. Bauch K, Seitz W, Forster S, Keil U: Zur Frage des alimentären Jodmangels in der DDR nach Einführung der interdisziplinären Jodprophylaxe. *Z. gesamte inn. Med.* 1990; Jahrg. 45: 8-11
15. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF: Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16: 949-951
16. Below H, Weuffen W: Zur Anwendbarkeit der Chlorcyan-Pyridin-Barbitursäure-Methode für die Thiocyanatbestimmung in Serum und Urin. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Greifswald* 1987; Med. Reihe 36: 3-4

17. Below H, Kramer A, Meng W, Weuffen W, Schibille S et al.: Thiozyanathaushalt bei Schilddrüsenerkrankungen. In: Bauch K (Hrsg): Aktuelle interdisziplinäre Probleme des Jodmangels, der Jodprophylaxe, des Jodexzesses und antithyroidaler Substanzen, Berlin-Chemie 1989: 112-116
18. BGB Teil I Nr.28 vom 19.6.1989 :Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz
19. BGB Teil I Nr. 63 vom 29.11.1991: Jodiertes Nitritpökelsalz wird erlaubt
20. BGB Teil I Nr.68 vom 22.12.93: Zweite Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz.
21. BGB Teil I Nr. 15 vom 19.3.1996: Im Zutatenverzeichnis reicht „jodiertes Speisesalz“ oder „jodiertes Nititpökelsalz“, die zusätzliche Angabe des Zusatzstoffes Kalium kann entfallen
22. BGBI. I, S. 62
23. bgvv pressed 39 (2001) Jodsalzprophylaxe birgt kein gesundheitliches Risiko
24. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23: 38-89
25. Bödighheimer K, Nowak F, Schoenborn J: Pharmakokinetik und Thyreotoxizität des Nitroprussid - Na - Metaboliten Thiocyanat. *Deutsche Med. Wschr.* 1979; 104: 939 - 943
26. Braverman LE: Adequate iodine intake – the good far outweighs the bad. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139: 14-15

27. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze W, Scriba P, Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-Time-Sonographie. Dtsch Med Wochenschr 1981; 106: 1338-40
28. Buchinger W, Lorenz-Wawschinek O, Semlitsch G, Langsteiger W, Binter G, Bonelli M, Eber O: Thyrotropin and Thyroglobulin as an Index of Optimal Iodine Intake: Correlation with Iodine Excretion of 39.913 Euthyroid Patients. Thyroid 1997; Volume 7, Number 4: 593-597
29. Bühling K, Schaff J, Bertram H et al.: Jodversorgung in der Schwangerschaft – eine aktuelle Bestandsaufnahme in Berlin. Z.Geburtsh.Neonatol. 2003; 207: 12-17
30. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung: Erste Ergebnisse der Frauenstudie zur Familienplanung "frauen leben" in Ost und West (2000), <http://www.bzga.de>
31. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), „Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland“, aktualisierte Stellungnahme des BfR vom 01.06.2004
32. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), „Jod, Folsäure und Schwangerschaft – Ratschläge für Ärzte“, aktualisierte Stellungnahme des BfR vom Februar 2006
33. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong GR: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. N Engl J Med 1994; 331: 1739-1744
34. Chesney A, Clawson T, Webster B: Endemic goitre in rabbits. I. Incidence and characteristics. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1928; 43: 261-277
35. Chow CC, Phillips ID, Lazarus JH, Parkes AB: Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: are dietary iodide levels in Britain acceptable? Clin. Endocrinol. 1991; 34: 413-416

36. Christensen S, Ericsson U, Janzon L, Tibblin S, Melander A: Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin and thyroid hormone levels in women. *J Clin. Endocrinol. Metabol.* 1984; 58: 615 - 618
37. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-248
38. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews* 2000; 80: 1083-1105
39. Delange F: Physiopathology of iodine nutrition. In: *Trace Elements in Nutrition of Children*. R.K. Chandra (ed), Nestle Nutrition, Raven Press, Vevey, New York. 1985: 291-299
40. Delange F: The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4:107-128.
41. Delange F, De Benoist B, Bürgi H, The ICCIDD working group: Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80: 633-636
42. Delange F, Lecomte P: Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf.* 2000; 22: 89-95
43. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Optimale Jodversorgung, Tab. 2 Jodgehalt von Lebensmitteln. *Beratungspraxis* 05/1998
44. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Jeder dritte Erwachsene leidet unter den Folgen von Jodmangel. *DGE-aktuell* 21, 2003
45. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Wie ernähre ich mich in Schwangerschaft und Stillzeit? Broschüre Artikel-Nummer: 4004192002, 2002

46. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus GmbH, Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M., 1. Auflage, korrigierter Nachdruck 2008
47. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, Hercberg S: Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 65-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148: 309-315
48. Downer JV, Hemken RW, Fox JD, Bull LS: Effect of dietary iodine on tissue iodine content in the bovine. *J. Anim. Sci.* 1981; 52: 413-417
49. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA: Clinical study: Effects of six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 48: 389-393
50. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE: Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology.* 1999; 140: 3404-3410
51. EFSA (European Food Safety Authority): Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the request from the commission on the use of iodine in feedingstuffs. *EFSA Journal* 2005; 168: 1-42
52. Esther E: Monitoring der Urinjodausscheidung Neugeborener als Kriterium der Wirksamkeit der Jodmangelprophylaxe, Dissertation 2006: 39-61
53. EU, 2005: Regulation (EC) No. 1495/2005 of the European Parliament and of the Council of 08 Sept. 2005 amending the conditions for authorisation of a number of feed additives belonging to the group of trace elements. *OJEU* 2005, 48. L233/8-233/10.
54. Fisher DA: Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16-31

55. Foley TP Jr.: The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review 1992
56. Follis R: Patterns of Urinary Iodine Excretion in Goitrous and Nongoitrous Areas  
Am J Clin Nutr 1964; Volume 14: 253-268
57. Fülgraf G, Palm D: Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie: Ein Lehrbuch für Studierende; ein Ratgeber für Ärzte,.., Gustav Fischer Verlag 1995; 9. Aufl: 280-287
58. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich J.W, Krebs B, Angstwurm M.W.A.:  
Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 1687-1691
59. Gärtner R, Manz F, Grossklaus R. Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 2-7
60. Gärtner R: Gibt es Risiken der Jodmangelprophylaxe? Ernährungs-Umschau 2000; 47: 86-91
61. Gärtner R, Gasnier BC: Selenium in treatment of autoimmune thyroiditis. Biofactors 2003; 19:165-170
62. Gaitan E: Goitrogens in food and water. Annu. Rev. Nutr. 1990; 10: 21-39
63. GfE (Gesellschaft für Ernährungsphysiologie – Ausschuss für Bedarfsnormen):  
Energie- und Nährstoffbedarf landwirtschaftlicher Nutztiere. Empfehlungen zur Energie- und Nährstoffversorgung der Milchkühe und Aufzuchttrinder. DLG-Verlag Frankfurt am Main 2001; Nr. 8:135
64. Glinioer D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18: 404-433
65. Glinioer D: Pregnancy and iodine. Thyroid 2001; 11: 471-481

66. Haddow JE, Glenn EP, Allen WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ: Maternal Thyroid Deficiency During Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *New Engl J Med* 1999; 341: 549-555
  
67. Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JG: The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 825-841
  
68. Hampel R: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Uni-Med-Verlag 2002; 2.Auflage: 5-40
  
69. Hampel R, Zöllner H, Glass Ä, Schönebeck R: Kein relevanter Zusammenhang zwischen Nitraturie und Strumaendemie in Deutschland. *Med. Klinik* 2003; 98: 547-551
  
70. Hampel R, Zöllner H, Demuth M, Kühlberg Th, Kramer A: Die Bedeutung von Thiocyanat für die Strumaendemie in Deutschland. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 1999; 95: 236-240
  
71. Hampel R, Beyersdorf-Radeck B, Below H, Demuth M, Seelig K: Jodidurie bei Schulkindern in Deutschland 1999 im Normbereich. *Med.Klin.* 2001; 96: 125-128
  
72. Hampel R, Kühlberg T, Klein K, Jerichow J, Pichmann E, Clausen V, Schmidt I: Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen. *Med.Klin.* 1995; 90: 324-329
  
73. Hampel R: Jodmangelstruma im Wandel der Zeit. Pathogenese, Differentialdiagnose und Epidemiologie. *Arzt und Krankenhaus* 1996; 8/96: 256-261
  
74. Hampel R, Gordalla A, Zöllner H, Klinke 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

75. Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, Klinke D, Klein K, Pichmann E, Kramer A: Alimentäre Jodversorgung in Deutschland. Münch.Med.Wschr. 1998; 138: 78-82
76. Hampel R, Klinke D, Zöllner H, Glass Ä: Selenstatus und Strumaendemie in Deutschland. VitaMinSpur 1998; 13: 82-86
77. Hampel R, Zöllner H: Zur Jodversorgung und Belastung mit strumigenen Noxen. Eine aktuelle Übersicht. Ernährungsumschau 2004; 51: 132-137
78. Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H: Jodidurie bei Erwachsenen in Deutschland 2005 im WHO-Zielbereich. Med Klin 2009; 104: 425–428
79. Hampel R, Kairies J, Below H: Jodgehalt von Getränken in Deutschland. Ernährungs Umschau 2010; 57: 73-77
80. Hegedüs L: Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroid disease. Dan. Med. Bull. 1990; 37: 249 - 263
81. Hesse V, Böttcher M, Herlinghaus C et al.: Monitoring der Urinjodausscheidung von Neugeborenen als Kriterium der Wirkung einer Jodprophylaxe – Verlaufsbeobachtung von 1980 bis 1998. In Bauch KH (Hrsg.). 3. Interdisziplinäres Jodsymposium. Aktuelle Aspekte des Jodmangels und Jodüberschusses. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 2000: 41-50
82. Hintze G, Köbberling J: „Alimentärer Jodmangel“ Fortschr. Med. 1992; 110: 163-166
83. Höring H: Der Einfluss von Umweltchemikalien auf die Schilddrüse. Bundesgesundhbl. 1992; 4/92: 194-197
84. Horn A, Vosberg H, Wagner H: Schilddrüse konkret – Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankheiten, Georg Thieme Verlag 1999; 2. neubearbeitete Auflage: 57-68

85. Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. Henning Berlin (Hrsg.), Berliner Medizinische Verlagsanstalt 2003; 5. Auflage: 257
86. Jahreis G: Jodstoffwechsel und Jodversorgung. Aktuelle Übersicht. Ernährungsforsch. 1997; 42: 197-214
87. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M: Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products-results of balance studies in women. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2001; 109: 163-167
88. Jeon N: Die Jodversorgung schwangerer Frauen in Bayern anhand einer repräsentativen Stichprobe. Dissertation der Ludwig - Maximilians - Universität München 2011: 49-64
89. Karl H, Münkner W: Jod in marinen Lebensmitteln. Ernährungsumschau 1999; 46-48: 288-291
90. Kaufmann S: Ergänzende Strategien zur Bekämpfung von Jodmangel in Deutschland und Südostasien. Dissertation der technischen Universität München 1997
91. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, Hume R, Morreale de Escobar G: Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3117-3128
92. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ: Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. Pediatrics 2006; 117:161-167
93. Kramer A, Pitten F, Zöllner H: Einfluss von Thiozyanat auf die Schilddrüse im Hinblick auf Empfehlungen für eine thiocyanatreiche Ernährung. Deutsche Lebensmittel-Rundschau 1998; 94: 83-88

94. Kuznik M: Fütterung von Süßwasserfischen mit Meeresalgen als natürliche Jodquelle. Dissertation der Ludwig - Maximilians - Universität München 2001
95. Laurberg P, Pedersen KM, Hredarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR: Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 765-769
96. Lazarus JH: Thyroid hormone and intellectual development: a clinician's view. *Thyroid* 1999; 9: 659-660
97. Lazarus JH, Kokandi A: Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 265-278
98. Lazarus JH: Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 861-865.
99. Levander OA, Whanger PD: Deliberations and Evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J. Nutr.* 1996; 126: 2427-2434
100. Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B et al.: 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
101. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A: Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 1996; 134: 443-448
102. Lividas DP, Koutras DA, Souvatzoglou A, Beckers C: The toxic effects of small iodine supplements in patients with autonomous thyroid nodules. *Clin. Endocrinol.* 1977; 7: 121-127

103. Löffler G, Petrides P: Physiologische Chemie: Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende und Ärzte. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 2006, 8. Aufl.: 675, 850-861
104. Lorenz-Wawschinek O, Tiran B, Eber O, Langsteger W: Photometric determination of iodine in urine. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 57-58
105. Mann K, Dralle H, Gärtner R, Grußendorf M, Grüters-Kielich A, Meng W, von zur Mühlen A, Reiners Chr: Schilddrüse. In: *Rationelle Therapie in der Endokrinologie*. R. Ziegler, R. Landgraf, O.A. Müller, A. von zur Mühlen (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart, New York 1997: 35-102
106. Mann K.: Jodinduzierte Hyperthyreose unter Berücksichtigung des Morbus Basedow. In: Großklaus, R., Somogyi, A. (Hrsg.) *Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe*. bga-Schriften, München MMV Verlag 1994; 3/94: 50-54
107. Manz F: Jod - Monitoring 1996: Der Bundesminister für Gesundheit – Baden-Baden, Nomos Verlagsgesellschaft 1998, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Bd. 110
108. Manz F, Fuchs A, Terwolbeck K, Wiese B, Lombeck I: Nutritional iodine status of healthy infants in Germany, *Klin Padiatr* 1993; 205: 424-428
109. Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, Piccirilli F, Tommasi V, Cugini P, Ulisse S, Rossi Fanelli F, D'Armiento M: Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition* 2008; 24: 458-461
110. Marine D, Williams W: The regulation of iodine to the structure of the thyroid gland. *Arch Intern Med* 1908: 349-384
111. Mariotti S, Loviselli A, Cambosu A, Velluzi E, Atzeni F, Martino E, Bottazzo G: The role of iodine in autoimmune thyroid disease in humans. In: *The Thyroid and Iodine*. Naumann, J., Glinoeer, D., Braverman, L.E., Hostalek, U. (eds); Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1996: 155-168

112. Meng W, Scriba P: Jodversorgung in Deutschland (Update 2002). Deutsches Ärzteblatt 2002; Heft 39: 2185-2189
113. Metges C, Greil W, Gärtner R et al.: Influence of knowledge on jodine content in foodstuffs and prophylactic usage of jodized salt on urinary jodine excretion and thyroid volume of adults in southern Germany. Z Ernährungswiss 1996; 35: 6–12
114. Mian C, Vitaliano P, Pozza D, Barollo S, Pitton M, Callegari G, Di Gianantonio E, Casaro A, Nacamulli D, Busnardo B, Mantero F, Girelli ME: Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. Clin Endocrinol(Oxf) 2009; 70: 776-780
115. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F: Consequences of iodine deficiency for brain development. The thyroid and the brain (Vol. 1), Schattauer Verlag 2003: 33-56
116. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3975-3987
117. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F: Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004; 151: 25-37
118. Ovesen L, Boeing H: The use of biomarkers in multicentric with particular consideration of iodine, sodium, iron, folate and vitamin D. Eur. J. Clin. Nutr. 2002; 56: 12-17
119. Pharoah PO, Connolly KJ Iodine and brain development. Dev Med Child Neurol 1995; 37: 744-748
120. Pennington JAT: A review of iodine toxicity reports. J. Am. Diet. Assoc. 1990; 90: 1571-1581
121. Pearce EN: Iodine in pregnancy: is salt iodization enough? J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2466-2468

122. Pfaff G, Georg T: Einschätzung der individuellen Jodzufuhr der erwachsenen Bevölkerung in der Region Potsdam auf der Basis des Seefisch- und Jodsaltverzehr. *Z. Ernährungswiss.* 1995; 34: 131-136
123. Pfannenstiel P, Hotze LA, Saller B: Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie. Henning Berlin (Hrsg.), Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1999; 4.Auflage: 23-36
124. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ: Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-288
125. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulmsa T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-155
126. Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, Hoermann R: Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002; 110: 348-354
127. Reiners C, Hanscheid H, Lassmann M, Tiemann M, Kreissl M, Rendl J, Bier D: X-ray fluorescence analysis (XFA) of thyroidal iodine content (TIC) with improved measuring system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106: 31-33
128. Reinhardt W, Luster M, Rudorff KH, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S, Haase R, Saller B, Reiners S, Reinwein D, Mann K: Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto`s thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *Eur J. Endocrinol.* 1998; 139: 23-28
129. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener H: Klinische Aspekte der Hyperthyreose in Gebieten unterschiedlicher Jodversorgung. Ergebnisse einer europäischen prospektiven Studie. *Schweiz. Med. Wschr.* 1987; 117: 1245-1255

130. Rendl J, Saller B: Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel. Dt. Ärztebl. 2001; 98: A402-A406
131. Rendl J, Juhran N, Reiners C et al.: Thyroid volumes and urinary iodine in German school children with optimal iodine supply. In: Peter F, Wiersinga W, Hostalek U (eds.). The thyroid and environment. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 2000: 67-68
132. Richter G: Einfluss der Jodversorgung der Legehennen auf den Jodgehalt im Ei. In: Anke M, Bergmann H, Bitsch R, Dorn W, Flachowsky G, Gleis M, Groppe B, Grün M, Hürtler H, Lombeck I, Luckas B, Meißner D, Merbach W, Müller M; Schneider HJ (Hrsg.): Mengen- und Spurenelemente - 15. Arbeitstagung, Verlag Harald Schubert, Leipzig 1995: 457-464
133. Röske K: Prävalenz des Rauchens vor und während der Schwangerschaft - populationsbasierte Daten. DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008, 133 (15): 764-768
134. Roti E, Vagenakis AG: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 7th ed. New York: Lippincott-Raven 1996
135. Sandell EB, Kolthoff IM: Chronometric Catalytic Method for the Determination of Micro Quantities of Iodine. J. Amer. Chem. Soc. 1934; 56: 1426
136. Sandell EB, Kolthoff IM: Micro determination of iodine by a catalytic method. Mikrochem Acta 1937; 1: 9-25
137. Schilddrüsen-Ultraschall-Screening Initiative Papillon 2001 – 2002: Informationsschrift der Firma Henning Berlin 2003 (Unternehmen von Sanofi-Synthelabo)
138. Schmidt F, Lang F, Thews G: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 2005; 29. Auflage: 474-476

139. Schöne F: Jodversorgung, Jodbedarf und Jodübersversorgung des Nutztieres – Untersuchungen mit wachsenden Schweinen. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 1999; 112: 64-70
140. Sherwin JR: Development of regulatory mechanisms in the thyroid: failure of iodide to suppress iodide transport activity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1982; 169: 458-462
141. Siegenthaler W, Blum H: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag 2006; 9. Auflage: 286
142. Smerdely P, Lim A, Boyages SC, Waite K, Wu D, Roberts V, Leslie G, Arnold J, John E, Eastman CJ: Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in verylow- birthweight infants. Lancet 1989; 2: 661-664
143. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Boer K, Wiersinga WM: Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. Acta Paediatric 2000; 89: 291-295
144. Spelsberg F; Negele Th; Ritter M: Die Schilddrüse in Klinik und Praxis. Heidelberg, Karl F. Haug Fachbuchverlag 2000
145. Spinass GA; Fischli S: Endokrinologie und Stoffwechsel kurz und prägnant – Grundlagen, Klinik und klinische Fallbeispiele. Georg Thieme Verlag 2001: 45
146. Stilwell G, Reynolds PJ, Parameswaran V, Blizzard L, Greenaway TM, Burgess JR: The influence of gestational stage on urinary iodine excretion in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1737-1742
147. Thürkow B, Weuffen W, Kramer A, Below H, Johnson D: Zur Bedeutung von Thiocyanat für die gesunde Ernährung des Menschen. Deutsche Lebensmittel-Rundschau 1992; 88: 307-313

148. Verbrauchs- und Medienanalyse: Bevölkerung nach Häufigkeit des Konsums von fertigen Hauptmahlzeiten aus Dosen, Bechern, Packungen oder Schalen (2007 bis 2010), [http:// www.vuma.de](http://www.vuma.de)
149. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F: Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054-6060
150. Wawschinek O, Eber O, Petek W, Wakonig P, Gürakar A: Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten CER-Arsenitmethode. *Berichte des ÖGKC* 1985; 8: 12-15
151. WHO. Nitrates, Nitrites and N-Nitroso Compounds. *Environm health Crit* 1977: 5
152. WHO: World Declaration on Nutrition, *Nutrition Reviews* 1993; Vol. 51 No. 2: 41-43
153. WHO, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of iodine deficiency disorders (ICCIDD): Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO, Geneva, 1994: 1-55
154. WHO: Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization (Hrsg.), Geneva, Belgium 1996: 49-71
155. WHO/ICCIDD/UNICEF. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. WHO/NHD/01.1 Geneva: WHO, 2007
156. Willgerodt H, Baldauf T, Dannenberg C et al.: Aktueller Stand der Jodversorgung und Schilddrüsenvolumina von Leipziger Schulkindern. *Endokrinol.Inform* 2000; 24: 29-31
157. Zanger H: Mineralien – Jod 2003: <http://www.heilwasser-info.de>

158. Zimmermann M, Delange F: Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 979-984
159. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS: The iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372: 1251–1262
160. Zöllner H, Kramer A, Hampel R: Iodmangelscreening. *GIT Labor-Medizin* 1995; 18: 330-335
161. Zöllner H, Below H, Franke G, Meng W, John U, Kramer A: „Einfluss des Rauchens auf das Schilddrüsenvolumen und die renale Thiocyanat- und Jodidausscheidung bei Erwachsenen in Vorpommern.“ *Ernährungs-Umschau* 2003; 50: 304-308