

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Kramer) und dem  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Lode)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Iodausscheidung bei Neugeborenen in der Region Vorpommern  
2005 bis 2007 und Rückschlüsse auf die Iodversorgung**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2012

vorgelegt von: Anne Prahl  
geboren am: 13.03.1983  
in: Hagenow

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. A. Kramer

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Lode

3. Gutachter: Prof. Dr. Th. Eikmann

Tag der Disputation: 27. Juni 2012

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Raum P01.3738 – Klinikum Sauerbruchstr.

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
HVL	Hypophysenvorderlappen
KI	Kaliumiodid
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
MW	Mittelwert
Na-K-ATPase	Natrium-Kalium-Ionenpumpe
ppm	parts per million
PVP-Iod	Povidon-Iod (Polyvinylpyrrolidon-Iod)
SHIP	Study of Health in Pommerania
SNIP	Survey of Neonates in Pommerania
Stand.abw.	Standardabweichung
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin, Thyroxin
Tab.	Tabelle
TBG	thyroxinbindendes Globulin
TBPA	thyroxinbindendes Präalbumin (= Transthyretin)
TRH	Thyreotropin-releasing-Hormone
TRIH	Thyreotropin-release-inhibiting-Hormone
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung und Problemstellung.....	6
1.1 Iod als essentielles Spurenelement.....	6
1.1.1 Iodmangel.....	8
1.1.2 Iodexzess.....	11
1.2 Historie der alimentären Iodsupplementierung.....	13
1.3 Iodversorgung bei Neugeborenen.....	17
1.4 Problemstellung .....	20
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studiendesign .....	21
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der SNIP-Studie .....	21
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie .....	22
2.4 Probenmaterial.....	22
2.5 Labormethode.....	22
2.6 Statistik .....	24
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Studiendesign und Parameter.....	25
3.2 Einfluss des Lebenstags der Probenahme auf die Iodurie .....	26
3.3 Verteilung der Iodurie.....	28
3.4 Korrelation zwischen TSH und Iodid .....	32
3.5 Nahrungseinfluss auf die Iodurie.....	36
3.6 Geburtsgewicht und Gestationsalter in Bezug auf Iodurie .....	37
4 Diskussion.....	41
4.1 Studiendesign und Parameter.....	41
4.2 Einfluss des Lebenstags der Probenahme auf die Iodurie .....	42
4.3 Verteilung der Iodurie.....	43
4.4 Korrelation zwischen TSH und Iodid .....	47
4.5 Nahrungseinfluss auf die Iodurie.....	49
4.6 Geburtsgewicht und Gestationsalter in Bezug auf Iodurie .....	49
4.7 Schlussfolgerung.....	50

5	Zusammenfassung.....	51
6	Summary.....	52
7	Literaturverzeichnis.....	53

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

# **1 Einleitung und Problemstellung**

## **1.1 Iod als essentielles Spurenelement**

Das chemische Element Iod ist für den Menschen ein essentielles Spurenelement, das in erster Linie von der Schilddrüse zur Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin, T<sub>4</sub>) und Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) benötigt wird. Diese steuern eine Reihe von Stoffwechselfvorgängen, deren Störungen schwerwiegende gesundheitliche Probleme zur Folge haben (Hetzl 1983).

Der französische Chemiker Bernard Courtois (1777-1838) entdeckte das Element im Jahr 1811 bei der Herstellung einer Lauge, die er aus der Asche von Seetang gewann. Der Name Iod leitet sich vom griechischen „iodēs“ = „violett“ ab, da beim Erhitzen violette Dämpfe entstehen (Füger et al. 2002). Das Halogen Iod ist zwar in der Natur weit verbreitet, jedoch nur in Form seiner Verbindungen, Natriumiodat, Natriumperiodat und Lautarit, in geringen Spuren in der gesamten Erdkruste in Böden und Gesteinen nachweisbar. Lösliche Iodverbindungen werden während der Verwitterung von Gesteinen durch Regenwasser freigesetzt und gelangen so in die Meere und ins Grundwasser. Der Iodgehalt im Boden und im Trinkwasser bestimmt somit den Iodgehalt der Nahrung und damit die Iodversorgung der Bevölkerung. Eine gute Iodquelle sind demzufolge Nahrungsmittel aus dem Meer. Früher gewann man Iod in Form von Iodiden und Iodaten, in dem man die durch die Flut an den Strand angeschwemmten Tange einsammelte und verbrannte. Die entstandene Asche enthielt etwa 0,1-0,5 % Iod. Diese Iodgewinnung hat heute jedoch nur noch lokale Bedeutung. Die technische Gewinnung von Iod ist eng mit der Salpetergewinnung verknüpft und erfolgt heute hauptsächlich in Südamerika aus den riesigen Chilesalpeter-Lagerstätten. Das in den Mutterlauge enthaltene Iodat wird durch Reduktion in Iod umgewandelt. Im ersten Reaktionsschritt wird durch schwefelige Säure Iodsäure zu Iodwasserstoff reduziert. Der Iodwasserstoff wird in einem zweiten Reaktionsschritt durch die in der Lösung vorhandene Iodsäure zu Iod oxidiert. Alternativ kann zur Reduktion den Endlauge, aus denen der Salpeter bereits auskristallisiert ist, auch Schwefeldioxid zugesetzt werden. Bei der Erdöl- und Erdgasförderung fallen bedeutende Mengen an Salzsole an, die einen Iodgehalt zwischen 30 bis über 100 ppm aufweisen. Das in Form von Natriumiodid vorliegende Iod wird durch die Oxidation mit Chlor aus der Sole freigesetzt (Remy 1960).

Iod gehört neben Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Selen, Chrom und Molybdän zu den essentiellen Spurenelementen. Der Gehalt an Iod im menschlichen Körper beträgt 10-20 mg. Davon sind 8-15 mg allein in der Schilddrüse lokalisiert (Wachtel und Hilgarth 1994).

Die Schilddrüse ist eine am Hals unterhalb des Kehlkopfs gelegene endokrine Drüse, die in ihren Follikeln (Drüsenbläschen) das von den Epithelzellen sezernierte Thyreoglobulin speichert. Iod muss ständig mit der Nahrung zugeführt werden, da der menschliche Körper Iod nicht selber synthetisieren kann. Nach der Resorption aus dem Dünndarm wird es in Form von Iodid durch aktiven Transport über den Natrium-Iodid-Symporter aus dem Blut in die Schilddrüsenzellen aufgenommen (Iodination). Dort erfolgt die Oxidation von Iodid zu elementarem Iod durch eine Peroxidase in Gegenwart von Wasserstoffperoxid (Iodisation). Tyrosinreste des gespeicherten Thyreoglobulins werden unter Bildung von Mono- und Diiodtyrosinresten iodiert und durch Transaminasen, Tautomerasen und Peroxidasen unter Freisetzung jeweils eines Alaninrests oxidativ zu Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (Thyroxin, T4) kondensiert (Kopplung). Die Hormonsekretion erfolgt durch Exozytose von gespeichertem Kolloid durch die Schilddrüsenzellen und proteolytische Spaltung des Thyreoglobulins in Phagolysosomen und Freisetzung von T3, T4 und biologisch inaktiven Thyroninen sowie von Mono- und Diiodtyrosin in das Zytoplasma. Die iodierten Tyrosine werden intrazellulär durch mikrosomale Iodtyrosindehalogenasen deiodiert und das dabei freigesetzte Iodid zum Teil wieder für die Iodination verwendet. Bis zu 50 µg T3 und ca. 80 µg T4 werden pro Tag in die Blutkapillaren sezerniert. Hereditäre Enzymdefekte können die Iodination, Iodisation, Iodierung oder Deiodierung betreffen und somit Ursache von Iodfehlverwertung und angeborener Hypothyreose sein (Reincke et al. 2009).

Die Schilddrüsenfunktion unterliegt einem Regelkreis. Die Schilddrüse produziert unter Einfluss von TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon), das aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) stammt, vermehrt Schilddrüsenhormone, was gleichzeitig zu einer Erhöhung der Konzentration von T3 und T4 im Blut führt. In Abhängigkeit von der Blut-T3-T4-Konzentration erfolgt im Hypothalamus die Bildung und Sekretion von TRH (Thyreotropin-releasing-Hormon) oder TRIH

(Thyreotropin-release-inhibiting-Hormon). Beide Releasing-Hormone erreichen die TSH-produzierenden Betazellen im Hypophysenvorderlappen über den hypothalamo-hypophysären Kreislauf. TRH steigert dort die TSH-Sekretion, TRIH wirkt antagonistisch (Reincke et al. 2009).

T3 liegt zu 0,4 %, T4 zu 0,04 % als freies biologisch aktives Hormon im Plasma vor. Über 99,5 % der Schilddrüsenhormone sind reversibel an Proteine, insbesondere an thyroxinbindendes Globulin (TBG, ca 70 %), thyroxinbindendes Präalbumin (TBPA = Transthyretin) und Albumin gebunden. Die freien Hormone regulieren die Rückkopplung im Regelkreis. An den peripheren Erfolgsorganen kann T4 durch spezifische Deiodasen enzymatisch in das schneller und außerdem biologisch 3-8 mal stärker wirksame T3 umgewandelt werden (Konversion). Dabei fällt auch hormoninaktives rT3 (reverses T3) an (Reincke et al. 2009).

Die Schilddrüsenhormone wirken kalorigen, das heißt sie steigern den Sauerstoffverbrauch in den Geweben und erhöhen den Grundumsatz vor allem durch gesteigerte Expression der Gene für die Na-K-ATPase und Thermogenin. Sie vermindern die Glukosetoleranz, haben eine proteinanabole, in hohen Dosen proteinkatabole und lipolytische Wirkung bei gleichzeitiger Erniedrigung der Blutlipid- und Cholesterolkonzentration. Sie wirken auf Wachstum und Differenzierung, da die Transkription verschiedener lysosomaler Enzyme unter T3-Kontrolle stattfindet, und sie regulieren die adrenergen Rezeptoren im Sinne einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit (Reincke et al. 2009).

### **1.1.1 Iodmangel**

Bei Iodmangel kommt es zunächst zu einer Volumenzunahme der Schilddrüse, was als euthyreote Struma bezeichnet wird, und zu einem Verbrauch der Iodreserven. Sind die Iodspeicher erschöpft, nimmt die Schilddrüsenhormonproduktion ab und es kommt zur Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) und damit zu einer Reihe von Stoffwechselfunktionen (Tab. 1), die als „Iodine Deficiency Disorders“ zusammengefasst werden (Hetzel 1983). Die durch den Iodmangel hervorgerufene vermehrte TSH-Stimulation führt nur dann zu einer Zellproliferation, wenn ein intrathyreoidaler Iodmangel besteht. Im Iodarmen Schilddrüsengewebe werden autokrin oder parakrin Wachstumsfaktoren



freigesetzt, die zur Follikelhyperplasie (Zellvermehrung) und zur Proliferation von Fibroblasten und Gefäßen führen. Durch die erhöhte TSH-Stimulation ergibt sich zusätzlich eine Follikelhypertrophie (Vergrößerung der einzelnen Zellen). Der Iodmangel führt aber nicht nur zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse, sondern im Laufe der Jahre auch zu degenerativen Veränderungen und Bindegewebseinlagerungen, so dass zusätzlich noduläre Strukturen auftreten. Diese Knoten können bezüglich ihrer Funktion normal, autonom oder inaktiv sein (Füger et al. 2002).

Tab. 1: Iodmangelbedingte Stoffwechselfunktionsstörungen

<b>Zeitpunkt des Iodmangels</b>	<b>Risiko</b>
Implantation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gestörte Fruchtbarkeit bei Mann und Frau</li> </ul>
Entwicklung im Mutterleib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endemischer Kretinismus (geistige Störung mit Schwerhörigkeit)</li> <li>• Anstieg der Rate von Missbildungen, Fehl- und Totgeburten</li> </ul>
Neugeborene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neugeborenenkropf</li> <li>• Störung der Gehirnreifung, des Wachstums und der geistigen Entwicklung</li> <li>• Hördefekte</li> <li>• Atemnotsyndrom</li> <li>• mangelhafte Knochenreifung</li> </ul>
Pubertät	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jugendlicher Kropf</li> <li>• Störung der Hirnentwicklung mit Lern- und Gedächtnisproblemen</li> <li>• gesteigertes Risiko der Arteriosklerose</li> <li>• Strukturveränderungen der Schilddrüse</li> </ul>
Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kropf mit Komplikationen</li> <li>• Schilddrüsenunterfunktion</li> <li>• Schilddrüsenüberfunktion bei Autonomie</li> <li>• Karzinome</li> </ul>

Ein Hormonmangel in der frühen Entwicklungsphase hat schwere Störungen in Wachstum und Entwicklung sowie geistige und psychische Retardierung,

Schwerhörigkeit und motorische Störungen zur Folge (Potter et al. 1979, Delange 1994, Ferretti 1994). Schon seit langem ist eine Verzögerung der Hirnentwicklung bei Iodmangel während der Perinatalperiode bekannt (Stubbe et al. 1986). Neugeborene und vor allem Frühgeborene haben geringere Iodreserven (Seibold-Weiger et al. 1999), zusätzlich ist die Umsatzrate des Iods beschleunigt, somit reagieren Neugeborene besonders empfindlich auf Iodmangel. Hinzu kommt, dass der Bedarf an Iod in der Schwangerschaft und bei Kindern aufgrund des Wachstums erhöht ist. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Arbeitskreis Iodmangel empfehlen zurzeit die in Tab. 2 angegebenen Tagesdosen (Scriba und Gärtner 2000).

Tab. 2: Empfohlene Iod-Tagesdosen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung

<b>Empfehlung für:</b>	<b>µg Iod/Tag</b>
Säuglinge	50-80
Kinder bis zum 9. Lebensjahr	100-140
Jugendliche und Erwachsene	180-200
Schwangere Frauen	230
Stillende Mütter	260

Die von der WHO geforderten Kriterien für eine gute Iodversorgung der Neugeborenen sind ein Serum-TSH < 5 µU/ml und eine Iodausscheidung ≥ 10 µg/dl Urin (Delange 1999, Roth et al. 2001).

Iodmangel ist die häufigste Ursache der angeborenen Hypothyreose und damit die häufigste angeborene Schilddrüsenerkrankung der Welt (Kruse und Dörr 1999). Aufgrund des hohen Risikos wurde das gesetzlich vorgeschriebene Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen am 3. Lebenstag eingeführt. Dabei wird der TSH-Spiegel im Serum der Neugeborenen bestimmt. Wenn keine erhöhten TSH-Werte auftreten, kann eine Unterfunktion der Schilddrüse ausgeschlossen werden (DGNS 2002).

Deutschland gilt seit Jahrzehnten als Iodmangelregion (Habermann et al. 1975). Die Bioverfügbarkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Iodid wurde 2001 von Jahreis et al. in einer Bilanzstudie an Frauen, die eine normale Ernährung mit

Milch und Milchprodukten erhielten, untersucht. Die mittlere Iodaufnahme betrug über feste Lebensmittel  $175 \pm 10 \mu\text{g Iod/d}$  und  $27 \pm 15 \mu\text{g Iod/d}$  in flüssiger Form. Dabei waren Milch und Molkereiprodukte die hauptsächliche Iodquelle (37 %). Iodid wurde zu 89 % überwiegend über den Urin ausgeschieden ( $171 \pm 45 \mu\text{g Iod/d}$ ) und zu 11 % über die Faeces ( $20 \pm 11 \mu\text{g Iod/d}$ ) (Jahreis et al. 2001). Somit ist die Iodmenge, die täglich über die Niere ausgeschieden wird, ein gutes Maß für die Iodversorgung. Die Iodausscheidung im Urin (Iodurie) kann laut WHO direkt Auskunft über eine entsprechende Iodaufnahme geben. Nach den WHO-Kriterien liegt der wünschenswerte Bereich der medianen Iodurie in der Bevölkerung zwischen 10 und 20  $\mu\text{g/dl}$ . Der Anteil derjenigen, die unter 10  $\mu\text{g/dl}$  liegen, soll < 50 %, und der Anteil derjenigen mit einer Iodausscheidung unter 5  $\mu\text{g/dl}$  < 20 % sein (IDD 1999).

### **1.1.2 Iodexzess**

Seit der Einführung des Screeningprogramms zur Früherkennung von Stoffwechselerkrankungen (Guthrietest) wie der angeborenen Hypothyreose tritt vermehrt das Krankheitsbild der transienten Hypothyreose in Erscheinung. Hierbei findet man erhöhte TSH-Werte bei gleichzeitig erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormonen (IDD 1999). Als eine weitere Form der transienten Hypothyreose mit erhöhten TSH-Spiegeln bei gleichzeitig normalen Schilddrüsenhormonspiegeln ist die Hyperthyreotropinämie bekannt (Weber et al. 1998, Kruse und Dörr 1999). Diese kann auf eine hypothyreote Stoffwechsellage hinweisen. Häufige Ursache für eine transiente Hypothyreose und/ oder Hyperthyreotropinämie bei Früh- und Neugeborenen ist ein Iodexzess (Theodoropoulos et al. 1979, Gruters et al. 1983, l'Allemand et al. 1983).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die zu einer vermehrten Iodbelastung des Neugeborenen führen können. Neugeborene sind gegenüber einer Iodkontamination besonders anfällig, da ihre Haut wesentlich empfindlicher und durchlässiger ist, die Schilddrüse stark Iod anreichert und die renale Iodid-Clearance vermindert ist (Gordon et al. 1995, Weber et al. 1998). Die Iodaufnahme kann prä-, peri- und postnatal erfolgen, da über die Plazenta und/oder die Brustdrüse aktiv Iod transportiert wird. Die Exposition gegenüber Iod erfolgt z.B. über iodhaltige Desinfektionsmittel und Antiseptika (z.B. Betaisodona) und deren Anwendung bei der Mutter (Danziger et al. 1987) oder beim Kind (Gordon et al.

1995, Casteels et al. 2000). Die Applikation von iodhaltigen Desinfektionsmitteln während und um die Geburt herum kann noch bis zum 5. postpartalen Tag zu einer Erhöhung der Iodidkonzentration in der Muttermilch führen (Weber et al. 1998). Aber auch die Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel in der Diagnostik oder iodhaltiger Antiseptika bei Neugeborenen selbst sind mögliche Ursachen einer Iodkontamination (Pyati et al. 1977, l'Allemand et al. 1987, Lin et al. 1994, Linder et al. 1997). Deshalb empfehlen Weber et al. 1998 Chlorhexidin zur Antiseptik zu verwenden (Weber et al. 1998). Heute wird außerdem noch Octenidin eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit der Iodkontamination ist z. B. die Einnahme von iodhaltigen Antiarrhythmika (Amiodaron) durch die Mutter.

In der aktuellen Literatur findet man keine einheitlichen Grenzwerte, die Zeichen einer Iodkontamination darstellen. Das liegt daran, dass die Iodurie regional und zeitlich starke Unterschiede aufweist, die auch durch die Verbesserung der Iodversorgung erreicht wurden. Die normale Iodidurie bei Neugeborenen betrug 1987 2,5 - 16 µg/dl (l'Allemand et al. 1987). Gruters et al. sah 1983 eine Iodidurie > 16 µg/dl als ein Zeichen eines Iodexzesses an (Gruters et al. 1983). Andere Autoren beschreiben einen Wert > 20 µg/dl als suspekt (Ares et al. 1995). In einer weltweit angelegten Erhebung wurden 2002 Daten von 48 Populationen mit einer medianen Iodurie > 10 µg/dl ausgewertet. Die mediane Iodurie betrug 11,1 bis 54,0 µg Iod/dl Urin. Die Häufigkeit von Werten < 5 µg/dl lag zwischen 0 - 20,8 % in den einzelnen Populationen, somit wurde eine mediane Iodurie zwischen 10 - 20 µg/dl als Zeichen einer adäquaten Iodversorgung angesehen (Delange et al. 2002). Die Iodausscheidung des Einzelnen variiert zudem von Tag zu Tag und auch innerhalb eines Tages, weshalb eine einzelne Messung nicht den Iodstatus eines Individuums repräsentiert, und diese Werte nur für epidemiologische Studien mit entsprechend großer Probenanzahl genutzt werden können (Delange et al. 2002). Seit der Einführung der verschiedenen Maßnahmen zur Iodprophylaxe einschließlich der Supplementation von 200 µg Iodid/d während der Schwangerschaft und Stillzeit stieg die Iodausscheidung bei Neugeborenen, sodass neue Grenzwerte zur Ermittlung einer Iodkontamination bestimmt werden müssen.

Die Ursache der transienten Hypothyreose oder Hyperthyreotropinämie wird in der bei Ratten nachgewiesenen höheren Empfindlichkeit der Schilddrüse bei Neonaten gegenüber hohen Iodkonzentrationen gesehen (Theodoropoulos et al. 1979). Dabei kommt es zur Hemmung des Peroxidasesystems mit geringerer Iodorganifikation und noch folgender Herabsetzung der Schilddrüsenhormonsynthese. Dieser Prozess wird nach den Erstbeschreibern als Wolff-Chaikoff-Effekt bezeichnet (Braverman 1994, Kruse und Dörr 1999, Markou et al. 2001) und hält in der Regel etwa 7-14 Tage an (Braverman 1994). Nach Absinken der intrathyreoidalen Iodkonzentration nimmt die Schilddrüse die Hormonproduktion wieder auf (Escape-Phänomen). Bei Früh- und Neugeborenen kann eine hohe Iodzufuhr zu einem länger anhaltenden Wolff-Chaikoff-Effekt führen.

Bei dauerhafter Iodbelastung besteht das Risiko der Überdosierung, besonders in früheren Iodmangelregionen mit den Folgen der Iodinduzierten Hyperthyreose, des Iodbasedow, der Iodinduzierten Hypothyreose und den verschiedenen Arten der Thyreoiditis (Bürgi et al. 1982, Deckart et al. 1990).

## **1.2 Historie der alimentären Iodsupplementierung**

Für die Gesundheitspolitik sind verlässliche Informationen über die Iodversorgung der Bevölkerung von grundlegender Bedeutung. Die Kosten einer generellen Iodprophylaxe sind verglichen mit den Kosten, die durch Iodmangel verursacht werden, verschwindend gering. Eine effiziente Iodprophylaxe sollte Ende der 90er Jahre über eine Milliarde DM jährlich einsparen (Gutekunst et al. 1993, Vitti et al. 2001, Kahaly und Dietlein 2002).

In anderen Ländern wie der Schweiz wird seit Jahrzehnten effektiv Iodprophylaxe betrieben. Dort startete die freiwillige Salzioidierung bereits 1922. Die Salzioidierung wurde von 1,9 - 3,75 mg Iod pro kg Salz in Form von Kaliumiodid (KI) langsam auf 15 mg und schließlich auf 20 mg angehoben. Epidemiologische Studien zeigten eindeutig die dadurch erreichte Elimination von Iodmangelkrankheiten (Supersaxo et al. 1991, Hess et al. 2001, Zimmermann et al. 2005). Die Prophylaxe kostet 0,07 US-\$ pro Person pro Jahr.

In China begann man mit der Salzioidierung 1960. Seit 1993 findet alle 2 Jahre ein nationales Monitoring statt. Die Iodausscheidung stieg bis 1995 auf 165 µg/l und bis 1999 auf 306 µg/l. Bis 1999 sank die Struma-Rate von 20,4 % im Jahr 1995 auf 8,8 % (Delange et al. 2002).

Auch in Österreich wurde 1963 die gesetzliche Speisesalzioidierung eingeführt. Von 1963 bis 1989 wurden 10 mg KI/kg Salz zugesetzt. Seit 1990 sind es 20 mg KI/kg Salz (Füger et al. 2002).

Ein Überblick über das Monitoring in den anderen 128 Ländern, die hauptsächlich von Iodmangelkrankheiten betroffen sind, zeigt aber extrem verschiedene Erfolge. Einige Länder, die früher Iodmangelgebiete waren, sind jetzt dem Iodexzess ausgesetzt und riskieren dessen Folgen (Fleury et al. 1999, Delange et al. 2002, Silva und Munasinghe 2006).

Die Notwendigkeit der Iodprophylaxe in Deutschland ergab sich in einer Studie von Gutekunst et al. (1986). Bei einem Vergleich der Schilddrüsengröße und der Iodausscheidung von westdeutschen und schwedischen Kindern und Erwachsenen wurden deutlich schlechtere Werte bei den deutschen Kindern festgestellt und somit eine Iodprophylaxe für Deutschland als notwendig erachtet (Gutekunst et al. 1986).

Bedingt durch die Teilung Deutschlands verlief die Geschichte der Iodsupplementierung in Ost und West unterschiedlich. Bereits im gleichen Jahr der Veröffentlichung von Gutekunst et al. (1986) wurde in der DDR eine effektive Iodprophylaxe durch Iodierung von Kochsalz (32 mg Kaliumiodat/kg) und Tierfutter eingeführt (Meng et al. 1986, Bauch et al. 1987). Nach der Wiedervereinigung Deutschlands und der Übernahme der westdeutschen Gesetzgebung erfolgte jedoch eine Einstellung des ostdeutschen Iodprophylaxeprogramms, wodurch die Iodurie im benannten Gebiet wieder abfiel (Meng und Schindler 1997). Nachdem die Iodierung des Speisesalzes wieder aufgenommen wurde, wird es in Deutschland nach dem Freiwilligkeitsprinzip in etwa 80 - 90 % der Haushalte eingesetzt (Pfaff und Georg 1995, Metges et al. 1996, Gärtner et al. 2001).

Von 1988 bis 1992 zeigte sich in Göttingen ein kontinuierlicher Anstieg der Uriniodausscheidung bei Kindern, die iodiertes Salz (20 mg Iodid/kg) benutzten (Hintze et al. 1988).

In einer Resolution der WHO hatte sich Deutschland 1990 verpflichtet, den Iodmangel bis zum Jahr 2000 zu beseitigen. Daher gab es nach der Wiedervereinigung Deutschlands vielfältige Maßnahmen zur Einführung einer Iodprophylaxe, wie die Neuverfassung der Diätverordnung im Jahre 1989, die Zulassung der Verwendung von iodiertem Nitritpökelsalz bei der Herstellung von Fleisch- und Wurstwaren (2. Verordnung) und die Abschaffung der doppelten Deklarationspflicht für iodhaltige Produkte im Jahre 1993. Somit schuf man eine gute Grundlage für die umfangreiche Nutzung von Iodsalz (Meng und Scriba 2002). Weiterhin werden seit 1990/1991 Säuglingsmilchnahrungen mit Iod angereichert (Manz et al. 1993).

Zusätzlich wurde die Supplementation von mindestens 200 µg Iodid/d während der Schwangerschaft und Stillzeit aufgrund eines erhöhten Iodbedarfs bei Steigerung des Grundumsatzes, eines vergrößerten Iodverteilungsvolumen und einer erhöhten Iodidclearance der Schwangeren empfohlen (Bühling et al. 2003). Während der Stillzeit ist dabei zusätzlich der kindliche Iodbedarf zu bedenken (Seibold-Weiger et al. 1999).

1996 zeigte sich für Deutschland eine noch immer unzureichende Iodversorgung (Hampel 1996). Allerdings wurde in den letzten Jahren in einigen Studien an Kindern für Deutschland bereits eine verbesserte Iodversorgung der Bevölkerung festgestellt. 1997 fand man bei Berliner Schulkindern kleinere Schilddrüsenvolumina und eine normale Iodausscheidung (Liesenkotter et al. 1997).

Um bevölkerungsrelevante Aussagen zur Iodversorgung zu treffen, sind, laut WHO, Kinder besser geeignet als Erwachsene, da sich in einer Erwachsenen-Population oft ein relativ hoher Anteil an jemals oder aktuell wegen Schilddrüsenerkrankungen behandelter Individuen befindet. Des Weiteren kann die Iodausscheidung durch diätetische Restriktionen aufgrund anderer

Erkrankungen beeinflusst werden, und letztlich kann das Vorliegen einer bei älteren Personen häufigen Niereninsuffizienz die Interpretation von Ioduriewerten beeinträchtigen (Delange et al. 2002, Thamm et al. 2007).

Die mediane Iodidausscheidung von 3065 sechs- bis zwölfjährigen gesunden Schülern an 128 Standorten Deutschlands verteilt über alle Bundesländer betrug im Frühjahr 1999 bereits 148 µg/l. Strumaprävalenz und Schilddrüsengröße sanken signifikant bzw. normalisierten sich (Hampel et al. 2001).

In einer weiteren Studie an 591 sieben- bis siebzehnjährigen Kindern in Deutschland wurde 2001 eine mediane Iodurie von 183 µg/l festgestellt (Rendl et al. 2001).

Auf der Grundlage einer Reihe von Voruntersuchungen wurden 1998 in Thüringen aktuelle Analysen zur Iodversorgung bei 165 Schülern zwischen 12 und 14 Jahren durchgeführt. Bei den Schulkindern war ein Anstieg der Uriniodausscheidung um das Siebenfache auf 90 ng/g Kreatinin (Median) zu verzeichnen. Vergleichbare Steigerungsraten konnten auch für den Iodgehalt von Kuhmilch ermittelt werden (Jahreis et al. 1999). Die Analysen von 61 Kuhmilchsammelproben ergaben im Mittel 100 µg/l bei allerdings beträchtlicher Schwankungsbreite. Die verbesserte Versorgungssituation lässt auf eine konsequente Nutzung von Iodsalz im Lebensmittelgewerbe, der Gemeinschaftsverpflegung und im Haushalt sowie die Iodsupplementation des Mineralfutters der Tiere schließen (Jahreis et al. 1999).

2005 zeigten sich in Jena (Thüringen) deutlich verbesserte Iodkonzentrationen in Muttermilch und Kuhmilch. Die mediane Iodkonzentration in Muttermilch betrug 169 µg/l, zweimal höher als 1994 gemessen, und es gab keinen Unterschied zwischen der Muttermilch von Frauen, die Iod supplementierten und denen, die nicht supplementierten. Die mediane Iodkonzentration der Kuhmilch war mit 178 µg/l ebenfalls deutlich verbessert (Bader et al. 2005).

Insbesondere in SHIP (Study of Health in Pommerania) fand man für Vorpommern 2003 die Iodversorgung der Erwachsenen in einem unteren wünschenswerten Bereich (mediane Iodurie 12,4 µg/dl) (Zöllner et al. 2001, Völzke et al. 2003).



2005 betrug die mediane Iodurie von insgesamt 1538 gesunden Erwachsenen aus 357 Orten, verteilt über alle Bundesländer Deutschlands, bereits 13,2 µg/dl und befand sich somit im WHO-Zielbereich (Hampel et al. 2009).

### **1.3 Iodversorgung bei Neugeborenen**

Die fetale Schilddrüse entwickelt sich weitgehend unabhängig vom mütterlichen Organismus. TSH überwindet die Plazenta überhaupt nicht, und die Schilddrüsenhormone T3 und T4 passieren nur in geringsten Mengen die Plazentaschranke (Roth et al. 2001). Die normale Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen ist daher von der optimalen Iodversorgung während der intrauterinen und postnatalen Entwicklung abhängig (Roth et al. 2001).

Zur Iodversorgung von Neugeborenen gibt es relativ wenig deutschlandweite Untersuchungen, für den Bereich Vorpommern nach unserem Erkenntnisstand keine. In Tabelle 3 sind die aktuellen Studien bei Neugeborenen im Hinblick auf die gemessene mediane Iodurie zusammengefasst.

Tab. 3: Mediane Iodurie bei Neugeborenen im Vergleich in Europa

Region	Autor/Jahr	Anzahl der Neugeborenen	Mediane Iodurie ( $\mu\text{g/dl}$ )
16 Städte in 10 verschiedenen europäischen Ländern sowie in Toronto (Canada)	Delange et al. 1986	1076 reife Neugeborene (3-6 Tage alt)	Rotterdam <b>16,2</b>
			Freiburg <b>1,1</b>
9 verschiedene Städte Deutschlands	Heidemann et al. 1984	461 Neugeborene (5. Lebenstag)	Hamburg <b>2,9</b>
			Freiburg <b>1,2</b>
			Stockholm <b>9,6</b> (61 Neugeborene)
			Zürich <b>4,75</b> (63 Neugeborene)
Leipzig	Willgerodt et al. 1997	28 Neugeborene	<b>18,74</b> (1992: 2,82)
Tschechische Republik	Hnikova et al. 1999	100 Neugeborene (5 Tage alt; nach Einführung der Salziodierung)	Prag <b>7,93</b> (50 Neugeborene)
			Pribram <b>7,83</b> (50 Neugeborene)
26 Regionen Deutschlands	Manz et al. 2002	739 gestillte Neugeborene	<b>5,6</b>
Göttingen	Roth et al. 2001	52 Neugeborene (in der 1. Lebenswoche)	<b>4,3</b> (1983: 1,75)

1984 wurde die Iodurie am fünften Lebenstag von 461 Neugeborenen aus 9 verschiedenen Städten Deutschlands gemessen. Es bestand ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit den höchsten Werten in Hamburg (2,9  $\mu\text{g/dl}$ ) und den niedrigsten in Freiburg (1,2  $\mu\text{g/dl}$ ). Diese Werte deuten auf eine sehr geringe Iodversorgung hin und lagen unter denen von Neugeborenen aus anderen Ländern, in denen bereits Iod zum Salz zugesetzt wurde. (z. B. in Stockholm bei 61 Neugeborenen 9,6  $\mu\text{g/dl}$ , in Zürich bei 63 Neugeborenen 4,75  $\mu\text{g/dl}$ ) Somit wurde eine generelle Iodsalzprophylaxe gefordert (Heidemann et al. 1984).

1986 wurden ebenfalls Urinproben von 1076 reifen Neugeborenen am 3. bis 6. Lebenstag in 16 Städten aus 10 verschiedenen europäischen Ländern und Toronto (Kanada) untersucht und die Ergebnisse mit denen aus dem lokalen Neugeborenencreening verglichen. Es wurden regionale Unterschiede in Europa festgestellt. Die mediane Iodurie betrug 16,2  $\mu\text{g/dl}$  in Rotterdam, Niederlande und 1,1  $\mu\text{g/dl}$  in Freiburg, Deutschland. Auch in dieser Studie wurde die Notwendigkeit

einer Iodprophylaxe in einigen europäischen Ländern gesehen (Delange et al. 1986).

Roth et al. untersuchte 1998 die Iodurie von 52 Neugeborenen und ihren Müttern und verglich diese mit ähnlichen Studien von 1983 aus dem Gebiet um Göttingen und von 1982 aus Heidelberg und Rothenburg. 1998 betrug die mediane Iodurie in der ersten Lebenswoche 4,3 µg/dl. Diese Werte waren mehr als doppelt so hoch wie die Werte von 1983 (1,75 µg/dl), sind aber durchweg als zu gering einzuschätzen (Roth et al. 2001).

1997 fand man in einer kleinen Gruppe von 28 Neugeborenen in Leipzig eine mediane Iodurie von 18,74 µg/dl, was sicher nicht repräsentativ für ganz Deutschland ist (Willgerodt et al. 1997).

Eine epidemiologische Studie in der Tschechischen Republik (Prag, Pribram) untersuchte ebenfalls fünf Tage alte Neugeborene und deren Mütter. 1997 lag nach der Einführung der Salziodierung die mediane Iodurie der Neugeborenen (n=50) in Prag bei 7,93 µg/dl und in Pribram (n=50) bei 7,83 µg/dl, was einen signifikanten Anstieg nach drei Jahren Salziodierung bedeutete (Hnikova et al. 1999).

Manz et al (2002) fanden in 26 repräsentativen Regionen Deutschlands eine mediane Iodurie bei 739 gestillten Neugeborenen von 5,6 µg/dl, was ebenfalls unter dem von der WHO geforderten Bereich lag (Manz et al. 2002).

Im KIGGS (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) wurde 2007 eine repräsentative Stichprobe von Kindern und Jugendlichen in Deutschland untersucht. Diese Studie beschäftigt sich nicht gezielt mit Neugeborenen, sondern mit Kindern und Jugendlichen, darunter auch eine Altersgruppe 0-2 Jähriger die nicht genauer differenziert wurde. Die Iodurie war deutlich angestiegen und betrug im Median 11,7 µg/dl. Damit lag die Iodversorgung im von der WHO empfohlenen unteren wünschenswerten Bereich. Demgegenüber stand eine unerwünschte Über- und Unterversorgung mit Iod vor allem bei den 0-2jährigen Kleinkindern (Thamm et al. 2007).

Aktuellere Werte zur Iodversorgung von Neugeborenen liegen unseres Wissens nach umfassender Literaturrecherche nicht vor.

#### **1.4 Problemstellung**

Durch die vorliegende Untersuchung sollten Informationen über die Iodausscheidung von Neugeborenen gewonnen werden und anhand aktueller Werte Schlussfolgerungen abgeleitet werden, ob Neugeborene im Raum Vorpommern ausreichend mit Iod versorgt sind, oder sich bereits Tendenzen einer Überversorgung erkennen lassen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In der vorliegenden Studie wurden Urinproben von 475 Neugeborenen, die von Mai 2005 bis April 2007 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Greifswald geboren wurden, untersucht. Zusätzlich standen im Rahmen der SNIP-Studie (Survey of Neonates in Pommerania), einer populationsbasierten Erhebung zu Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken bei Neugeborenen in Greifswald von 2002 bis 2007, in die über 7000 Kinder eingeschlossen waren, Daten zu den Neugeborenen selbst, wie Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und zur Iodeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft zur Verfügung. Aus dem Geburtenbuch der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe konnte außerdem die Ernährung des Neugeborenen in den ersten Lebenstagen entnommen werden. Die entsprechenden TSH-Werte der Kinder stammen aus dem Hypothyreose-Screening, das am dritten Lebenstag durchgeführt wird.

Die Datenerhebung erfolgte innerhalb der SNIP-Studie durch einen genehmigten Datennutzungsantrag.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der SNIP-Studie**

Zur Studienpopulation der SNIP-Studie zählten alle Neugeborenen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung ihren Erstwohnsitz in der Stadt Greifswald oder in der Region Ostvorpommern hatten. Das sind alle Orte mit den Postleitzahlen (PLZ) 17389 bis 17999 sowie die Orte Karlshagen, Neuendorf und Wietstock aus dem Bereich der PLZ 17379. In die Studie eingeschlossen wurden Neugeborene mit Frühgeburtlichkeit, großen Fehlbildungen und der Diagnose "Small for Gestational Age".

Ein Ausschlusskriterium waren mangelnde Deutschkenntnisse der Mutter (Nicht-Muttersprachlerin), die eine Befragung unmöglich machten. Bei minderjährigen Müttern musste der Vormund des Neugeborenen der Studienteilnahme zustimmen. Fehlte diese Zustimmung, wurde das Kind von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Außerdem wurden Kinder, die von ihrer Mutter zur Adoption freigegeben wurden, aus der Studie ausgeschlossen.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie**

Voraussetzung für die Aufnahme in die aktuelle Studie war das schriftliche Einverständnis der Mutter. Jede Mutter konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zur Teilnahme widerrufen.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Proben, zu denen keine ergänzenden Angaben aus den SNIP-Daten zur Verfügung standen, des weiteren solche, zu denen keine Angaben bezüglich der Iodsupplementation während der Schwangerschaft vorlagen und schließlich die Neugeborenen, die nach ihrer Geburt auf der neonatologischen Intensivstation behandelt wurden. Einzelne Werte  $> 90 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin wurden als iodkontaminiert eingestuft und aus der Auswertung herausgenommen. Ebenso wurden Proben, die nach dem 5. Lebenstag gewonnen wurden, aus der Auswertung ausgeschlossen.

### **2.4 Probenmaterial**

Zur Gewinnung der Urinproben wurden Wattetupfer in die Windeln der Neugeborenen gelegt und später der Urin mit Hilfe einer Einwegspritze ausgepresst. Die Probennahme erfolgte zwischen dem 1. und 5. Lebenstag der Neugeborenen in der Universitätsfrauenklinik. Anschließend wurden die Urinproben bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren gelagert. Durch einen innerbetrieblichen Transport gelangten die Proben unter Einhaltung der Kühlkette in das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald. Dort erfolgte die Messung des Iodgehalts im Spontanurin.

### **2.5 Labormethode**

Alle eingesetzten Chemikalien hatten, wenn nicht anders ausgewiesen, den Reinheitsgrad z. A. (zur Analyse).

#### **Iodid:**

Zur Anwendung kam die von der WHO empfohlene Standardmethode zur Bestimmung des Iodgehalts in Urinproben (IDD 1999) auf der Basis der Sandell-Kolthoff-Reaktion (Cer-Arsenitmethode) in der Modifikation nach Wawschinek (Sandell und Kolthoff 1934, Wawschinek et al. 1985, Zöllner et al. 1995).

500 µl Urin und 500 µl Veraschungslösung wurden in einem hohen Reagenzglas mit Schliff-Stopfen bei 95 °C 1 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 5 ml Arsenitlösung zupipetiert und das Ganze mindestens 5 s gemischt. Nach spätestens 15 min wurden 250 µl Cersulfatlösung zugegeben und gemischt. Genau 10 min nach der Cersulfatzugabe (Stoppuhr) wurde die Extinktion bei 405 nm gemessen (Photometer ECOM 6122, Eppendorf, Deutschland).

Zur Herstellung der Veraschungslösung wurden 250 g Natriumchlorat und 147 ml Perchlorsäure in destilliertem Wasser gelöst und das Ganze auf 1000 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Bei Raumtemperatur ist die Lösung mindestens 4 Wochen haltbar.

Die Arsenitlösung wurde aus 12,992 g Natriumarsenit, 30,0 g Natriumchlorid und 120 ml Schwefelsäure (40 %), gelöst in 1000 ml Wasser, hergestellt. Bei Raumtemperatur ist die Lösung mindestens 4 Wochen haltbar.

Die Cersulfatlösung wurde gebrauchsfertig bezogen (Merck, Darmstadt, Deutschland). Bei Raumtemperatur ist die Lösung mindestens 4 Wochen haltbar.

Angewendet wurde die Methode für Urinproben im Konzentrationsbereich der Standards (Messbereich 5 – 40 µg Iodid/dl bzw. 0,394, 0,788, 1,576, 2,364 µmol Iodid/l). Wurden höhere Konzentrationen ermittelt, wurde die Analyse nach Verdünnen des Prüfmaterials mit destilliertem Wasser komplett wiederholt.

Die Kalibrierkurve wurde durch nichtlineare Approximation an eine Exponentialkurve per Computer berechnet und als Funktion sowie grafisch dargestellt (Zöllner et al. 1995). Mit der statistischen SAQ-Auswertung (Standardabweichung der Quadratsummen) wurde die Abweichung der Kalibrierwerte von theoretisch berechneten Kalibrierwerten ermittelt. Bei Überschreitung von  $\pm 5\%$  bei den Extinktionswerten wurde die gesamte Messserie wiederholt. Gleichzeitig wurden die berechneten Ergebnisse angezeigt und konnten ausgedruckt werden.

Zur Qualitätssicherung wurden generell je ein Kalibrierstandard und ein Kontrollstandard verwendet. Für den Kalibrierstandard wurde KI (z. A. Merck Deutschland) eingesetzt, für den Kontrollstandard KI (suprapur, Merck Deutschland).

Weiterhin wurden zur Qualitätssicherung in jeder Messreihe ein Kontrollstandard und eine Probe eines gepoolten Urins mit bekannter Konzentration mitgeführt.

#### **Kreatinin:**

Für einen Bezug der Iodidausscheidung auf die Kreatininausscheidung wurde der Kreatiningehalt (mmol/l) im Urin nach der Jaffe-Methode im Institut für klinische Chemie der Universitätsmedizin Greifswald bestimmt (Jaffe 1886). Die Angabe des Iodid-Kreatinin-Koeffizienten erfolgte in  $\mu\text{g}$  Iodid/g Kreatinin.

#### **TSH:**

Zur Bestimmung des TSH werden laut Richtlinien der DGNS (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening) immunologische Bestimmungsmethoden benutzt, die über eine ausreichende Sensitivität für TSH von  $< 5$  mU/l verfügen. Die Bestimmung des TSH erfolgte im Screeninglabor aus Trockenblut, das zuvor als Nativblut auf Filterpapier-Testkarten aufgetropft wurde. Als Entscheidungskriterium (cut-off) für die Anforderung von Kontrollen wird testabhängig und in Abhängigkeit vom Alter des Kindes bei Probenentnahme ein Wert von 15 - 20 mU/l Trockenblut angesehen (DGNS 2002).

## **2.6 Statistik**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mithilfe von Microsoft Excel und SPSS (SPSS-Software, München). Für Signifikanzberechnungen wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Als Signifikanzschwelle galt  $p < 0,05$ .



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studiendesign und Parameter

Ausgewertet wurden die Befunde von 418 gesunden Neugeborenen, die zwischen Mai 2005 und April 2007 in der Greifswalder Universitätsfrauenklinik geboren wurden. In Tabelle 4 sind wesentliche Angaben zu den beteiligten Neugeborenen zusammengefasst (Tab. 4). Die Urinproben wurden einmalig zwischen dem 1. und 5. Lebenstag gewonnen. 245 der eingeschlossenen Neugeborenen waren männlich, 173 weiblich. 289 Mütter (69 %) hatten während der Schwangerschaft Iod supplementiert, 117 Mütter (28 %) gaben an, während der Schwangerschaft kein zusätzliches Iod eingenommen zu haben. 12 Mütter wurden bereits vor der Schwangerschaft wegen einer Schilddrüsenerkrankung medikamentös behandelt. Deren Neugeborene wurden deshalb in der sogenannten Therapiegruppe gesondert betrachtet.

Tab. 4: Anzahl der einbezogenen Neugeborenen und wesentliche Parameter zum Iodstatus unter Berücksichtigung der Iodausscheidung

<b>Merkmal</b>	<b>Werte gesamt</b>	<b>Ausschluss der Werte <math>\geq 50 \mu\text{g/dl}</math></b>	<b>Ausschluss der Werte <math>\geq 30 \mu\text{g/dl}</math></b>
Neugeborene gesamt	418	402 (96,2 %)	331 (79,2 %)
männlich	245	234	183
weiblich	173	168	148
Iodsupplementierung	289 (69,1 %)	278 (69,2 %)	226 (68,3 %)
Verzicht auf Iodsupplementierung	117	112	95
Schilddrüsenerkrankungen	12	12	10

Von den Neugeborenen wurde der Iodidgehalt im Urin bestimmt und mit den TSH-Werten, dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter in Verbindung gebracht (Tab. 5). Die untersuchten Neugeborenen waren im Mittel 3487 g schwer und in einem Gestationsalter von im Mittel 39,6 Wochen geboren. Die mediane Iodurie betrug  $20,6 \mu\text{g/dl}$  bei einem Minimum von  $0,5 \mu\text{g/dl}$  und einem Maximum von  $86,5 \mu\text{g/dl}$ . Der TSH-Wert lag im Bereich von 0,02 bis 14,59 und betrug im Mittel  $2,9 \mu\text{U/ml}$ . Zum Vergleich sind in Tabelle 6 und 7 die entsprechenden Parameter für die Neugeborenen mit einer Iodurie  $\leq 50 \mu\text{g/dl}$  und  $\leq 30 \mu\text{g/dl}$  dargestellt.

Tab. 5: Beschreibende Statistik für die erhobenen Parameter (alle Neugeborenen ohne Neonaten, n = 418)

<b>Merkmal</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>	<b>Stand.abw.</b>
Iodid (µg/dl)	20,6	0,5	86,5	22,77	12,7
TSH (µU/ml)	2,57	0,02	14,59	2,98	2,0
Geburtsgewicht (g)	3530,0	1980	5050	3487,7	477,7
Gestationsalter (SSW)	39,86	34,9	42,3	39,6	1,33

Tab. 6: Beschreibende Statistik für die erhobenen Parameter (ohne Werte  $\geq 50$  µg/dl; Neugeborene ohne Neonaten, n = 402)

<b>Merkmal</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>	<b>Stand.abw.</b>
Iodid (µg/dl)	20,4	0,5	49,6	21,161	9,78
TSH (µU/ml)	2,57	0,02	14,6	2,95	1,97
Geburtsgewicht (g)	3530,0	1980	5050	3487,8	478,4
Gestationsalter (SSW)	39,85	34,9	42,3	39,6	1,34

Tab. 7: Beschreibende Statistik für die erhobenen Parameter (ohne Werte  $\geq 30$  µg/dl; Neugeborene ohne Neonaten, n = 331)

<b>Merkmal</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>	<b>Stand.abw.</b>
Iodid (µg/dl)	17,5	0,5	29,9	17,7	6,58
TSH (µU/ml)	2,85	0,02	14,6	2,83	1,94
Geburtsgewicht (g)	3472,4	1980	4840	3510,0	482,7
Gestationsalter (SSW)	39,6	34,9	41,9	39,9	1,34

### 3.2 Einfluss des Lebenstags der Probenahme auf die Iodurie

Der überwiegende Anteil, 285 von 418 Proben (68 %), wurde am 3. Lebenstag der Neugeborenen gewonnen. 31 Proben (7,4 %) wurden am 2. Lebenstag und 82 (19,6 %) am 4. Lebenstag gewonnen. Nur 4 bzw. 9 Proben (3 %) wurden am 1. oder 5. Tag nach der Geburt gewonnen (Tab. 8).

Bei fehlender Iodsupplementation stieg die Iodausscheidung in den ersten 5 Tagen tendentiell an, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (Abb. 1). Geprüft wurde in der Gruppe ohne Supplementierung Lebenstag 2 gegen

4 mit  $p = 0,226$ , und 2 gegen 3 mit  $p = 0,206$ . Bei Iodsupplementation war die Iodurie nur am ersten Lebenstag tendentiell geringer (Abb. 1).

Tab. 8: Zeitpunkt der Entnahme von Urinproben für die Iodidbestimmung

Lebenstag post partum	Supplementierung (n)	Keine Supplementierung (n)	Therapiegruppe (n)	Gesamt (n)
1	2	2	0	4
2	21	10	0	31
3	197	83	5	285
4	64	18	7	89
5	5	4	0	9

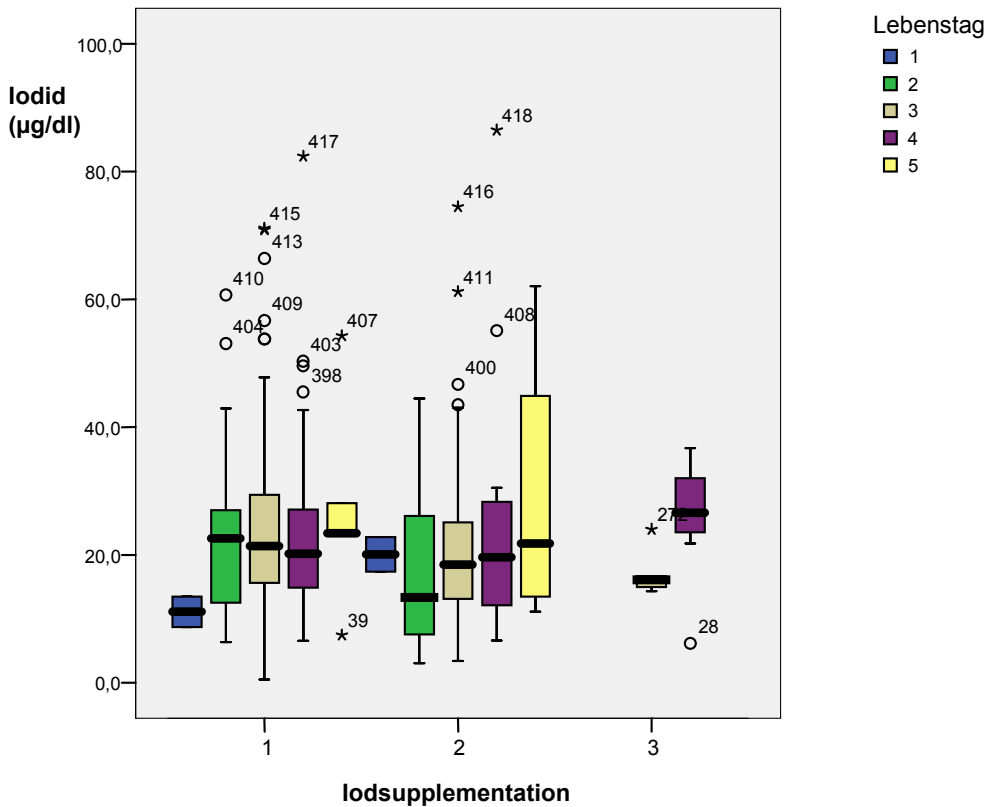


Abb. 1: Verteilung der Iodurie (Boxplots mit 95 % Percentile) bezüglich des Lebensstags (1 = Iodsupplementiert; 2 = keine Iodsupplementierung, 3 = Therapiegruppe)

### **3.3 Verteilung der Iodurie**

Die Auswertung der Ioduriewerte erfolgte ohne Berücksichtigung des Zeitpunkts der Probenahme in drei Gruppen. Gruppe 1 enthielt die Kinder, deren Mütter eine Iodsupplementierung während der Schwangerschaft angaben. In Gruppe 2 waren die Kinder von Müttern, die angaben, kein zusätzliches Iod eingenommen zu haben. Zusätzlich wurde eine dritte Gruppe bewertet, in der sich 12 Neugeborene von Müttern befanden, die bereits vor der Schwangerschaft wegen einer Schilddrüsenerkrankung therapiert wurden (Therapiegruppe).

Zwischen den Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Iod supplementierten und denen, die nicht supplementierten, war die Iodurie signifikant unterschiedlich ( $p = 0,02$ ). Die nicht supplementierten schieden weniger Iod aus (Abb. 2, Tab. 9). Der Unterschied dieser beiden Gruppen zur Therapiegruppe war dagegen statistisch nicht signifikant. ( $p = 0,935$  und  $p = 0,311$ ) (Tab. 9).

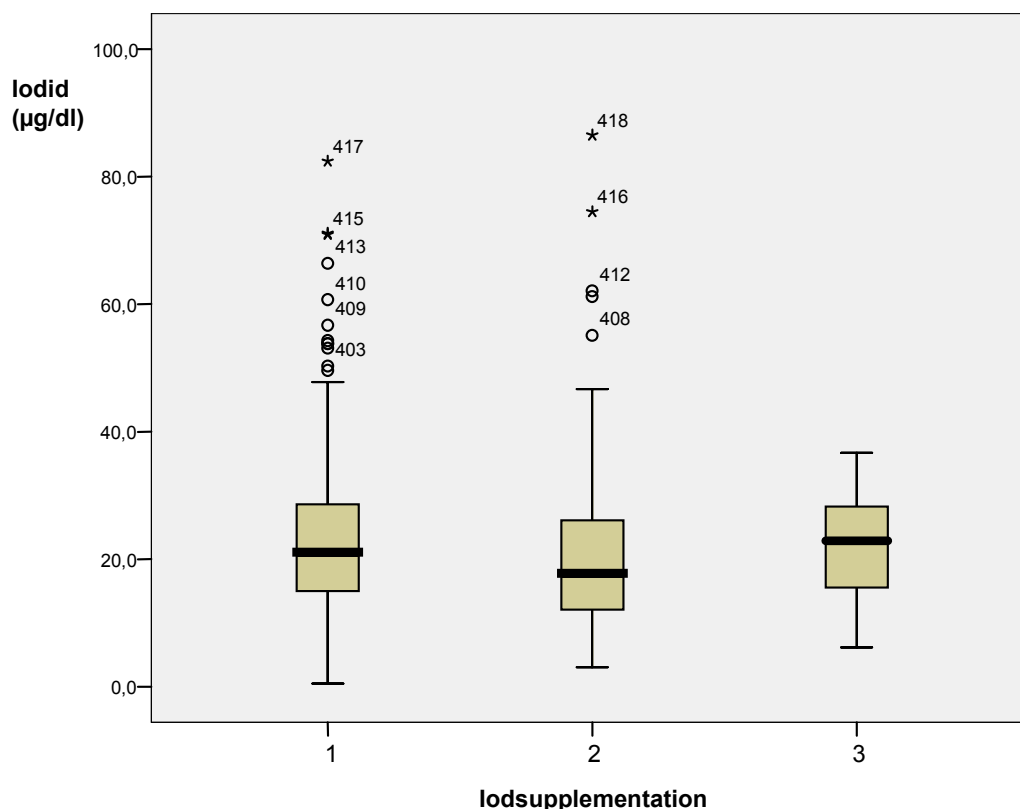


Abb. 2: Verteilung der Iodurie auf die Gruppen der Iodsupplementation (Boxplots mit 95 % Percentile; 1 = Iodsupplementiert; 2 = keine Iodsupplementierung, 3 = Therapiegruppe)

Tab. 9: Iodausscheidung bei Neugeborenen mit und ohne Iodsupplementierung sowie in der Therapiegruppe einschließlich statistischer Signifikanzen

Gruppe	Anzahl der Neugeborenen (n)	Mediane Iodurie (µg/dl)	Mann-Whitney Test (p)	
Supplementiert	289	21,1	0,02 <sup>1)</sup>	0,935
Nicht supplementiert	117	17,8		0,311
Therapiegruppe	12	22,9		0,935

<sup>1)</sup>statistisch signifikant

Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung der Neugeborenen bezüglich der Iodausscheidung gemäß den WHO-Klassen und Abbildung 4 die entsprechende numerische Verteilung. Bei 33,6 % der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Iod supplementierten, und bei 35,9 % der Neugeborenen, deren Mütter kein Iod supplementierten, lag die Iodausscheidung im Urin zwischen 10 und 20 µg/dl. Nur 10 % der supplementierten und 17,9 % der nicht

supplementierten schieden  $< 10 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin aus. 56,4 % der supplementierten und 46,15 % der nicht supplementierten Neugeborenen hatten eine Iodurie  $> 20 \mu\text{g/dl}$  (Tab. 10, Abb. 3 und 4).

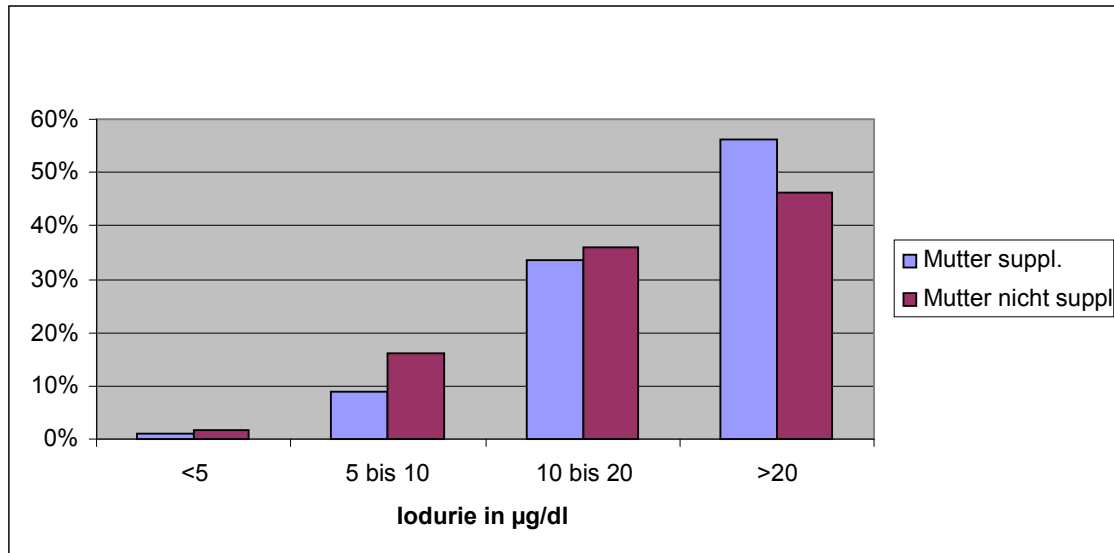


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Neugeborenen auf die WHO-Klassen der Iodausscheidung (IDD 1999)

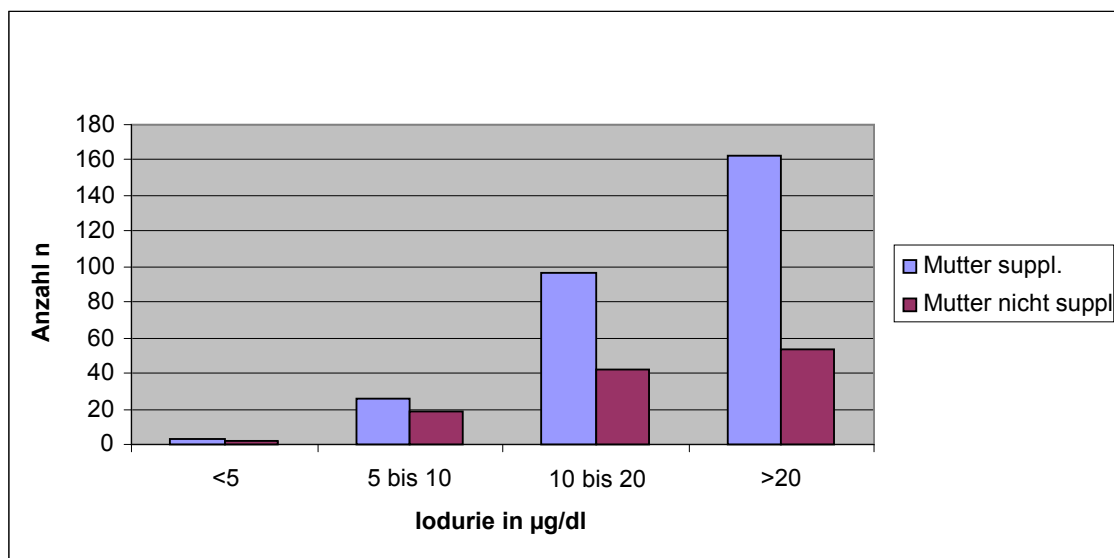


Abb. 4: Numerische Verteilung der Neugeborenen auf die WHO-Klassen der Iodausscheidung (IDD 1999)

Tab. 10: Prozentuale und numerische Verteilung der Neugeborenen auf die WHO-Klassen der Iodurie

Iodurie (µg/dl)	Supplementierung		Keine Supplementierung		Therapiegruppe (n)	Gesamt	
	(n)	(%)	(n)	(%)		(n)	(%)
< 5	3	1,03	2	1,7	0	5	1,19
5-10	26	8,99	19	16,23	1	46	11
10-20	97	33,56	42	35,89	4	143	34,21
> 20	163	56,40	54	46,15	7	224	53,58
Gesamt	289	100	117	100	12	418	100

Die Darstellung der Iodausscheidung in den von der WHO vorgegebenen 4 Gruppen zeigt, dass 56,4 % der Neugeborenen mit Iodsupplementierung und 46,2 % der Neugeborenen ohne Iodsupplementierung in der Gruppe mit der höchsten Iodausscheidung liegen (Abb. 3 und 4). Diese Gruppe wurde deshalb bezüglich der Iodausscheidung noch einmal unterteilt (Abb. 5 und 6, Tab. 11).

Die Verteilung zeigt das Bild eines „long right tail“ mit einem Maximum von 20 - 30 µg/dl mit Supplementierung bzw. 10 - 20 µg/dl ohne Supplementierung.

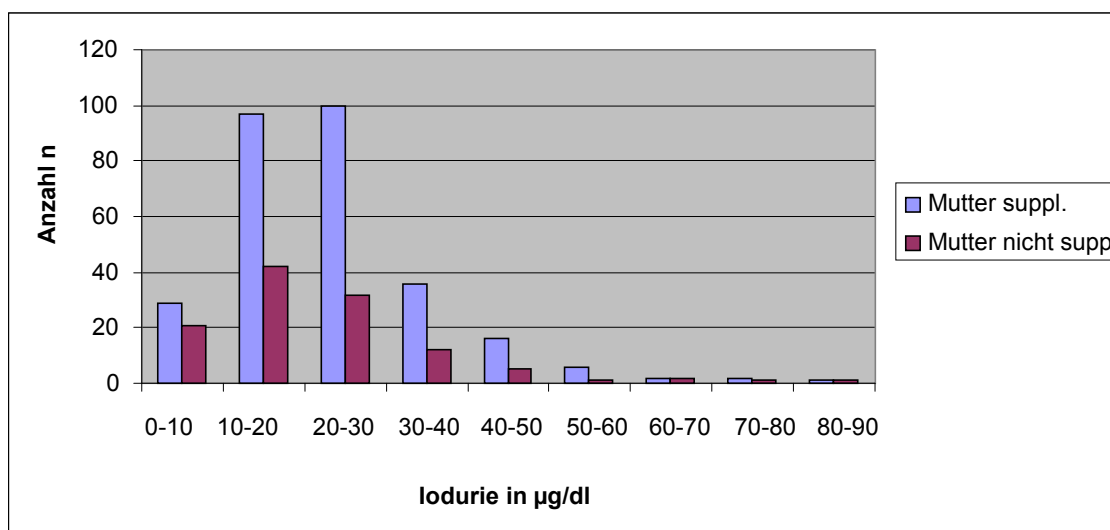


Abb. 5: Numerische Verteilung der Neugeborenen auf die erweiterten Gruppen der Iodurie

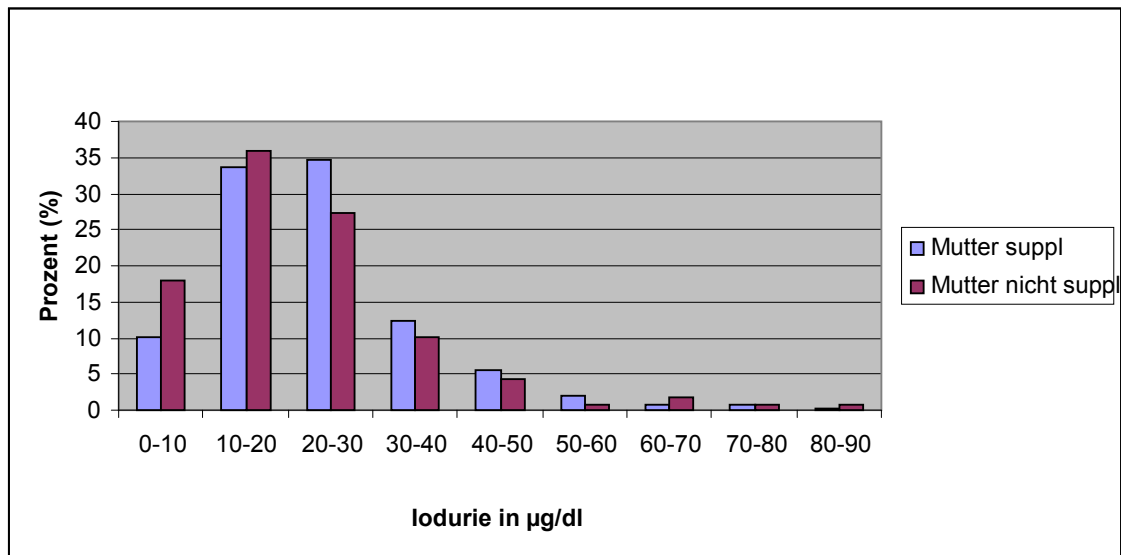


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Neugeborenen auf die erweiterten Gruppen der Iodurie

Tab. 11: Prozentuale und numerische Verteilung der Neugeborenen auf die erweiterten Gruppen der Iodurie

Iodausscheidung (µg/dl)	Gesamt (n)	Supplementierung		Keine Supplementierung		Therapiegruppe (n)
		(n)	(%)	(n)	(%)	
0-10	51	29	10,03	21	17,9	1
10-20	143	97	33,56	42	35,89	4
20-30	137	100	34,60	32	27,35	5
30-40	50	36	12,45	12	10,25	2
40-50	21	16	5,53	5	4,27	0
50-60	7	6	2,07	1	0,85	0
60-70	4	2	0,69	2	1,70	0
70-80	3	2	0,69	1	0,85	0
80-90	2	1	0,34	1	0,85	0
Gesamt	418	289		117		12

### 3.4 Korrelation zwischen TSH und Iodid

Um zu sehen, ob Neugeborene mit unterschiedlich hohen TSH-Werten entsprechend viel Iod ausscheiden, erfolgte eine Unterteilung in TSH < 5 und TSH ≥ 5 (bis 15) µU/ml. Von den gemessenen TSH-Werten waren 59 (14 %) ≥ 5 µU/ml



und 359 (86 %) < 5  $\mu\text{U/ml}$  (Tab. 12). In Abbildung 7 ist der Bezug von Iodurie und TSH-Wert in den Gruppen der Iodsupplementierung dargestellt. Die Mediane in den drei Gruppen mit TSH  $\geq 5$  liegen tendenziell über denen von den drei Gruppen mit TSH < 5. Die Unterschiede waren in den einzelnen Gruppen nicht statistisch signifikant (Tab. 13). Betrachtet man allerdings die Werte ohne Unterteilung in die Klassen der Iodsupplementierung, liegt die mediane Iodurie in der Gruppe TSH  $\geq 5$  auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  höher als in der Gruppe TSH < 5 (Tab. 12). Abbildung 8 zeigt die Verteilung der TSH-Werte auf die Gruppen der Iodurie. Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 14 dargestellt. Dabei findet sich ein zahlenmäßiges Maximum in der Gruppe TSH < 5 bei einer Iodurie zwischen 10 und 20  $\mu\text{g/dl}$  und im Vergleich dazu das Maximum in der Gruppe TSH  $\geq 5$  bei einer Iodurie zwischen 20 und 30  $\mu\text{g/dl}$ .

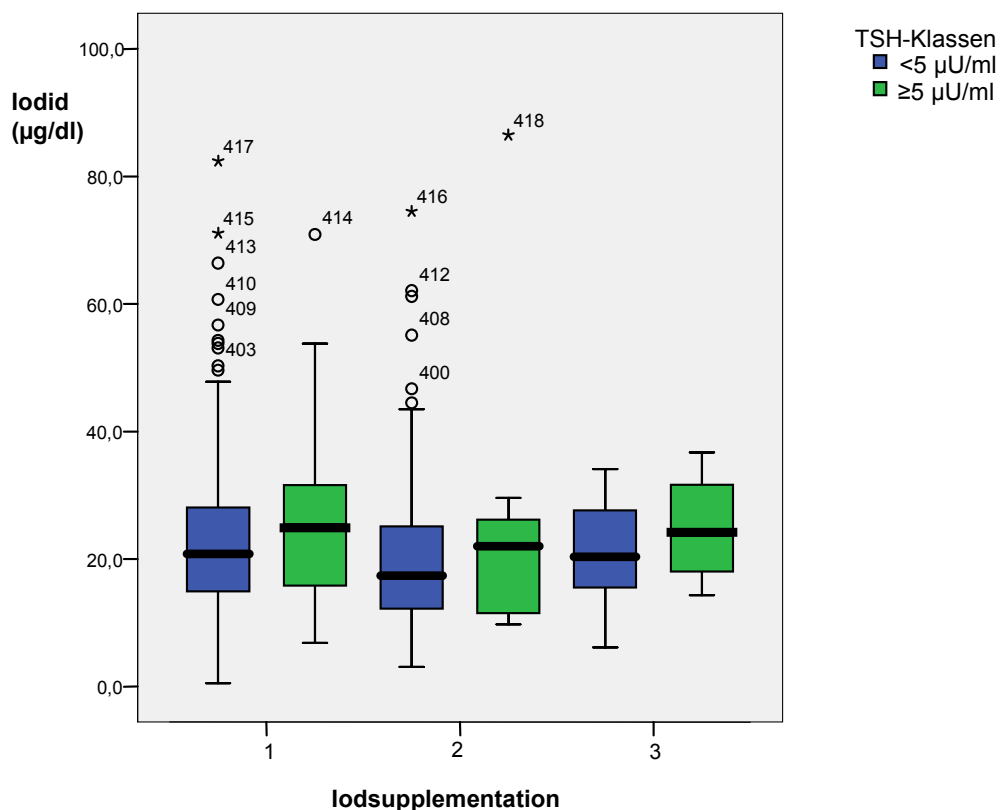


Abb. 7: Bezug der Iodurie auf die TSH-Werte (blau = TSH < 5, grün = TSH  $\geq 5$ ) in den drei Gruppen der Iodsupplementierung (1 = Iodsupplementiert; 2 = keine Iodsupplementierung, 3 = Therapiegruppe)

Tab. 12: Zusammenhang der Iodausscheidung mit den TSH-Werten und statistische Signifikanz

Gruppe	Anzahl der Neugeborenen (n)	Median der Iodurie ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	Mann-Whitney Test (p)
TSH < 5	359	20,3	0,05 <sup>1)</sup>
TSH $\geq$ 5	59	24,3	

<sup>1)</sup>statistisch signifikant

Tab. 13: Zusammenhang der Iodausscheidung mit den TSH-Werten und statistische Signifikanz in den drei Gruppen der Iodsupplementierung

Gruppe	Anzahl der Neugeborenen (n)		Median der Iodurie ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		Mann-Whitney Test (p)
	TSH < 5	TSH $\geq$ 5	TSH < 5	TSH $\geq$ 5	
Supplementiert (n=289)	242	47	20,7	25	0,121
Nicht supplementiert (n=117)	109	8	17,4	22,4	0,724
Therapie (n=12)	8	4	20,35	24,2	n zu gering

<sup>1)</sup>statistisch signifikant

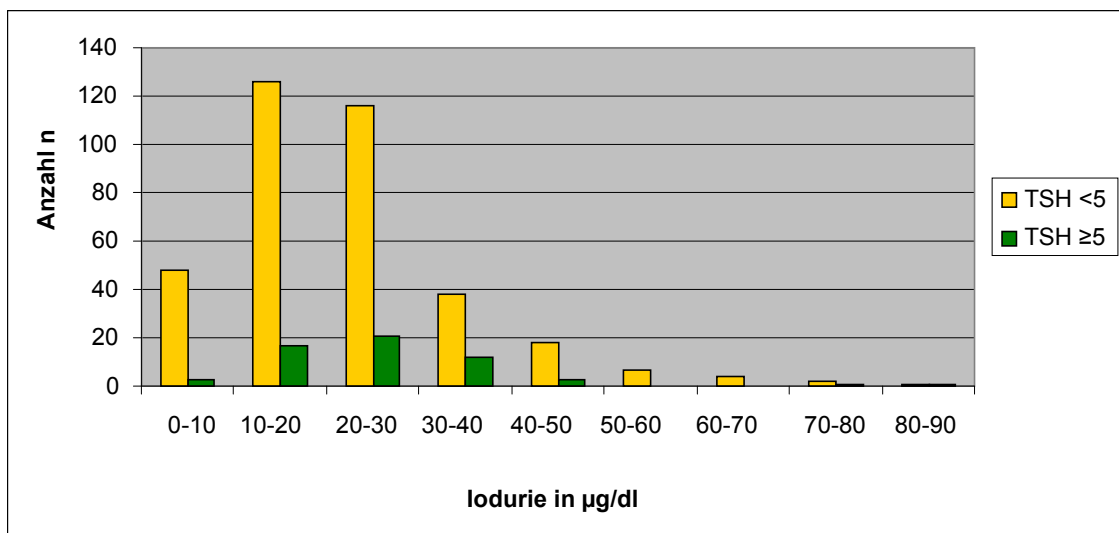


Abb. 8: Numerische Verteilung der Iodurie in den Gruppen TSH < 5 und TSH  $\geq$  5 - 15  $\mu\text{U}/\text{ml}$

Tab. 14: Bezug der TSH-Werte ( $< 5 \mu\text{U/ml}$  bzw.  $\geq 5 - 15 \mu\text{U/ml}$ ) auf die Gruppen der Iodausscheidung (Daten zu Abb. 8)

Iodausscheidung ( $\mu\text{g/dl}$ )	Gesamt (n)	TSH	
		$< 5 \mu\text{U/ml}$ (n)	$\geq 5 \mu\text{U/ml}$ (n)
0-10	51	48	3
10-20	143	126	17
20-30	137	116	21
30-40	50	38	12
40-50	21	18	3
50-60	7	7	0
60-70	4	4	0
70-80	3	2	1
80-90	2	1	1

Um den positiven Zusammenhang der TSH-Werte mit der Iodurie weiter zu differenzieren, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (Abb. 9). Zwischen der Iodausscheidung und den TSH-Werten besteht trotz geringer Korrelation ( $R^2=0,0166$ ) ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,008$ ) (Tab. 15). Der Anstieg der Korrelationsgeraden ist positiv. Untersucht man die einzelnen Bereiche der Iodausscheidung, lässt sich keine Signifikanz in den einzelnen Gruppen feststellen. In den Gruppen mit geringer Iodausscheidung ist die Tendenz eines negativen Anstiegs der Ausgleichsgeraden erkennbar. Es liegt allerdings keine Signifikanz vor.

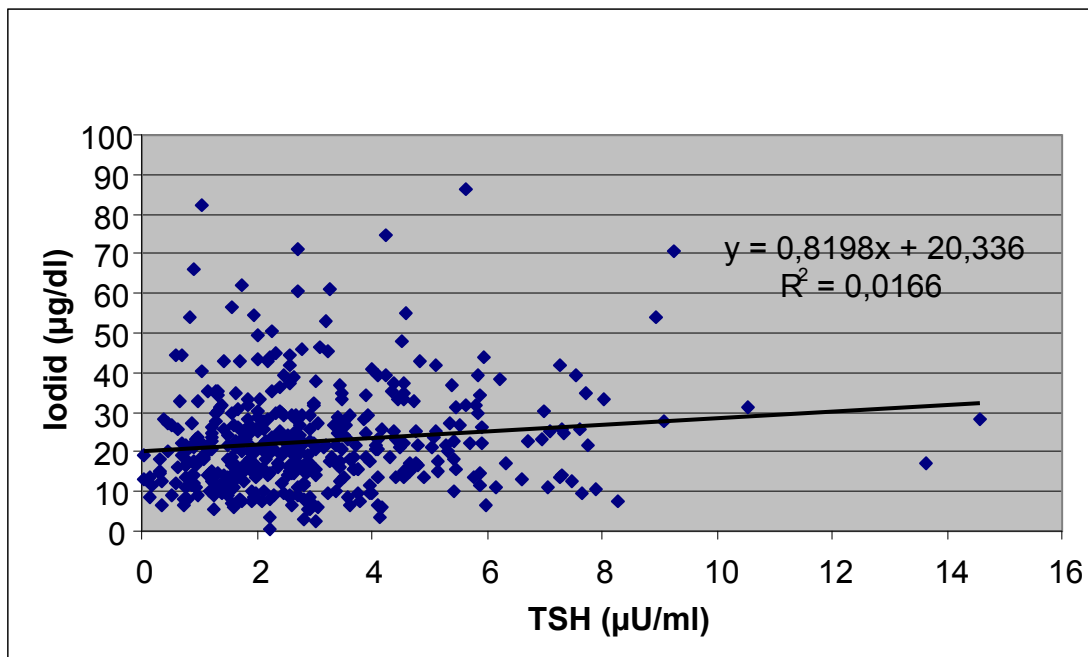


Abb. 9: Korrelation zwischen TSH und Iodid

Tab. 15: Zusammenhang der Iodausscheidung und der TSH-Werte, Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen

Gruppe Iodausscheidung (µg/dl)	Anzahl (n)	Geradengleichung $y = ax + b$		Korrelationskoeffizient	Signifikanz <sup>2)</sup>
		a	b	R <sup>2</sup>	p
0-5,9	8	- 0,311	4,57	0,0184	0,749
0-9,9	51	- 0,043	7,65	0,0011	0,820
10-19,9	143	- 0,035	15,23	0,0008	0,739
20-29,9	137	0,149	23,75	0,0105	0,233
30-90	87	- 0,035	42,14	0,00004	0,954
Gesamt	418	0,8198	20,3	0,0166	0,008 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>statistisch signifikant

<sup>2)</sup>Korrelation nach Pearson

### 3.5 Nahrungseinfluss auf die Iodurie

Um zu sehen, ob die Ernährung der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen einen Einfluss auf die Iodurie hat, wurden die drei Gruppen von Neugeborenen, die voll gestillt wurden, gegen die, die zugefüttert wurden und die, die abgestillt und nur mit künstlicher Säuglingsnahrung gefüttert wurden, geprüft (Tab. 16). Die

Ernährung in den ersten Lebenstagen hat nach diesen Auswertungen keine signifikanten Auswirkungen auf die Iodausscheidung der Neugeborenen.

Tab. 16: Mediane Iodurie in den Gruppen mit unterschiedlicher Ernährung und statistische Signifikanzen

Gruppe	Mediane Iodurie (µg/dl)	Percentile 25/75	Anzahl der Neugeborenen (n)	Mann-Whitney Test (p)		
Voll gestillt	21	14,8/30,9	225	0,231		0,091
Zugefüttert	21,3	14,3/27,5	95		0,425	
Abgestillt	19,05	12,8/24,2	70			0,091

### 3.6 Geburtsgewicht und Gestationsalter in Bezug auf Iodurie

Um zu differenzieren, ob das Geburtsgewicht einen Einfluss auf die Iodurie der Neugeborenen hat, wurden die Neugeborenen wiederum in drei Gruppen geteilt. Gruppe 1 enthielt die Neugeborenen bis 3000 g (n = 66), Gruppe 2 die Neugeborenen von 3000 bis 4000 g (n = 302) und Gruppe 3 die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht > 4000 g (n = 50) (Tab. 17, Abb. 10 und 11). Das Geburtsgewicht hatte wie das Gestationsalter (Abb. 12) keine signifikanten Auswirkungen auf die Iodausscheidung der untersuchten Neugeborenen, wobei die zahlenmäßig größte Gruppe (3000 bis 4000 g) die höchste Iodausscheidung aufweist und der Vergleich mit der Gruppe der Neugeborenen < 3000 g nur knapp die statistische Signifikanz verfehlt. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen eine Punktwolke und keine Korrelation.

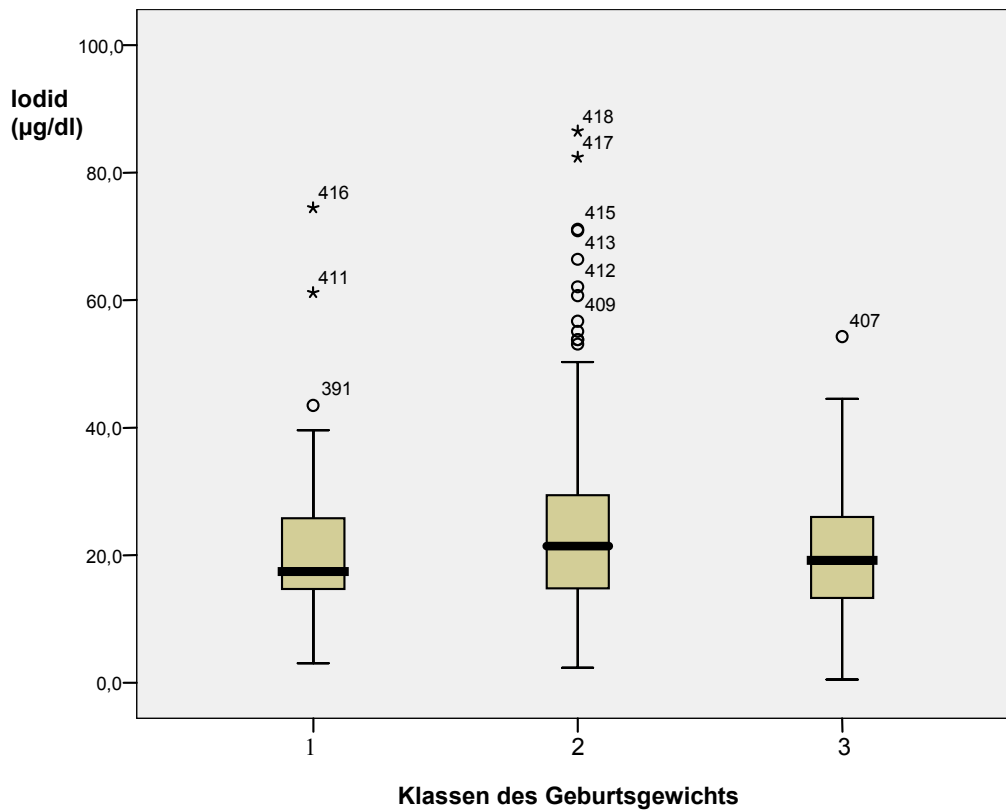


Abb. 10: Verteilung der Iodurie bezüglich der Klassen des Geburtsgewichts (Gruppe 1 = bis 3000 g, Gruppe 2 = 3000 - 4000 g, Gruppe 3 = > 4000 g)

Tab. 17: Iodausscheidung bezüglich des Geburtsgewichts und statistische Signifikanzen

Gruppe	Anzahl der Neugeborenen (n)	Mediane Iodurie (µg/dl)	Mann-Whitney Test (p)	
< 3000 g	66	17,45	0,053	0,734
3000-4000 g	302	21,45		0,159
> 4000 g	50	19,2		0,734

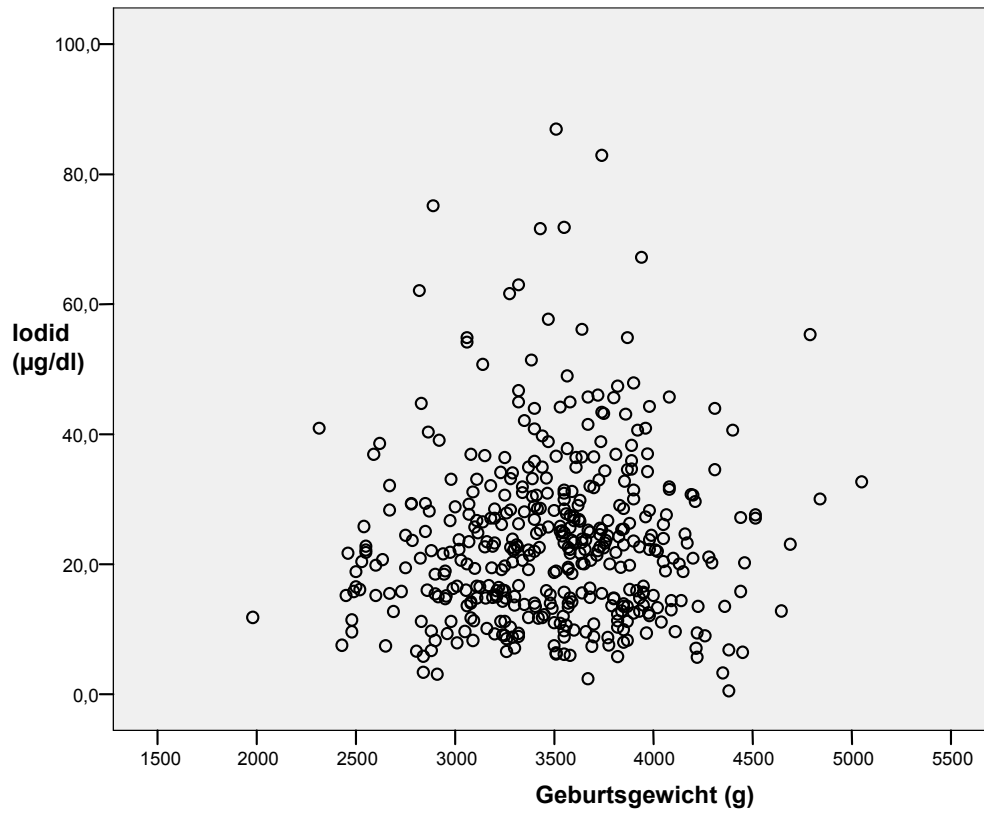


Abb. 11: Graphische Darstellung der Verteilung der Iodurie bezüglich des Geburtsgewichts (keine Korrelation)

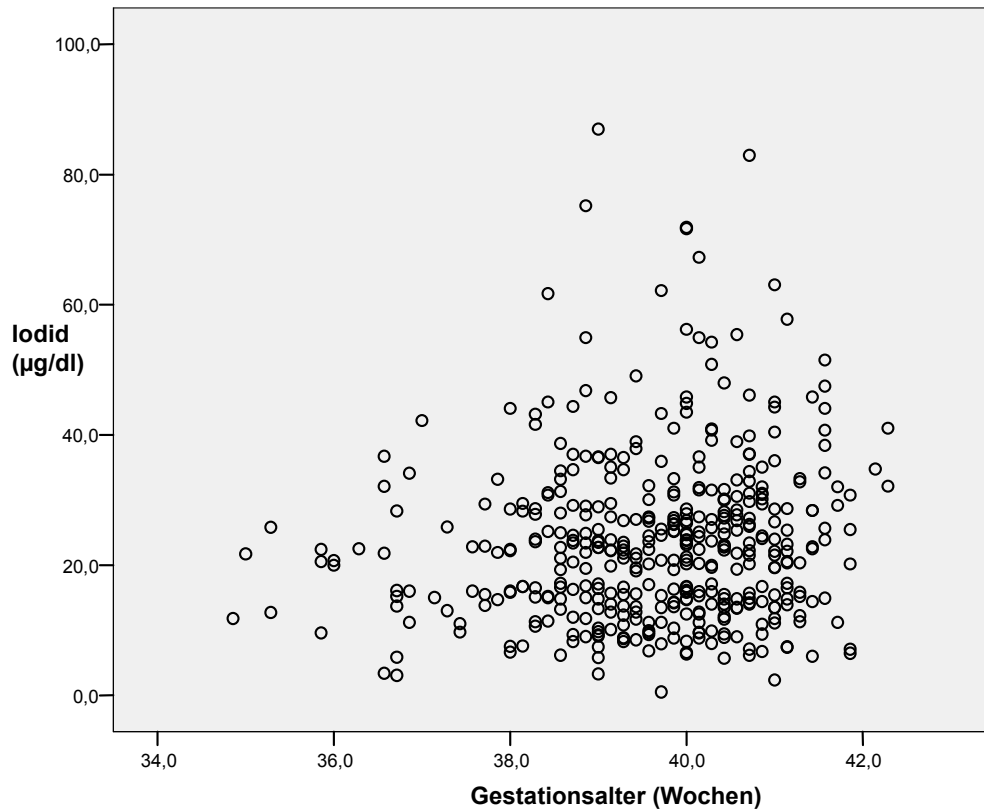


Abb. 12: Graphische Darstellung der Verteilung der Iodausscheidung bezüglich des Gestationsalters in Wochen (keine Korrelation)



## **4 Diskussion**

### **4.1 Studiendesign und Parameter**

Zur Studienpopulation zählen alle Neugeborenen, die zwischen Mai 2005 und April 2007 in der Greifswalder Universitätsfrauenklinik geboren wurden und deren Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung ihren Erstwohnsitz in der Stadt Greifswald oder in der Region Ostvorpommern hatten. Entsprechend den Ausschlusskriterien kamen die Daten von 418 Neugeborenen zur Auswertung. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Proben, zu denen keine ergänzenden Angaben aus den SNIP-Daten zur Verfügung standen, des weiteren solche, zu denen keine Angaben bezüglich der Iodsupplementation während der Schwangerschaft vorlagen und schließlich Neugeborene, die nach ihrer Geburt auf der neonatologischen Intensivstation behandelt wurden, da nur gesunde Neugeborene eingeschlossen werden sollten.

In Bezug auf die Iodsupplementation wurden die Angaben der Mütter zur Einnahme von Medikamenten, Multivitaminpräparaten oder anderen Nahrungsergänzungsmitteln während der Schwangerschaft differenziert ausgewertet, so dass auch die Iodaufnahme aus diesen Präparaten miterfasst wurde. Von 418 Müttern waren 289 Mütter (69 %) iodsupplementiert, was einen relativ hohen Prozentsatz darstellt. In einer Studie von Bühling et al. waren 2003 zum Vergleich 58 % der Schwangeren iodsupplementiert (Bühling et al. 2003). In der Studie von Roth et al. von 2001 führten nur 55 % der Schwangeren eine Iodprophylaxe durch (Roth et al. 2001). Das zeigt, dass momentan in der Bevölkerung eine hohe Akzeptanz gegenüber der Iodprophylaxe vorherrscht und eine Iodsupplementation als wichtig eingeschätzt wird.

In der vorliegenden Studie gesondert bewertet wurde die sogenannte Therapiegruppe, in der sich 12 Neugeborene von Müttern befanden, die bereits vor der Schwangerschaft wegen einer Schilddrüsenerkrankung behandelt wurden. Obwohl sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Iodausscheidung und damit in der Iodversorgung zwischen dieser Gruppe und den supplementierten bzw. nicht supplementierten Neugeborenen feststellen ließen (Abb. 2, Tab. 9), wurde die Therapiegruppe in der Studie gesondert betrachtet.

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Gewinnung von Urinproben zur Iodbestimmung von Kleinkindern ist eine Iodkontamination bei der Art der Probenahme. In Frage kommt der Übergang von Iodid aus den Windeln in die Urinprobe oder eine Iodkontamination der zur Probengewinnung verwendeten Wattetupfer. Um einen Iodeintrag durch die Art der Probenahme auszuschließen, wurde das Prozedere der Uringewinnung zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Es konnte kein Iod in den Leerwerten festgestellt werden, ein Iodeintrag durch die Art der Probenahme kann somit ausgeschlossen werden. Für die Validierung der Probenahmen wurden weiterhin Tupfer mit Kalibrierlösung (5, 10, 20 und 30 µg Iodid/dl) getränkt und die Wiederfindungsraten bestimmt. Die Wiederfindungsraten lagen im Bereich von 93,4 bis 102 %. Damit ist die Probenahme mittels in Windeln eingelegter Tupfer zur Gewinnung von Urinproben bei Neugeborenen geeignet.

#### **4.2 Einfluss des Lebenstags der Probenahme auf die Iodurie**

Studienbedingt erfolgte die Probenahme zwischen dem 1. und 5. Lebenstag. Proben, bei denen die Uringewinnung erst nach dem 5. Lebenstag erfolgte, wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Da die Möglichkeit bestand, dass auch der Zeitpunkt der Probenahme zwischen dem 1. und 5. Lebenstag einen Einfluss auf die Iodurie haben könnte, wurde das überprüft. Es zeigte sich aber keine statistische Signifikanz, so dass alle Werte als gleichwertig betrachtet werden konnten und in die Auswertung eingeflossen sind (Abschnitt 3.2, Abb. 1). Dieser Befund steht im Gegensatz zur Studie von Etling et al. (1983) an reifgeborenen Säuglingen. Hier wurden allerdings Urinproben am 1. und am 5. Lebenstag von lediglich 19 Neugeborenen untersucht. Es zeigte sich im Vergleich von 1. und 5. Tag ein signifikanter Abfall der Serum-Konzentrationen von T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> und TSH, währenddessen TBG unverändert blieb. Zur gleichen Zeit gab es einen Anstieg des Gesamtiodid (1,7 auf 4,1 µg), T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> im 24-h-Urin-Assay (Etling et al. 1983). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Proben bei denselben Kindern im Verlauf genommen wurden und die Iodversorgung 1983 wesentlich schlechter war als heute und damit die beiden Studien nur bedingt zu vergleichen sind.

### 4.3 Verteilung der Iodurie

Die Iodurie wurde, wie von der WHO empfohlen, im Spontanurin bestimmt und bewertet (IDD 1999). Andere Möglichkeiten wären ein Bezug auf den Kreatiningehalt als Maß für die Konzentration des Spot-Urins oder ein 24-h-Sammelurin. Die Gewinnung eines 24-h-Sammelurins war bei den Neugeborenen ethisch nicht zumutbar. Der Kreatiningehalt der Urinproben wurde im Rahmen der Studie zwar gemessen, jedoch auf einen Bezug der Iodausscheidung auf Kreatinin verzichtet, da die Kreatininkonzentration im Urin bei Kindern, bedingt durch das Muskelwachstum, nicht konstant ist und somit gerade bei Kindern unter einem Jahr unplausible Ergebnisse liefert (Thamm et al. 2007).

In Studien zur Iodversorgung ist es üblich, unplausibel hohe Iodidwerte aus der Statistik heraus zu nehmen. In dieser Studie wurden Werte von  $> 90 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin aus der Auswertung ausgeschlossen, da bei unplausibel hohen Werten das Neugeborene vermutlich exogenen Iodeinwirkungen ausgesetzt war. Diese Proben galten als iodkontaminiert, wobei offen blieb, woher das Iod stammt (z. B. Hautantiseptika oder Kontrastmitteluntersuchungen).

Die Schwelle der Iodkontamination wird unterschiedlich hoch angesetzt. Üblich ist im europäischen Raum  $30 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin (Dietlein et al. 2003). Im KIGGS wurden Werte  $> 60 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin als iodkontaminiert gewertet (Thamm et al. 2007). In der vorliegenden Studie wurde der dreifache Wert der üblichen Iodkontamination gewählt, weil ein hoher Grad an Iodsupplementierung vorlag und die Iodausscheidung generell deutlich höher war als bei vorherigen Studien. In die Auswertung gingen damit 9 Werte  $> 60 \mu\text{g/dl}$  und davon 2 Werte  $> 80 \mu\text{g/dl}$  ein. In Tabelle 4, 5, 6 und 7 sind zum Vergleich die statistischen Parameter nach Ausschluss von Ioduriewerten  $\geq 50 \mu\text{g/dl}$  und  $\geq 30 \mu\text{g/dl}$  dargestellt. Es findet sich hierbei keine Änderung im Grad der Iodsupplementierung und bei Ausschluss von Ioduriewerten  $\geq 50 \mu\text{g/dl}$  nur eine Änderung der medianen Iodurie von 20,6 auf  $20,4 \mu\text{g/dl}$  Urin. Das bedeutet, dass diese wenigen Werte nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben. Im Vergleich dazu hatten in den USA zwischen 1971 und 1974 27,8 % der untersuchten Population exzessive Ioduriewerte ( $> 50 \mu\text{g/dl}$ ), was zwischen 1988 und 1994 auf 5,3 % abfiel und als deutlicher Vorteil im Hinblick auf Iod-induzierte Erkrankungen, wie Hashimoto

Thyreoiditis und Morbus Basedow gesehen wurde (Hollowell et al. 1998). In der vorliegenden Studie lagen 16 Werte über 50 µg/dl, was einen Prozentsatz von 3,8 % darstellt. Über 40 - 50 µg/dl nimmt die Anzahl von Werten insgesamt aber deutlich ab (Abb. 5, Tab. 11).

1999 untersuchten Zahidi et al. die Iodausscheidung im Urin von 221 Müttern und ihren 223 Neugeborenen im Zusammenhang mit der Benutzung von PVP-Iod als Antiseptikum. 50,2 % der Neugeborenen und 24,9 % der Mütter hatten eine Iodurie > 20 µg/dl, was hier bereits als Iodexzess und somit als Risiko für Schilddrüsendysfunktionen angesehen wurde (Zahidi et al. 1999).

Ursprünglich wurde nach WHO-Kriterien der Iodmangel nur nach dem Median der Iodausscheidung einer Bevölkerung definiert (Tab. 18). Neuerdings geht man nach den WHO-Kriterien davon aus, dass in einer Population kein Iodmangel vorliegt, wenn der überwiegende Teil der Bevölkerung eine Iodurie zwischen 10 und 20 µg/dl aufweist. Der Anteil derjenigen, die unter 10 µg/dl liegen, soll < 50 %, und der Anteil derjenigen mit einer Iodausscheidung unter 5 µg/dl < 20 % sein (IDD 1999).

Die von der WHO geforderten Kriterien für eine gute Iodversorgung der Neugeborenen sind somit ein Serum-TSH < 5 µU/ml und eine Iodausscheidung ≥ 10 µg/dl Urin (Roth et al. 2001).

Tab. 18: Klassifikation des Iodmangels

Iodmangel	Mediane Iodurie einer Bevölkerung in µg/dl	TSH > 5 µU/ml
Kein	≥ 10	< 3 %
milder	5-9,9	3-19,9 %
mäßiger	2-4,9	20-39,9 %
schwerer	< 2	> 40 %

87,8 % der hier untersuchten Neugeborenen schieden > 10 µg Iod/dl Urin aus. Die mittlere Iodurie (median) lag bei 20,6 µg Iod/dl Urin (Abb. 3, Tab. 10). Nur 12 % der untersuchten Neugeborenen hatten eine Iodurie < 10 µg/dl und nur 1 % schied < 5 µg/dl Iod aus.

An der Auflistung der Studien an Neugeborenen in Europa in Tabelle 3 (Absatz 1.3) fällt auf, dass die Werte für die mediane Iodurie erheblich differieren (1,1 – 18,74 µg/dl). Selbst die dort festgestellte höchste mediane Iodausscheidung lag unter der hier gemessenen. Da die Iodversorgung ständig verbessert wurde, sollte man annehmen, dass die Iodausscheidung kontinuierlich angestiegen ist. Die genannten Studien (Tab. 3) zeigen allerdings keine kontinuierliche Tendenz. Die höchste Iodausscheidung wurde von Willgerodt et al. (1997) mit 18,74 µg/dl in Leipzig gemessen (Willgerodt et al. 1997), wobei die Stichprobe von 28 Neugeborenen sehr gering war. Neuere Studien an Neugeborenen in Deutschland aus den Jahren 2001 und 2002 von Roth et al. (2001) und Manz et al. (2002) berichten über Ausscheidungen von 4,3 µg/dl bzw 5,6 µg/dl.

Die hier bestimmte mediane Iodurie von 20,6 µg/dl und der hohe Anteil in der Gruppe > 20 µg/dl belegen ein sehr hohes Niveau der Iodversorgung bei den untersuchten Neugeborenen.

Da keine vergleichbaren älteren Daten für Neugeborene im Raum Vorpommern vorliegen, können keine Aussagen zur zeitlichen Entwicklung der Iodversorgung bei Neugeborenen aus der Region gemacht werden. Sofern man die oben genannte Einteilung der WHO der medianen Iodurie einer Bevölkerung auch ausschließlich auf Neugeborene anwenden kann, besteht in der Region Vorpommern für Neugeborene aktuell kein Iodmangel. Unter Zugrundelegung der WHO-Forderungen lagen 34,2 % der Neugeborenen in dem von der WHO geforderten Bereich (10 - 20 µg/dl), nur 12,2 % lagen darunter. Ein relativ großer Anteil von 53,6 % lag bereits über 20 µg/dl und damit an der häufig angesetzten Grenze zur Iodkontamination von 30 µg/dl (Dietlein et al. 2003).

Lediglich 10 % der supplementierten und 17,9 % der nicht supplementierten Neugeborenen lagen unter dem geforderten Bereich. Bereits 56,4 % der supplementierten und 46 % der nicht supplementierten Neugeborenen lagen darüber (Abb. 3, Tab. 10).

Üblicherweise erfolgt eine Unterteilung der Gruppen der Iodausscheidung bis maximal > 20 µg/dl. In dieser Gruppe befanden sich in der vorliegenden Studie

aber 53,6 % der Neugeborenen, das Maximum der Verteilung der Iodausscheidung war somit nicht feststellbar (Abb. 4, Tab. 10). Daher wurde die Gruppe > 20 µg/dl weiter differenziert (Abb. 5 und 6). Dabei findet sich das Maximum der nicht supplementierten Neugeborenen (35,9 %) im Bereich von 10 - 20 µg/dl und das Maximum der Supplementierten (34,6 %) nach rechts verschoben im Bereich von 20 - 30 µg/dl (Abb. 5 und 6, Tab. 11).

Erstaunlicherweise findet sich die Rechtsverschiebung in Richtung besserer Iodversorgung auch bei den nicht supplementierten Neugeborenen. 27,4 % lagen in der Gruppe 20 - 30 µg/dl und 10,3 % in der Gruppe 30 - 40 µg/dl. Das spricht für eine deutlich verbesserte Iodversorgung und dafür, dass vermutlich auch ohne zusätzliche Iodeinnahme während der Schwangerschaft ausreichend Iod über die Ernährung aufgenommen wird.

Eine deutlich verbesserte Iodausscheidung und damit eine bessere Iodversorgung wird somit an zwei Kriterien deutlich, an der höheren medianen Iodausscheidung und dem höheren Anteil in den Gruppen > 20 µg/dl.

Hinweise darauf, dass Neugeborene in Deutschland momentan ausreichend mit Iod versorgt sind, fanden sich bereits 2004, als dieses für Kinder, Jugendliche und Erwachsene festgestellt wurde (Hampel und Zöllner 2004).

Zusätzlich zeigten andere Studien, dass auch der Iodgehalt der Muttermilch momentan ausreichend hoch ist (Bader et al. 2005).

Bader et al. untersuchten 2005 in Jena am 5. Tag post partum den Iodgehalt in der Muttermilch von 20 Müttern, die zusätzlich Iod erhielten und von 12 Müttern, die kein zusätzliches Iod aufnahmen. Dabei betrug der durchschnittliche Gehalt der Muttermilch  $169 \pm 88$  µg/l in einem Bereich von 33 - 348 µg/l. Dieser Wert war zweimal so hoch wie 1994. Es gab dabei keinen Unterschied im Iodgehalt der Milch von Müttern, die Iod zusätzlich erhielten und denen, die keine Iodsupplementierung bekamen (Bader et al. 2005).

Die Region Vorpommern ist somit kein ausgesprochenes Iodmangelgebiet mehr. Ob sie sich von einem Iodmangelgebiet zu einem Gebiet mit ausreichender Iodversorgung entwickelt hat, kann nur durch eine Reduktion der Strumaprävalenz und den anderen Iodmangelkrankheiten nachgewiesen werden. Wu et al. untersuchten 2002 in einem Review 6 Studien zu der Frage, ob iodiertes Speisesalz das Auftreten von Iodmangelkrankheiten senken kann. Es gab eine Tendenz zur Strumareduktion mit iodiertem Speisesalz, allerdings war das in allen Studien nicht signifikant. Somit wurden langfristige Studien gefordert, die eine Reduktion der Iodmangelkrankheiten belegen können (Wu et al. 2002).

In der SHIP-Studie wurden 4310 Teilnehmer, die 20 - 79 Jahre alt waren, aus der früheren Iodmangelregion Vorpommern auf Probleme der Schilddrüsenfunktion untersucht. 2003 betrug die mediane Iodurie 12,4 µg/dl. Es wurden eine Reihe von Schilddrüsen-Dysfunktionen festgestellt und die weitere Untersuchung der Veränderungen der Schilddrüsen-Dysfunktionen während der Iod-Supplementierung als notwendig erachtet (Völzke et al. 2003).

Des Weiteren wurden Referenzwerte für die Schilddrüsenfunktion für die Region Vorpommern ermittelt (Völzke et al. 2005).

Neben dem Iodmangel wurde außerdem in der SHIP-Studie das Rauchen als ein weiterer Risikofaktor für eine Struma identifiziert (Völzke et al. 2005).

#### **4.4 Korrelation zwischen TSH und Iodid**

Im Neugeborenenenscreening wird als Entscheidungskriterium (cut-off) für die Anforderung von Kontrollen der Schilddrüsenfunktion ein TSH-Wert von 15 - 20 µU/ml Trockenblut angesehen (DGNS 2002). In Greifswald werden bereits Neugeborene mit Werten > 10 µU/ml kontrolliert. Üblich ist auch die Unterteilung in TSH < 5 und TSH ≥ 5 - 15 µU/ml, die nach den Forderungen der WHO erfolgte (Roth et al. 2001). In Regionen mit normaler Iodversorgung sollen nur 3 % der Neugeborenen ein TSH > 5 µU/ml aufweisen. Milder Iodmangel liegt vor, wenn die Häufigkeit 3 - 19,9 % beträgt, mäßiger bei 20 - 39,9 % und schwerer Iodmangel bei über 40 % (Tab. 18) (Delange 1999, Roth et al. 2001).

Um eine mögliche Korrelation der TSH-Werte und der Iodausscheidung zu charakterisieren, erfolgte eine Auswertung in zwei Gruppen: TSH < 5 und TSH ≥ 5 bis 15 µU/ml (Abb. 7 und 8, Tab. 12, 13 und 14). Generell gab es in dieser Studie keine Werte > 15 µU/ml. In der Gruppe ab 5 µU/ml befanden sich 59 Neugeborene (14 %), wobei es nur 29 Werte > 6 µU/ml (6,93 %) gab und nur 3 Werte waren > 10 µU/ml (Maximalwert 14,59). Im Vergleich dazu lagen in der Studie von Roth et al. alle TSH-Werte bis auf einen unter 5 µU/ml (Roth et al. 2001).

Obwohl der überwiegende Anteil der Neugeborenen (n = 359, 86 %) in der Gruppe TSH < 5 µU/ml lag, würde man aufgrund des Anteils von 14 % in der Gruppe TSH ≥ 5 für die Region einen milden Iodmangel vermuten. Das steht jedoch im Gegensatz zu dem Wert der medianen Iodurie (20,6 µg/dl) als Ausdruck einer guten Iodversorgung.

Die Korrelationsanalyse im Zusammenhang zwischen TSH und Iodid zeigt, dass entgegen den Erwartungen die Neugeborenen in der Gruppe TSH ≥ 5 nicht niedrigere, sondern höhere Ioduriewerte aufweisen (TSH < 5 median 20,3 µg/dl; TSH ≥ 5 median 24,3 µg/dl) und es besteht die Tendenz zur statistischen Signifikanz. Die Mediane in den drei Gruppen mit TSH ≥ 5 liegen tendenziell über denen von den drei Gruppen mit TSH < 5 (Abb. 7). Die Unterschiede waren in den einzelnen Gruppen nicht statistisch signifikant (Tab. 13). Betrachtet man allerdings die Werte ohne Unterteilung in die Klassen der Iodsupplementierung, lag die mediane Iodurie in der Gruppe TSH ≥ 5 auf einem Signifikanzniveau von p = 0,05 höher als in der Gruppe TSH < 5 (Tab. 12). Diese Korrelation ist vermutlich auf die hohe Probenanzahl zurückzuführen und somit in den einzelnen Gruppen noch nicht nachweisbar (Abb. 9, Tab. 15). Offensichtlich besteht der aus der Literatur bekannte Zusammenhang einer hohen Iodausscheidung als Zeichen einer guten Iodversorgung mit niedrigen TSH-Werten in unserem Probandenkollektiv also nicht. Das könnte ein Hinweis auf eine Tendenz zur Iodkontamination, das heißt einer fast schon übermäßigen Iodversorgung bei den untersuchten Neugeborenen sein. Denn bei Iod-kontaminierten Neugeborenen liegen meist erhöhte TSH-Konzentrationen im Zusammenhang mit einer Iodurie > 20 µg/dl vor (Roth et al. 2001). Somit ist vor einem generellen Einsatz von Iodtabletten während der Schwangerschaft zu warnen. Denn es ist nicht eindeutig belegt, wie viel Iod gesund ist. Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz sah 2001



500 µg/d für Erwachsene als unbedenklich an. 1982 wurden maximal 300 µg/d als risikofrei erachtet (Bürgi et al. 1982). Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat 2004 ebenfalls obere Verträglichkeitsgrenzen aufgelistet und eine maximale Iodaufnahme von 500 µg/d für Erwachsene empfohlen (Großklaus und Jahreis 2004).

Somit wurden für Deutschland auch Forderungen nach einheitlichen Höchstmengen für die Salziodierung laut. 2004 wurden 20 - 40 mg Iod/kg Salz als günstig erachtet (Großklaus und Jahreis 2004). Der Iodgehalt im Salz muss auf jeden Fall kontinuierlich überwacht werden, insbesondere im Hinblick darauf, dass ein Erwachsener in Deutschland mehr Salz pro Tag konsumiert als empfohlen und nicht ausschließlich Nahrungsmittel aus Deutschland konsumiert werden.

#### **4.5 Nahrungseinfluss auf die Iodurie**

Bezüglich der Ernährung wurde untersucht, ob ein Einfluss durch die Muttermilch feststellbar war. Dazu lagen von 390 Neugeborenen Informationen über die Ernährung in den ersten Lebenstagen vor. Während der Untersuchungen wurde die überwiegende Anzahl der Neugeborenen voll gestillt (n = 225; 57,7 %). Bei 95 Neugeborenen (24,3 %) wurde künstliche Säuglingsnahrung zugefüttert und abgestillt und nur mit künstlicher Säuglingsnahrung ernährt wurden bereits 70 Neugeborene (17,9 %; Tab. 16). Obwohl bei den abgestillten Neugeborenen eine Tendenz zu niedrigeren Iodurie-Werten feststellbar war (median 19,05 versus 21 und 21,3), waren diese Unterschiede nicht signifikant. Allerdings ist diese Tendenz ein Hinweis für die Bedeutung der Muttermilch als Iodquelle. Offensichtlich hatten die im Zeitraum (5 Tage post partum) der Studie erst geringen aufgenommenen Mengen Muttermilch oder Säuglingsnahrung noch keinen eindeutigen Einfluss auf die Iodausscheidung.

#### **4.6 Geburtsgewicht und Gestationsalter in Bezug auf Iodurie**

Um zu sehen, ob Neugeborene mit unterschiedlichem Geburtsgewicht entsprechend viel Iod ausscheiden, wurden die Neugeborenen wiederum in drei Gruppen geteilt (Tab. 17, Abb. 10 und 11). Das Geburtsgewicht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Iodurie der Neugeborenen. Allerdings gibt es eine Tendenz dahin, dass Neugeborene mit niedrigerem Geburtsgewicht weniger Iod ausscheiden (median 17,45 versus 21,45 und 19,2 µg/dl).

Auch bezüglich des Gestationsalters ist keine Tendenz erkennbar. Somit konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Iodurie festgestellt werden (Abb. 12).

#### **4.7 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Untersuchung an Neugeborenen wurde eine relativ hohe Iodausscheidung und damit eine gute Iodversorgung festgestellt. Der Median der Iodausscheidung lag über den Werten vergleichbarer Studien und bereits an der Grenze zur Iodkontamination. Die Unterschiede in den gemessenen Ioduriewerten mit und ohne Iodsupplementierung waren gering. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Iodversorgung über die heutige Ernährung mit Speisesalziodierung weitgehend ausreichend ist, d. h. auch ohne zusätzliche Iodsupplementation wird ausreichend Iod über die Nahrung aufgenommen. Bei einer zusätzlichen Iodsupplementierung im Rahmen der Schwangerschaft müssen zunehmend die Risiken einer Überdosierung wie Iod-induzierte Hyperthyreose, Iodbasedow, Iod-induzierte Hypothyreose und die verschiedenen Arten der Thyreoiditis bedacht werden (Bürgi et al. 1982, Deckart et al. 1990, Delange et al. 1999). 53 % der untersuchten Neugeborenen lagen bereits über dem von der WHO geforderten Bereich. Somit gilt es, von einem generellen Einsatz von Iodtabletten während der Schwangerschaft jetzt Abstand zu nehmen, da durch die Einnahme von Iodtabletten zusätzlich zu einer iodreichen Ernährung und evtl. unbekanntem Iodmengen in anderen Nahrungsergänzungsmitteln die empfohlene Tageshöchstmenge von 500 µg schnell überschritten werden kann und dann die Risiken einer Überdosierung drohen (Hampel und Zöllner 2004).

Deshalb ist es wichtig, die individuelle Iodaufnahme vor einer Supplementierung so gut wie möglich abzuschätzen und Iodquellen wie Fisch und Milchprodukte einzubeziehen (Hampel und Zöllner 2004).

Um Rückschlüsse auf die Reduktion der Iodmangelkrankheiten und die Folgen einer Iodüberdosierung ziehen zu können, ist ein deutschlandweit einheitliches Iodmonitoring nötig.

## **5 Zusammenfassung**

Um die Iodversorgung der Neugeborenen im Raum Vorpommern zu bewerten, wurde die Iodausscheidung von 418 gesunden Neugeborenen, die zwischen Mai 2005 und April 2007 in der Greifswalder Universitätsfrauenklinik geboren wurden, analysiert. 87 % der untersuchten Neugeborenen schieden  $> 10 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin aus. Die mittlere Iodurie unterschied sich bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft zusätzlich Iod supplementiert hatten nur geringfügig von der Iodurie bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft kein zusätzliches Iod eingenommen hatten. Die Mediane lagen bei  $20,1 \mu\text{g/dl}$  und  $17,8 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin. Das ist ein Zeichen dafür, dass sich die Iodausscheidung in den letzten Jahren deutlich verbessert hat und Neugeborene in der Region Vorpommern nach den WHO-Kriterien heute ausreichend mit Iod versorgt sind. Allerdings schieden bereits 54 % der untersuchten Neugeborenen  $> 20 \mu\text{g Iod/dl}$  Urin aus, was bereits die Gefahr einer Iodüberdosierung kennzeichnet.

## **6 Summary**

To assess the iodine supply of newborns in the region of Western Pomerania, the urinary iodine excretion of 418 healthy infants born between May 2005 and April 2007 in the Women's Hospital of the University of Greifswald was analyzed. 87 % of the examined newborns excreted more than 10 µg iodine/dl urine. The mean urinary iodine differed in children of mothers who have taken additional iodine during pregnancy only slightly from the mean urinary iodine of children whose mothers did not take additional iodine during pregnancy. The median urinary iodine excretion was 20.1 µg/dl and 17.8 µg iodine/dl urine. This means that urinary iodine excretion has improved significantly in recent years and newborns in the region of Western Pomerania are now adequately supplied with iodine according to WHO criteria. However 54 % of the examined newborns already excreted > 20 µg iodine/dl urine, what already indicates the risk of iodine excess.

## 7 Literaturverzeichnis

- Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediatr* 1995; 84(5): 579-581.
- Bader N, Möller U, Leiterer M, Franke K, Jahreis G. Pilot study: tendency of increasing iodine content in human milk and cow's milk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(1): 8-12.
- Bauch K, Anke M, Gurtler H, Hesse V, Knappe G, Korber R, von Kozirowski F, Meng W, Thomas G. Development and effectiveness of struma prevention in East Germany. *Z Gesamte Inn Med* 1987; 42(24): 714-716.
- Braverman LE. Deiodination of thyroid hormones. A 30 year perspective (Berthold Memorial Award Lecture 1994). *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102(5): 355-363.
- Bühling KJ, Schaff J, Bertram H, Hansen R, Müller C, Wäscher C, Heinze T, Dudenhausen JW. Iodversorgung in der Schwangerschaft - eine aktuelle Bestandsaufnahme in Berlin. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207(1): 12-16.
- Bürgi H, Baumgartner G, Steiger G. Gibt es eine obere Verträglichkeitsgrenze der alimentären Jodzufuhr? *Schweiz Med Wschr* 1982; 112(1): 2-6.
- Casteels K, Pünt S, Brämswig J. Transient neonatal hypothyroidism during breastfeeding after post-natal maternal topical iodine treatment. *Eur J Pediatr* 2000; 159(9): 716-717.
- Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child* 1987; 62(3): 295-296.
- Deckart H, Deckart E, Behringer F, Kuhne H, Adam B, Apitz H, Eifler H, Grambow H, Hannemann R, Hans R, et al. Inzidenz von Autonomie und Immunhyperthyreose vor und nach Iodsalzprophylaxe in der Region Berlin-Brandenburg. *Acta Med Austriaca* 1990; 17(1): 39-41.
- Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4(1): 107-128.
- Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(432): 21-24.

- Delange F, de Benoist B, Bürgi H, ICCIDD WG. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organisation* 2002; 80(8): 633-636.
- Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid* 2002; 12(10): 915-924.
- Delange F, de Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid*. 1999; 9(6): 545-556.
- Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, Beckers C, Stubbe P. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol Neonate* 1986; 49(6): 322-330.
- DGNS. Neue Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland 2002.
- Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinien zur Schilddrüsendiagnostik. *Nuklearmedizin* 2003; Heft 3: 109-115.
- Etling N, Padovani E, Gehin-Fouque F, Tato L. Iodine and thyroid hormone levels in serum and urine of full term newborn infants. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38(2): 117-122.
- Ferretti G. The prevention of disorders due to iodine deficiency: the experience of neuropsychological screening. *Ann Ist Super Sanita*. 1994; 30(3): 347-351.
- Fleury Y, van Melle G, Woringer V, Temler E, Gaillard RC, Portmann L. Iodine nutrition and prevalence of goiter in adolescents in the Canton of Vaud. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(47): 1831-1838.
- Füger BJ, Dudczak R, Pirich C, Zettinig G. Jodstoffwechsel. *J Ernährungsmed* 2002; 4(2): 7-9.
- Gärtner R, Manz F, Großklaus R. Representative data of iodine intake and urinary excretion in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(1): 2-7.
- Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohane IS. Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(12): 1336-1339.
- Großklaus R, Jahreis G. Universelle Salzzodierung für Mensch und Tier. *Ernährungs-Umschau* 2004; 51(4): 138-143.

- Gruters A, l'Allemand D, Heidemann PH, Schurnbrand P. Incidence of iodine contamination in neonatal transient hyperthyrotropinemia. *Eur J Pediatr* 1983; 140(4): 299-300.
- Gutekunst R, Magiera U, Teichert HM. Iodine deficiency in Germany. *Med Klin (Munich)* 1993; 88(9): 525-528.
- Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, Scriba PC. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112(4): 494-501.
- Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba P. Alimentärer Iodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100(39): 1937-1945.
- Hampel R, Bennöhr G, Gordalla A, Below H. Iodidurie bei Erwachsenen in Deutschland 2005 im WHO-Zielbereich. *Med Klin* 2009; 104(6): 425-428.
- Hampel R, Beyersdorf-Radeck B, Below H, Demuth M, Seelig K. Iodidurie bei Schulkindern in Deutschland 1999 im Normbereich. *Med Klin (Munich)* 2001; 96(3): 125-128.
- Hampel R, Zöllner H. Zur Jodversorgung und Belastung mit strumigen Noxen in Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 2004; 51(4): 132-137.
- Hampel R, Kühlberg T, Zöllner H, Klink D, Klein K, Pichmann E-G, Kramer A. Alimentäre Jodversorgung in Deutschland. *Münch med Wochenschr* 1996; 138(6): 78-82.
- Heidemann PH, Stubbe P, von Reuss K, Schürnbrand P, Larson A, von Petrykowski W. Iodausscheidung und alimentäre Iodversorgung bei Neugeborenen in Iodmangelgebieten der Bundesrepublik. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(20): 773-778.
- Hess SY, Zimmermann MB, Torresani T, Bürgi H, Hurrell RF. Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of school children and pregnant women. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(3): 162-166.
- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983; 2(8359): 1126-1129.
- Hintze G, Emrich D, Richter K, Thal H, Thal H, Wasielewski T, Kobberling J. Effect of voluntary intake of iodinated salt on prevalence of goitre in children. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117(3): 333-338.

- Hnikova O, Hromadkova M, Wiererova O, Bilek R. Follow-up study of iodine status in neonates and their mothers in 2 regions of the Czech Republic after a 3-year intervention. *Cas Lek Cesk* 1999; 138(9): 272-275.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, Braverman LE, Pino S, Miller DT, Garbe PL, DeLozier DM, Jackson RJ. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10): 3401-3408.
- IDD. Indicator for assessing IDD status. *IDD Newsletter* 1999; 15(3): 33-39.
- Jaffe M. Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaktion des Kreatinin. *Z Physiol Chemie* 1886; 10: 391-400.
- 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 woman. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 163-167.
- Jahreis G, Leiterer M, Franke K, Maichrowitz W, Schöne F, Hesse V. Jodversorgung bei Schulkindern und Jodgehalt der Milch. *Kinderärztliche Praxis* 1999; 199(3): 172-181.
- Kahaly GJ, Dietlein M. Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid* 2002; 12(10): 909-914.
- Kruse K, Dörr H-G. *Pädiatrische Endokrinologie*. Stuttgart: Thieme; 1999: 317 S.
- l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987; 28(1): 42-49.
- l'Allemand D, Gruters A, Heidemann P, Schurnbrand P. Iodine-induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr* 1983; 102(6): 935-938.
- Liesenkotter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Gruters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(4): 46-50.



- Lin CP, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1994; 153(10): 756-758.
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfon Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131(3): 434-439.
- Manz F, Böhmer T, Gärtner R, Großklaus R, Klett M, Schneider R. Quantification of iodine supply: representative data on intake and urinary excretion of iodine from the German population in 1996. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(3-4): 128-138.
- Manz F, Fuchs A, Terwolbeck K, Wiese B, Lombeck I. Iodversorgungszustand gesunder Säuglinge in Deutschland. *Klin Pädiatr* 1993; 205(6): 424-428.
- Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11(5): 501-510.
- Meng W, Bauch K, Knappe G. Iodine deficiency disease in the GDR. *Endocrinol Exp* 1986; 20(1): 79-84.
- Meng W, Schindler A. Nutritional iodine supply in Germany. Results of preventive measures. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 1997; 91(8): 751-756.
- Meng W, Scriba P. Jodversorgung in Deutschland. Probleme und erforderliche Maßnahmen: Update 2002. *Dtsch Ärztebl* 2002; 99(39): A2560-A2564.
- Metges CC, Greil W, Gärtner R, Rafferzeder M, Linseisen J, Woerl A, Wolfram G. Influence of knowledge on iodine content in foodstuffs and prophylactic usage of iodized salt on urinary iodine excretion and thyroid volume of adults in southern Germany. *Z Ernährungswiss* 1996; 35(1): 6-12.
- Pfaff G, Georg T. Einschätzung der individuellen Iodzufuhr der erwachsenen Bevölkerung in der Region Potsdam auf der Basis des Seefisch- und Iodsalzverzehrs. *Z Ernährungswiss*. 1995; 34(2): 131-136.
- Potter JD, McMichael AJ, Hetzel BS. Iodization and thyroid status in relation to stillbirths and congenital anomalies. *Int J Epidemiol*. 1979; 8(2): 137-144.
- Pyati SP, Ramamurthy RS, Krauss MT, Pildes RS. Absorption of iodine in the neonate following topical use of povidone iodine. *J Pediatr*. 1977; 91(5): 825-828.

- Reincke M, Beuschlein F, Gain Th, Bottermann P. Schilddrüsenerkrankungen In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. Urban & Fischer. 2009; 1093-1117.
- Remy H. Lehrbuch der anorganischen Chemie: Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G. Leipzig; 1960: Band 1 1074 S
- Rendl J, Juhran N, Reiners C. Thyroid volumes and urinary iodine in German school children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109(1): 8-12.
- Roth C, Meller J, Bobrzik S, Thal H, Becker W, Kulenkampff D, Lakomek M, Zappel H. Die Iodversorgung von Neugeborenen Vergleich der Iodaufnahme und Iodausscheidung von Mutter und Kind. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126(12): 321-325.
- Sandell EB, Kolthoff IM. Chronometric catalytic method for the determination of micro quantities of iodine. *J Amer Chem Soc*. 1934; 56: 1426.
- Scriba PC, Gärtner R. Risiken der Iodprophylaxe?. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000; 125(21): 671-675.
- Seibold-Weiger K, Wollmann H, Rendl J, Ranke M, Speer C. [Iodine concentration in the breast milk of mothers of premature infants]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1999; 203(2): 81-85.
- Silva KD, Munasinghe DL. Urinary iodine concentration of pregnant women and female adolescents as an indicator of excessive iodine intake in Sri Lanka. *Food Nutr Bull*. 2006; 27(1): 12-18.
- Stubbe P, Schulte FJ, Heidemann P. Iodine deficiency and brain development. *Bibl Nutr Dieta*. 1986; 38: 206-208.
- Supersaxo Z, Selz B, Hasler P, Wespi HJ, Abelin T, Bürgi H. Is iodination of cooking salt still necessary? Current studies on iodine supply in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991; 121(10): 317-323.
- Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H. Iodversorgung in Deutschland Ergebnisse des Iodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2007; 50(5-6): 744-749.
- Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science*. 1979; 205(4405): 502-503.
- Vitti P, Rago T, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. Iodine deficiency disorders in Europe. *Public Health Nutr*. 2001; 4(2B): 529-535.

- Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Lüdemann J, Nauck M, John U, Meng W. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005; 15(3): 279-285.
- Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2003; 13(8): 803-810.
- Völzke H, Schwahn C, Kohlmann T, Kramer A, Robinson DM, John U, Meng W. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(9): 507-515.
- Wachtel U, Hilgarth R. Spurenelemente in Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin. Stuttgart. Georg Thieme Verlag; 1994: 63.
- Wawschinek O, Eber O, Petek W, Wakonig P, Gürakar A. Bestimmung der Harniodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenitmethode. *Bericht der OGKC*. 1985; 8: 13-15.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79(1): F70-F72.
- Willgerodt H, Keller E, Perschke C, Stach B. The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 105(4): 38-42.
- Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 3: CD003204.
- Zahidi A, Draoui M, Mestassi M. Iodine status and the used of iodized antiseptics in the mother-newborn pair. *Therapie*. 1999; 54(5): 545-548.
- Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Burgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(2): 388-392.
- Zöllner H, Below H, Franke G, Piek M, Kramer A. Gegenwärtige alimentäre Iodversorgung in Vorpommern-Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*. 2001; 97(10): 376-380.
- Zöllner H, Kramer A, Hampel R. Iodmangelscreening. *GIT Labor-Medizin*. 1995; 18: 330-332.

### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Schwerin, den

## **Danksagung**

Als erstes danke ich Prof. Axel Kramer und Prof. Christoph Fusch, der während meiner Studienzeit noch Direktor der Kinderklinik in Greifswald war, für die Überlassung des Themas und Prof. Dr. Kramer für die Übernahme meiner Betreuung.

Weiterhin danke ich Frau Elke Zellmer aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald für die Iodanalytik und den Mitarbeitern der SNIP- bzw. SHIP-Studie für die präzise Datenerhebung und Überlassung dieser Daten, sowie dem Team aus dem Screeninglabor auch für die Übermittlung der entsprechenden Daten und dem Team von der Geburtsstation für die Gewinnung der Urinproben. Woran deutlich wird, dass das Verfassen einer solchen Arbeit von der Mithilfe Vieler abhängig ist und nur dadurch überhaupt erst möglich wird.

Mein besonderer Dank gilt zum Einen Dr. Gerhard Fusch, seinerzeit Leiter des Forschungslabors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, und zum Anderen Dr. Harald Below als Leiter des chemischen Labors des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald für die Unterstützung bei der Auswertung und Aufarbeitung der zusammengetragenen Daten. Vor allem Dr. Harald Below habe ich viel Geduld, Zeit, Motivation und den Abschluss dieser Arbeit überhaupt zu verdanken.