

## 5 Diskussion

Jod ist als wichtiger exogener Risikofaktor der Autoimmunthyreoiditiden identifiziert worden (Prummel et al. 2004; Rose et al. 2002). Die Pharmakokinetik des Spurenelements Jod ist aber zu großen Teilen unerforscht. Die Stoffwechselwege des Jods sind zwar weitgehend bekannt, es existiert aber kein ausreichendes Wissen, welches einen Zusammenhang zwischen der Kinetik von Jod und den entsprechenden Schilddrüsenerkrankungen herstellen könnte. Die interindividuellen Unterschiede der pharmakinetischen Kenngrößen sind unbekannt. Dies erstaunt umso mehr, wenn man bedenkt, dass Jod als Zusatz in Speisesalz seit Anfang des letzten Jahrhunderts eingesetzt wird. Nach Kriterien der WHO wird die Jodversorgung einer Bevölkerung durch Bestimmung der mittleren Jodkonzentrationen im Spontanurin bestimmt (WHO/UNICEF/ICCIDD 2001). Die Konzentration des Gesamtjods im Urin bei ein und demselben Individuum schwankt jedoch in einzelnen Spontanurinproben und ebenfalls in 24 Stunden Kollekten an verschiedenen Tagen (Bourdoux P, 1998; Rasmussen et al. 1999). Zur Beurteilung der Jodversorgung einer Bevölkerung ist die Bestimmung der mittleren Urinjodkonzentration legitim. Sie lassen aber keine Schlüsse hinsichtlich der Jodkonzentrationen des einzelnen Individuums im Plasma zu. Die an die Schilddrüse angebotene Jodmenge, die vom zirkulierenden anorganischen Jod im Plasma repräsentiert wird, bleibt unbekannt. Aus der Beobachtung heraus, dass die Jodaufnahme einen entscheidenden Einfluss auf den Hormonstatus von Patienten mit M. Hashimoto haben kann, sahen wir uns veranlasst zu prüfen, welchen Einfluss die renale Elimination von Jod auf die anorganischen Jodplasmaspiegel hat und inwiefern diese den Krankheitsbeginn und -verlauf beeinflussen könnte.

### 5.1 Methodenkritik

#### 5.1.1 Bestimmung des nicht hormonegebundenen Jods im Serum

##### 5.1.1.1 Berechnung des nicht hormonegebundenen Jods im Serum

Wie im Methodenteil beschrieben, haben wir zur Ermittlung der nicht hormonegebundenen Jodserumwerte die Jodkonzentration in gT4 von der Gesamtjodkonzentration abgezogen. Im Verhältnis sind diese Werte sehr viel größer als die des nicht hormonegebundenen Jods im Serum. Ein Fehler in der Bestimmung des Gesamtjods oder des gT4 führt durch die Übertragung auf das nicht hormonegebundene Jod zu einem proportional größeren Fehler (Koutras DA, 2000). Von allen Rechenarten ist die Subtraktion mit dem größten relativen Fehler belastet (Sachs L, 1992).

Bei der Bestimmung des nicht hormonegebundenen Jods ergaben sich bei 6 von 105 Patienten negative Messwerte. Diese Werte müssen mindestens einen fehlerhaften Ausgangswert haben. Die relativ hohen Variationskoeffizienten, insbesondere der Gesamtjodbestimmung mit ICP-MS von 5-10 % von Lauf zu Lauf, lassen dies bei niedrigen nicht hormonegebundenen Jodwerten als eine probate Erklärung erscheinen. Eine Anwendung der mittleren Variationskoeffizienten auf die Mittelwerte aller Messungen ergibt eine Bandbreite des nicht hormonegebundenen Jods von 1,6-18,6 µg/l. Es werden die jeweiligen maximalen Variationen der Messwerte angenommen und der höchste Wert der einen Messung vom niedrigsten Wert der anderen Messung abgezogen und umgekehrt. Dennoch erhält man mit der Subtraktionsmethode aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit (Laborbestimmung von gT4 und gJod) einen leicht zu bestimmenden Parameter, der sich für den Einsatz im klinischen Alltag eignet.

Im Serum befinden sich außer den jodhaltigen Schilddrüsenhormonen T4 und T3 noch weitere jodhaltige Metaboliten, wie Dijodthyronin und Monojodthyronin, die nach Konjugation mit Schwefel- oder Glukuronsäure zum Teil mit der Galle oder dem Urin ausgeschieden werden. Im enterohepatischen Kreislauf werden diese wieder aufgenommen, um dann zum Teil über die Nieren ausgeschieden zu werden (Visser et al. 1996; Köhrle J, 2004). Da T3 in nur geringer Menge im Vergleich zu T4 vorliegt, ca. 1-2 % der T4 Konzentrationen, haben wir diese Menge vernachlässigt. Im weiteren Verlauf entstehen weitere Metabolite, die durch Glukuronidierung und Sulfatierung schnell ausgeschieden werden und deshalb nur in geringeren Konzentrationen als T3 vorkommen. Quantitative Untersuchungen des Metabolismus der Schilddrüsenhormone ergaben Konzentrationen der Metaboliten im ein- bzw. niedrigem zweistelligen Nanogramm-Bereich (Grußendorf M 1988; Engler et al. 1984). In die Berechnung geht nicht der Jodgehalt von Trijodthyronin und Metaboliten des L-Thyroxin ein. Dadurch werden die berechneten Werte des nicht hormonegebundenen Jods etwas überbewertet. Vermutlich unterscheiden sich die Patientengruppen hinsichtlich des Hormonmetabolismus bei aktiv sezernierenden Schilddrüsenzellen nicht, so dass sich ein ähnlicher systematischer Fehler bei allen Messungen ergibt. Unbekannt ist der Metabolismus von Levothyroxin bei Patienten im atrophen Stadium des M. Hashimoto.

### **5.1.1.2 Aussagewert des nicht hormonegebundenen Jods im Serum**

Vergleicht man die Wertepaare von Gesamtjod und den ermittelten Werten des nicht hormonegebundenen Jods (Gesamtjod ohne den Jodgehalt von T4) bei den Patienten, so erhält man einen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,577$  mit einem Signifikanzniveau von  $p<0,01$ . In der Tendenz gehen hohe Konzentrationen des nicht hormonegebundenen Jods im Serum mit

hohen Gesamtjodwerten einher. Der relativ niedrige Korrelationskoeffizient zeigt aber auch, dass eine große Bandbreite vorhanden ist. Abbildung 4.8 zeigt, dass die nicht hormonegebundenen Jodkonzentrationen aus gleichen Wertebereichen hinsichtlich des Gesamtjodspiegels erheblich variieren können. Die beschriebene positive Korrelation erklärt sich durch die Einnahme von Levothyroxin, die eine höhere Gesamtjodkonzentration aufgrund des Jodgehalts von T4 verursacht und über den Anfall von Jodid aus dem Hormonabbau einen Anstieg des nicht hormonegebundenen Jodspiegels bewirkt. Eine getrennte Untersuchung der Korrelation des Gesamtjods mit dem nicht hormonegebundenen Jod für die Gruppen 1 und 2 ergibt bei den Patienten mit Levothyroxineinnahme (Gruppe 2) eine signifikant positive Korrelation ( $r=0,677$ ;  $p\leq 0,01$ ) und bei den Patienten ohne Levothyroxinsubstitution (Gruppe 1) eine geringe Korrelation ohne Signifikanz ( $r=0,24$ ;  $p=0,43$ ). Daraus lässt sich ableiten, dass die Korrelation der Gesamtgruppe des nicht hormonegebundenen Jods mit dem Gesamtjod im Serum auf die Substitution von Levothyroxin bei einem Teil der Patienten zurückzuführen ist. Die Unabhängigkeit der Gesamtjodspiegel von den nicht hormonegebundenen Jodspiegeln wird durch die Einnahme von Levothyroxin verdeckt. Das nicht hormonegebundene Jod im Serum ist ein vom Gesamtjod unabhängiger Parameter, der das Jodangebot an die Schilddrüse charakterisiert. Er ist ein grundlegender Bestandteil, um den intra- und extrathyreoidalen Jodmetabolismus beurteilen zu können (Saller et al. 1998).

### 5.1.2 Gruppeneinteilung

Die Altersverteilung der einzelnen Gruppen ist ähnlich. Die Jodaufnahme innerhalb der Patientengruppen 1 und 2 ist einheitlich. Die Patienten aus Gruppe drei mit einem hyperthyreoten Krankheitsverlauf des M. Hashimoto haben eine unterschiedliche Jodaufnahme, weil bei einem Teil der Patienten nach Abklingen der hyperthyreoten Phase eine Substitution von L-Thyroxin nötig geworden ist. Die Kontrollgruppe weist ebenfalls Unterschiede in der Jodaufnahme auf. Die Patienten, die aufgrund ihres Jodstoffwechsels als Kontrolle geeignet sind, waren Patienten mit früher erworbener Jodmangelkrankung (Struma nodosa) oder normaler Schilddrüsenfunktion. Leider macht die Behandlung der Struma nodosa unterschiedliche Therapien notwendig. Diese Patientengruppe ist aber dennoch als Kontrolle besonders geeignet, weil ein milder Jodmangel das Auftreten einer Autoimmunthyreoiditis unwahrscheinlicher macht (Laurberg et al. 2001). Zudem zeigt die Kontrollgruppe am ehesten einen Unterschied in ihrem Jodstoffwechsel im Vergleich zu Patienten mit M. Hashimoto, weil sie bei gleicher Jodversorgung (gleiches Einzugsgebiet der Schilddrüsenambulanz) eine gegensätzliche Schilddrüsenpathologie entwickelt haben.

### **5.1.3 Bestimmung der renalen Jodclearance**

#### **5.1.3.1 Messmethode**

Um die renale Clearance einer Substanz zu bestimmen, sind konstante Serumkonzentration der gemessenen Substanz nötig. Die Konstanz der Konzentrationen des nicht hormonegebundenen Jods wurden durch Bestimmung zu Beginn und am Ende der Messung nachgewiesen (Abb. 4.12). Die Messung der Jodclearance ist mit einer mittleren Dauer von nur 55 Minuten relativ kurz. Die gemessene renale Jodclearance über ungefähr eine Stunde korreliert positiv mit dem Urinminutenvolumen ( $r=0,65$ ;  $p=0,43$ ). Das in 24 Stunden ausgeschiedene Urinvolumen bei Stoffwechsel- bzw. Nierengesunden ist relativ gleich, so dass Unterschiede aufgrund der Diurese minimiert werden könnten. Eine Konstanz des anorganischen Jods über 24 Stunden ist fraglich. Es muss berücksichtigt werden, dass selbst Messungen des Jods im Urin über 24 Stunden an verschiedenen Tagen hintereinander schwanken (Rasmussen et al. 1999).

#### **5.1.3.2 Systematischer Fehler bei der Berechnung des nicht hormonegebundenen Jods im Serum und der Bestimmung des Gesamtjods im Urin**

In Punkt 5.1.1.1 wurde schon auf den systematischen Fehler bei der alleinigen Bestimmung des nicht hormonegebundenen Jods im Serum eingegangen. Der Fehler fällt bei der Bestimmung der renalen Jodclearance etwas geringer aus, da von der Gesamtjodkonzentration neben dem in T4 auch das in T3 enthaltene Jod abgezogen wurde. Nicht berücksichtigt wurden ebenfalls die jodhaltigen Metabolite des Hormonabbaus, was zu geringfügig höheren Werten führt. Da diese Substanzen auch über die Nieren ausgeschieden werden, sind die Konzentrationen des nicht organisch gebundenen Jods im Urin etwas niedriger als die verwendeten Gesamtjodkonzentrationen im Urin. Weil der Anteil des an Hormonmetaboliten gebundenen Jods weder im Serum noch im Urin bekannt ist, lässt sich schwer sagen, in welcher Weise die Jodclearance beeinflusst wird. Der Fehler dürfte aber zu vernachlässigen sein. Jodid wird im Serum an Albumin oder Präalbumin gebunden (Jameson et al. 2003). Albumin wird aufgrund seiner Molekülgröße nicht glomerulär filtriert, so dass der im Serum an Albumin gebundene Anteil des Jodids nicht filtriert wird. Der Anteil des albumingebundenen Jodids ist nicht bekannt; die Größe der fehlerhaften Einschätzung lässt sich daher nicht beurteilen.

### 5.1.3.3 Notwendige Probandenzahl

Die Studie arbeitet mit einer relativ kleinen Anzahl von Messungen der renalen Jodclearance. Die Arbeitshypothese geht allerdings von deutlich erniedrigten Jodclearanceraten bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditiden aus, welche eindeutig erhöhte nicht hormonegebundene Jodserumspiegel zur Folge haben müssten. Dies lässt sich auch mit einer kleineren Anzahl von Messungen nachweisen, weil der gesuchte Unterschied sehr groß sein müsste, um einen Anhalt für das Auftreten und Unterhalten von Autoimmunprozessen wie beim M. Hashimoto begründen zu können. Zur Einschätzung des gesuchten Unterschieds werden einige Studien herangezogen. Epidemiologische Studien, die höhere Prävalenzen von Autoimmunthyreoiditiden bei höherer Jodaufnahme zeigten, haben stark unterschiedliche Urinjodkonzentrationen der Bevölkerungsgruppen beobachtet. So fanden Laurberg et al. 1998 bei der joddefizienten Bevölkerung von Jütland eine mittlere Urinjodkonzentration von 38 µg/l verglichen mit einer Konzentration des Urinjods von 150 µg/l in Island. Die Urinjodkonzentrationen waren also annähernd viermal so hoch in einer Region mit erhöhter Prävalenz von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Szabolcs et al. verglichen Gruppen mit einem Urinjodgehalt von 72, 100 und 462 µg Jod/g Kreatinin mit einer maximal vierfach höheren Jodausscheidung. Eine chinesische Studie zeigte drei- bis siebenmal so hohe Jodausscheidungen bei höherer Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden (Teng et al. 2006). Angenommen die Bevölkerungsgruppen unterscheiden sich nicht in der renalen Jodclearance, dann müssen die anorganischen Jodserumspiegel der Bevölkerungsgruppen mit hoher Jodversorgung um ein vielfaches höher sein. Studien bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion berichten über ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenautoantikörpern mit hypothyreoter Stoffwechsellaage in Folge der erhöhten Jodidserumkonzentrationen (Kaptein et al. 1988). Eine Niereninsuffizienz führt zu deutlich erhöhten Konzentrationen des anorganischen Jodids im Serum. Eine japanische Studie (hohe Jodaufnahme) fand mittlere anorganische Jodidspiegel im Serum von 34 µg/l bei hypothyreoten Patienten mit renaler Dysfunktion und 19 µg/l bei euthyreoten Patienten mit normaler Nierenfunktion (Sato et al. 1992). In Griechenland hatten Patienten bei niedriger Jodaufnahme mit renaler Insuffizienz mittlere anorganische Jodidspiegel im Serum von 8,4 µg/l im Vergleich zu 1,2 µg/l bei der nierengesunden Kontrolle (Koutras et al. 1972). Diese deutlichen Unterschiede der Jodausscheidung und anorganischen Jodidkonzentrationen im Serum rechtfertigen unsere Arbeitshypothese.

## **5.2 Diskussion der Messergebnisse**

Das Ergebnis der nicht hormonegebundenen Jodbestimmung im Serum bestätigt nicht die in der Hypothese formulierten Annahmen. Es ergaben sich keine deutlich erhöhten Jodserumwerte für Patienten mit einer Autoimmunerkrankung vom Typ M. Hashimoto, die ein gehäuftes Auftreten der Krankheit erklären könnten. Da keine signifikanten Unterschiede und im Gegenteil ein umgekehrter Trend in der Rangfolge der Serumkonzentrationen des nicht hormonegebundenen Jods gefunden wurden, ist eine ähnliche renale Jodclearance bei allen Patientengruppen wahrscheinlich.

Es wurde zusätzlich eine Messung der renalen Jodclearance durchgeführt, um die Ausscheidung unabhängig von der Jodaufnahme beurteilen zu können. Vergleicht man die renale Jodclearance der Kontrolle mit den Werten der Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, zeigt sich ebenfalls das Gegenteil des erwarteten Zusammenhangs. Die Jodclearance der Patienten mit latenter Hypothyreose ist tendenziell größer als die der Kontrollgruppe. Die Jodclearance der Patientin mit M. Basedow liegt im Bereich der Kontrollgruppe. Die tendenziell höhere renale Ausscheidungsleistung der Patienten mit Autoimmunerkrankung lässt sich am ehesten durch eine höhere Diurese erklären. Der bekannte Sachverhalt, dass Patienten mit Niereninsuffizienz höhere zirkulierende anorganische Jodidkonzentrationen im Serum erreichen und dadurch zur Entwicklung von Autoimmunprozessen neigen, lässt sich somit nicht auf Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis übertragen. Die Nieren scheinen Jod auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse uneingeschränkt renal auszuscheiden.

### **5.2.1 Gesamtjod im Serum**

Bildet man die Mittelwerte des Gesamtjods, so zeigt sich, dass sich die Mittelwerte der Gruppen 2 und 3 sowie der Kontrollgruppe an der oberen Begrenzung des Referenzbereichs des Gesamtjods im Serum befinden. Patienten, die Levothyroxin einnehmen, haben eine erhöhte Gesamtjodkonzentration im Serum. Levothyroxin ist ein stark jodhaltiges Medikament (Schilddrüsenhormon T<sub>4</sub>), das bei morgendlicher Einnahme einen Konzentrationsgipfel im Serum nach wenigen Stunden bewirkt (Blakesley VA 2005). Die Blutabnahmen sind zum großen Teil am Vormittag vorgenommen worden, also nach der morgendlichen Einnahme des Schilddrüsenhormons und somit zum Zeitpunkt der höchsten Serumkonzentrationen. Korreliert man das Gesamtjod mit dem nicht hormonegebundenen Jod im Serum für Gruppe 1 und 2 (ohne und mit Levothyroxineinnahme) getrennt, ergibt sich eine signifikant positive Korrelation für Gruppe 2 und eine nicht signifikante geringe Korrelation für Gruppe 1. Das bedeutet, dass sich

bei Patienten mit Einnahme von Levothyroxin bei höheren Gesamtjodspiegeln auch höhere nicht hormonegebundene Jodspiegel im Serum zeigen. Dies ist ein Hinweis, dass der Abbau von Levothyroxin die nicht hormonegebundenen Jodspiegel im Serum nachweisbar erhöht.

### **5.2.2 Nicht hormonegebundenes Jod im Serum**

Die mittlere Konzentration des nicht hormonegebundenen Jods im Serum der Patientengruppen unterscheidet sich trotz deutlich unterschiedlicher Mittelwerte nicht signifikant voneinander, was hauptsächlich auf die breite Streuung zurückzuführen ist. Die breite Streuung entsteht durch eine Momentaufnahme der Jodserummessung zum Zeitpunkt der Blutabnahme. Die Jodserumspiegel zeigen eine starke Abhängigkeit vom Jodgehalt der eingenommenen Nahrung (Rendl et al. 1998). Die Schwankungen können einerseits durch einen unterschiedlichen Messzeitpunkt bei gleicher aufgenommener Jodmenge, andererseits durch eine unterschiedlich hohe Aufnahme von Jod zustande kommen. Die variable Einnahme von Jod mit der Nahrung wird von Studien gestützt, die mehrfache Messungen der Jodkonzentration im Urin an hintereinanderfolgenden Tagen bei denselben Personen durchgeführt haben. Es wurden erhebliche Schwankungen der Werte gefunden (Bourdoux P 1998). Auch die Urinjodmenge in 24 Stunden variiert bei Messungen an verschiedenen Tagen (Rasmussen et al. 1999). Die gefundenen unterschiedlichen Mengen des ausgeschiedenen Jods lassen auf Schwankungen der nicht hormonegebundenen Serumjodspiegel schließen. Die Konzentration von Jod schwankt in den Lebensmitteln stark und beeinflusst so die Serumjodidspiegel. Eine jodreiche oder jodarme Ernährung ist abhängig von den Essgewohnheiten und der Lebensmittelauswahl. In Deutschland enthalten industriell gefertigte Lebensmittel wie Wurst und Backwaren jodiertes Speisesalz. Großküchen verwenden ebenfalls jodiertes Speisesalz. Milchprodukte sind wegen der Verwendung von jodiertem Tierfutter stark jodhaltig (BGB Teil I, Nr. 68, 1993). Hingegen enthalten ökologisch erzeugte Produkte im Allgemeinen keinen Zusatz von exogenem Jod. Ein moderner Ernährungsstil mit Fertiglernsmitteln, Fastfood (enthält jodiertes Speisesalz) oder traditioneller japanischer Küche (jodhaltige Algen) zieht so eine hohe Jodzufuhr nach sich, während eine hauptsächlich Einnahme von ökologischen Erzeugnissen eine niedrigere Jodversorgung zur Folge hat. Breit gestreute Variationen des nicht hormonegebundenen Jods im Serum können sich durch den schwankenden Jodgehalt der Nahrung und durch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten ergeben.

Dass die Mittelwerte des nicht hormonegebundenen Jods im Serum bei den Patientengruppen mit M. Hashimoto tendenziell niedriger liegen, ist eher auf eine unterschiedliche Jodaufnahme der Patienten zurückzuführen, als auf eine unterschiedliche renale Ausscheidung. Jod ist ein

wichtiger exogener Risikofaktor des M. Hashimoto, der Autoimmunprozesse gegen Schilddrüsengewebe auslösen oder verstärken kann (Prummel et al. 2004; Rose et al. 2002). Alle Patienten der Schilddrüsenambulanz mit dieser Erkrankung sind deshalb angehalten, eine Jodkarenz zu befolgen, d.h. stark jodhaltige Getränke oder Speisen zu meiden. Mit besonderem Nachdruck wird dies den Patienten vermittelt, die keine weitere Therapie befolgen als eine restriktive Einnahme von Jod (Gruppe 1) und so eine Normalisierung ihrer Schilddrüsenhormonwerte erreichen. Um ein Entgleisen der Schilddrüsenwerte zu verhindern, ist eine gute Compliance dieser Patientengruppe notwendig. Bei Patienten der Gruppe 2, die sich im Stadium der atrophischen Hashimoto-Thyreoiditis befinden, ist die Befolgung der Jodkarenz aufgrund der fast gänzlich erloschenen Hormonproduktion für den Krankheitsverlauf nicht gleichermaßen relevant. Die geringere Compliance dieser Patientengruppe beim Einhalten der Jodkarenz oder deren Verzichtbarkeit wegen kompletter Hormonsubstitution, führt möglicherweise zu höheren nicht hormonegebundenen Jodserumspiegeln.

Ein weiterer wichtigerer und leichter zu objektivierender Effekt ist die unterschiedliche Medikation der Patienten mit Levothyroxin, welches im Laufe des Hormonmetabolismus Jod freisetzt. Patienten mit M. Hashimoto, die Levothyroxin substituieren, haben höhere Gesamtjodkonzentrationen. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigenden Gesamtjodspiegeln die nicht hormonegebundenen Jodspiegel im Serum steigen (vergleiche Punkt 4.1.5.3). Diese direkte Beeinflussung lässt darauf schließen, dass sich ein bestimmter Anteil des medikamentös zugeführten Jods in der Fraktion des nicht hormonegebundenen Jods wiederfindet und deshalb die nicht hormonegebundenen Jodserumspiegel bei Substitution von Levothyroxin höher sind.

### **5.2.2.1 Vergleich der Messwerte mit anderen Studien**

Zahlreiche Studien haben bei Probanden und Patienten das nicht hormonegebundene Jod oder das zirkulierende anorganische Jodid im Serum bestimmt. Einen Überblick gibt Tabelle 5.1. Die ermittelten Werte unserer Studie liegen zwischen den aus Jodmangelgebieten und Gebieten mit hoher Jodversorgung. Aktuell ist davon auszugehen, dass Berlin durch zunehmende Jodierung von Lebensmitteln nicht mehr als Jodmangelregion einzuschätzen ist. Dies wurde erreicht durch staatliche Maßnahmen wie dem Einsatz von jodiertem Speisesalz in der Lebensmittelindustrie und von jodiertem Tierfutter bei einer gleichzeitig hohen Akzeptanz von jodiertem Speisesalz in deutschen Haushalten (Hampel et al. 2001; BfR Bundesinstitut für Risikobewertung 2004). Eine deutschlandweite Studie zeigte 1996 Urinjodkonzentrationen bei wehrpflichtigen Männern und bei 50-70 jährigen Erwachsenen von 125 µg/Tag. Zudem zeigte sich eine stetig steigende Jodurie bei Erwachsenen im Zeitraum von 1982-1996 (Manz et al. 2002). Bei Berliner Schulkindern

wurde eine mittlere Urinjodkonzentration von 115,8 µg Jod/g Kreatinin gefunden (Liesenkötter et al. 1997). Eine Untersuchung des Urinjodstatus im Rahmen der „Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie“ in Potsdam und Umgebung ergab eine Urinjodkonzentration von 99 µg Jod/g Kreatinin (Pfaff et al. 1997).

Unsere Messwerte liegen um drei- bis vierfach höher als bei Messungen in Jodmangelgebieten und sind dennoch erheblich niedriger als in Gebieten mit hoher Jodversorgung (USA/ Japan). Die Messverfahren unterscheiden sich erheblich und gerade ältere Arbeiten verwendeten fehleranfällige Messmethoden. Trotzdem ergeben sich auch bei neueren massenspektrometrischen Messverfahren, abhängig von der Jodversorgung, ebenfalls erhebliche Unterschiede in der Höhe der nicht hormonegebundenen Jodserumwerte. Deshalb ist es unablässig, eine Bevölkerung mit Merkmalsgleichheit hinsichtlich der alimentären Jodversorgung zu untersuchen, um eine eventuell unterschiedliche renale Elimination des Jodids erklären zu können. Weil die Serumkonzentration des nicht hormonegebundenen Jods im Serum abhängig von der Jodaufnahme schwankt, ist eine Beurteilung des Einflusses der Jodelimination nur durch eine zusätzliche direkte Messung der renalen Jodclearance möglich.

**Tab. 5.1: anorganisches und nicht hormonegebundenes Jod im Serum verschiedener Studien**

Studie	Anzahl n	Mittelwert in µg/l	niedrigster /höchster Wert in µg/l
<b>Jodmangel Euthyreose</b>			
Mantzios 1968	10	2,0	0,8-3,9
Koutras 1972	18	1,2	0,4-2,7
Postmes 1972	27	2,7	1,0-5,2
Rendl 1997	27	2,9	1,3-4,6
<b>hohe Jodversorgung Euthyreose</b>			
Hurst 1984	6	88,8	-
<b>hohe Jodversorgung Morbus Hashimoto/ normale Einnahme</b>			
Kanji 2003	29	15,8	1.1-108,1
<b>hohe Jodversorgung - mittlere Jodversorgung * Morbus Hashimoto/ Jodrestriktion</b>			
Kanji 2003	29	30,6	0-23,4
KAU 2005	48	7,6	2,6-17,6

\*Kanji et al.: hohe Jodversorgung; KAU (unsere Studie): mittlere Jodversorgung  
modifiziert nach Rendl et al. 1998

## 5.2.3 Renale Jodclearance

### 5.2.3.1 Vergleich der Messwerte

Unter der Voraussetzung, dass sich die Jodclearancewerte der Patientengruppen nicht wesentlich voneinander unterscheiden und keine Niereninsuffizienz vorliegt, lassen sich unsere Ergebnisse mit den Werten einer Studie vergleichen, die die renale Jodclearance mit Radiojodmessung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kontrollgruppe gemessen haben. Bei den Patienten unserer Studie wurde durch parallele Messung der Kreatininclearance eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Bei der Messung der nicht niereninsuffizienten Kontrollgruppe ergibt sich ein geringfügig höherer Mittelwert der renalen Jodclearance von  $27,1 \text{ ml/min} \pm 3,8$  Standardfehler im Vergleich zu unserer Messung mit  $19,5 \text{ ml/min} \pm 4,7$  Standardfehler (Koutras et al. 1972). Trotz der unterschiedlichen Messverfahren zeigen sich vergleichbare Jodclearancegrößen mit einer ähnlich breiten Streuung der Werte. Eine von Wayne et al. etablierte Methode gibt pro  $50 \mu\text{g}$  Jod im Urin in 24 Stunden eine Steigerung des anorganischen Jodidserumspiegels um  $2,5 \mu\text{g/l}$  an (Wayne et al. 1964). Berechnet man, ausgehend von den Serumjodidspiegeln, die Urinjodkonzentration in 24 h nach dieser Methode, so erhält man für unsere Patienten der Jodclearancemessung (mittleren Jodidserumkonzentration von  $8,7 \mu\text{g/l}$ ) eine mittlere Jodkonzentration im Urin von  $174 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ . Diese Werte liegen etwas höher als die in Berlin gemessenen Jodkonzentrationen (vergleiche Punkt 5.2.2.1), stimmen aber gut mit den berechneten 24 h Urinjodkonzentrationen unserer Studie überein (Mittelwert:  $180 \mu\text{g Jod}/24 \text{ h}$ ).

### 5.2.3.2 Interpretation der bivariaten Korrelationen

Fasst man die Patienten aufgrund der geringen Differenzen der Jodclearance zu einer Gruppe zusammen, ergeben sich interessante Aspekte der Jodelimination. Die Konzentration des nicht hormonegebundenen Jods im Serum zeigt eine hohe Korrelation mit der Jodkonzentration im Urin, die sehr signifikant ist ( $r=0,79$ ;  $p=0,007$ ). Daraus leitet sich ein relativ konstanter Wert für den Koeffizienten aus der Konzentration des Jods im Serum und im Urin ab. Betrachtet man die Formel zur Berechnung der renalen Clearance unter der Annahme des konstanten Verhältnisses zwischen den Konzentrationen des Jods im Urin und des nicht hormonegebundenen Jods im Serum, ergibt sich eine Abhängigkeit der Jodclearance vom Urinminutenvolumen, also der Stärke der Diurese. Untersucht man die Jodclearance und das Urinminutenvolumen auf diesen Zusammenhang, dann findet sich eine mittlere Korrelation bei einer einfachen Signifikanz ( $r=0,65$ ;  $p=0,43$ ). Die renale Jodclearance steigt mit größerem und verringert sich mit kleinerem Urinminutenvolumen. Die Streubreite der gemessenen Urinminutenvolumina reicht von 0,9 bis

10,2 ml/min. Nach Ausschluss der unterschiedlich hohen Urinminutenvolumina durch eine Messung über 24 h müsste die renale Jodclearance der Patienten in einem engeren Bereich zusammenliegen. Von einer unterschiedlichen renalen Jodclearance bei Patienten mit M. Hashimoto ist nicht auszugehen. Über einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen Urinjodspiegeln und Plasmaspiegeln des anorganischen Jods bei nicht niereninsuffizienten Patienten berichteten schon Wayne et al. im Jahr 1964. Sie fanden bei niedriger Jodversorgung eine lineare Beziehung zwischen Urinjodspiegeln und anorganischen Jodspiegeln im Serum. Diese Methode gilt allerdings nur bei geringer Jodversorgung und scheint bei hohen Jodspiegeln zu entkoppeln (Mann et al. 1994).

### **5.2.3.3 Quotient aus Jod- und Kreatininclearance**

Der Quotient aus Jod- und Kreatininclearance ist ein Maß für die Menge des rückresorbierten oder sezernierten Jodids. Kreatinin wird im physiologischen Bereich weder sezerniert noch rückresorbiert. Eine Substanz, die eine größere bzw. kleinere Clearance besitzt, muss in der Bilanz zusätzlich sezerniert bzw. rückresorbiert werden (Hierholzer et al. 1995). Der Quotient ist bei allen Patienten unserer Studie kleiner als eins, was bedeutet, dass Jod bei allen Patienten netto rückresorbiert wird. Ein Trend innerhalb der Gruppen ergibt sich nicht. Korreliert man den Quotienten aus Jodclearance und Kreatininclearance mit dem Urinminutenvolumen, so ergibt sich eine signifikante mittlere Korrelation ( $r=0,642$ ;  $p=0,045$ ). Mit steigendem Urinminutenvolumen wird demnach weniger Jod rückresorbiert (größerer Quotient); es wird verstärkt ausgeschieden. Die Jodclearance müsste also größer werden. Die bei steigendem Urinminutenvolumen zunehmende Jodclearance bestätigt diesen Zusammenhang ( $r=0,65$ ;  $p=0,043$ ). In seiner Kinetik gleicht die Ausscheidung von Jodid somit der des Harnstoffs. Die Ausscheidung des Harnstoffs steigt mit stärkerer Diurese an; er wird weniger stark rückresorbiert. Damit steigt die Clearance des Harnstoffs (Koushanpour et al. 1986). Gesichert ist, dass Jod einer Nettorückresorption nach glomerulärer Filtration unterliegt. Dies deckt sich mit dem Stand des Wissens in Bezug auf die renale Clearance von Jodid (Larsen et al. 1992), obwohl einige Arbeiten von keinem Anhalt für eine Sezernierung oder Rückresorption ausgehen (Glinoe D 1997).

### ***5.3 Beantwortung der Fragestellung***

Unsere Studie hat festgestellt, dass sich Patienten mit M. Hashimoto nicht von der Kontrollgruppe hinsichtlich des gesamten extrathyreoidalen Jodstoffwechsels unterscheiden. Das nicht hormonegebundene Jod im Serum ist nicht höher, sondern tendenziell niedriger als das der Kontrolle. Dies ist eher durch eine unterschiedliche Jodzufuhr (Therapie mit Jodkarenz oder Einnahme von Levothyroxin) zu begründen, als durch eine unterschiedliche Jodelimination. Bestätigt wird dies durch die Messung der renalen Jodclearance, die ebenfalls nicht den erwarteten Unterschied bei Patienten mit M. Hashimoto gezeigt hat. Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Urinjodkonzentrationen und nicht hormonegebundenen Jodserumspiegeln gefunden. Die Urinjodspiegel der Gesamtgruppe (ausgeschlossene renale Insuffizienz) korrelieren sehr signifikant mit den nicht hormonegebundenen Jodspiegeln im Serum ( $r=0,79$ ;  $p=0,007$ ). Das heißt einer niedrigen Jodkonzentration im Urin lässt sich eine niedrige nicht hormonegebundene Jodkonzentration im Serum zuordnen und umgekehrt.

Das nicht hormonegebundene Jod im Serum ist ein Parameter, der Auskunft über das Jodangebot an die Schilddrüse gibt (Saller et al. 1998). Es ist in seiner Aussage nicht gleichbedeutend mit dem Gesamtjod im Serum, da das Gesamtjod im Serum mit dem nicht hormonegebundenen Jod im Serum nur eine mittlere Korrelation zeigt ( $r=0,577$ ;  $p=0,01$ ). Ohne die Einnahme von jodhaltigen Medikamenten korreliert das nicht hormonegebundene Jod im Serum nur noch schwach mit dem Gesamtjod.

Der Parameter des nicht hormonegebundenen Jods im Serum eignet sich, um Patienten mit einer geringeren renalen Elimination oder mit einer geringen Jodaufnahme zu identifizieren. Bei Patienten mit renaler Insuffizienz ist dieser Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe stark erhöht (Koutras et al. 1972; Sato et al. 1992). Ein Problem stellt allerdings das alimentäre Jodangebot an die Bevölkerung dar. Weil die Jodaufnahme die nicht hormonegebundenen Jodserumwerte stark beeinflusst, können diese nur im Vergleich mit nierengesunden Patienten oder mit der Kenntnis der allgemeinen Jodversorgung der Bevölkerung beurteilt werden.

Da sich Patienten mit M. Hashimoto vermutlich nicht in ihrem extrathyreoidalen Jodstoffwechsel von der Normalbevölkerung unterscheiden, ist dieser Parameter nicht geeignet, um Patienten mit einer Disposition zu Autoimmunthyreoiditiden zu erkennen. Der Parameter eignet sich wohl aber, um zu beurteilen, ob ein Patient mit Autoimmunerkrankung der Schilddrüse stark gegenüber dem Risikofaktor Jod exponiert ist. Eine Jodrestriktion im Falle hoher Serumspiegel des nicht hormonegebundenen Jods wäre indiziert. Der Parameter des nicht hormonegebundenen Jods lässt auch die Beurteilung der Wirksamkeit der Jodkarenz zu. Wobei

beachtet werden muss, dass die Spiegel abhängig vom Jodgehalt der Nahrung stark schwanken können, d.h., dass er nur die Jodaufnahme der letzten Tage reflektiert. Sinnvoll ist ebenfalls die Bestimmung des nicht hormonegebundenen Jods im Serum bei Schwangeren mit vorbestehender Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, um die Notwendigkeit der allgemein empfohlenen Jodsubstitution zu objektivieren.

#### ***5.4 Mechanismen der jodgetriggerten Initiierung und Unterhaltung von Autoimmunreaktionen bei Schilddrüsenentzündungen***

Ob man im Laufe seines Lebens eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse erleidet, ist genetisch determiniert. Jedoch spielen exogene Faktoren eine entscheidende Rolle, die letztendlich zur Krankheitsausprägung führen. In dieser Arbeit wurden Aspekte des extrathyreoidalen Jodmetabolismus untersucht. Die renale Ausscheidung von Jodid wurde durch eine Clearancemessung überprüft und zeigt keine hinreichenden Unterschiede bei der Elimination von Jod. Da 90 % der Jodausscheidung über die Nieren geleistet wird, können andere Ausscheidungswege die Serumspiegel des anorganischen Jodids nicht in größerem Maße beeinflussen (Nath et al. 1992). Es gibt zwar Anhaltspunkte für eine mitunter massive Ausscheidung von Jod über den Schweiß, dies scheint aber eher bei Ausdauersportlern oder in warmen Ländern von Bedeutung zu sein (Smyth, 2005). Jede Speicherform von Jod, in einem beliebigen Kompartiment des Körpers, kann das gespeicherte Jod nur über das zirkulierende Blut der Schilddrüse anbieten und muss in Folge dessen den Spiegel des anorganischen Jodids im Serum erhöhen. Unsere Studie ergab bei Patienten mit M. Hashimoto keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der nicht hormonegebundenen Jodkonzentrationen im Serum. Daher ist anzunehmen, dass sich diese Patientengruppen hinsichtlich des extrathyreoidalen Jodstoffwechsels gleich verhalten. Die unterschiedlichen Auswirkungen des exogen zugeführten Jods auf die Schilddrüse bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditiden können daher mit hoher Wahrscheinlichkeit im Bereich des Stoffwechsels innerhalb der Schilddrüsenzelle angesiedelt werden. Die Sensibilität gegenüber Jodexposition ist also nicht auf ein höheres Jodangebot an die Schilddrüse durch den extrathyreoidalen Stoffwechsel zurückzuführen, sondern auf eine unterschiedliche Wirkung des Jods auf die Stoffwechselforgänge und das Immunsystems bei Patienten mit genetischer Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse.

Es gibt viele Arbeiten, die sich mit den Auswirkungen der Jodexposition bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen beschäftigen. Sie bieten aber noch keine endgültige Theorie, wie die Autoimmunprozesse durch Jodexposition in Gang kommen oder gesteigert werden. Im

Allgemeinen schwächt ein geringeres Jodangebot die Autoimmunprozesse bei genetisch prädisponierten Individuen ab, während ein Jodexzess sie beschleunigt und verstärkt (Ruwhof et al. 2001).

Es gibt zwei Mechanismen, die das Auftreten einer Hypothyreose aufgrund hoher alimentärer Einnahme von Jod erklären. Die hohe Jodaufnahme führt zu hohen Konzentrationen des anorganischen Jodids im Serum, die einerseits zu einer direkten Hemmung von Stoffwechselfvorgängen in der Schilddrüse zelle führen, andererseits eine Autoimmunreaktion gegen Schilddrüsengewebe begünstigen. Es ist unklar, ob die hypothyreote Stoffwechsellage bei Patienten mit Autoimmunhypothyreosen durch eine Steigerung der autoimmunen Aktivität mit folgender Destruktion der Schilddrüsenfunktion ausgelöst wird oder ob Jod die Hormonsynthese durch einen direkt hemmenden Einfluss inhibiert (Laurberg et al. 2001).

Jod kann eine Reihe von Prozessen hemmen, die von der Jodaufnahme in den Thyreozyten bis zur Ausschüttung der Schilddrüsenhormone reichen. Intrathyreoidale Mechanismen, die durch Jod beeinflusst werden, schließen unter anderem die Jodaufnahme, die Peroxidproduktion, die Hormonsekretion, das Zellwachstum in Kulturen, die Glukoseoxidation und Lactatproduktion, die Proteinsynthese und das Ruhepotential ein (Wolff J, 2001). Diese hemmenden Prozesse sind Teil eines autoregulierenden Mechanismus, der vor einer übermäßigen Hormonsekretion bei einer plötzlichen überschüssigen Jodaufnahme schützen soll. Der wohl bekannteste Vertreter ist der Wolff-Chaikoff Effekt, dessen genauer Pathomechanismus auch über 50 Jahre nach seiner ersten Beschreibung unklar bleibt (Wolff et al. 1949). Durch eine übermäßige Jodzufuhr wird die Hormonfreisetzung gestoppt und setzt erst nach wenigen Tagen wieder ein. Exzessive Jodaufnahme kann bei Patienten mit und ohne zugrundeliegender Schilddrüsenerkrankung eine vorübergehende Unterfunktion hervorrufen, wobei Patienten mit Autoimmunprozessen der Schilddrüse für diese Mechanismen empfindlicher scheinen (Markou et al. 2001).

Jod steigert aber auch die Aktivität von Autoimmunprozessen, was zu einer progressiven Zerstörung von Schilddrüsengewebe mit der Folge einer eingeschränkten Organfunktion führt. Diese Theorie wird durch mehrere epidemiologische Arbeiten gestützt, die ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsenautoantikörpern in Zusammenhang mit einer Jodierung von Salz oder Speiseöl zeigen (Boukris et al. 1983; Lind et al. 2002; Premawardhana et al. 2000; Zois et al. 2003). In Salta (Argentinien) wurde histologisch eine Zunahme lymphozytärer Infiltrationen in Präparaten aus Strumektomien nach der Einführung der Speisesalzjodierung festgestellt (Harach et al. 1985, 2002). Tierversuche haben ebenfalls bestätigt, dass eine hohe Jodaufnahme eine gesteigerte Inzidenz und Ausprägung von Autoimmunthyreoiditiden bei genetisch empfänglichen Tieren zufolge hat (Bagchi et al. 1995; Rasooly et al. 1996).

Einige Mechanismen werden verdächtigt, in die Initiierung der Schilddrüsenautoimmunität involviert zu sein. Ein höheres Jodangebot an die Schilddrüse bewirkt eine stärkere Jodierung des Thyreoglobulins. Die Jodierung von Thyreoglobin kann seine Antigenität (Steigerung der Affinität der Thyreoglobulinantikörper) durch Veränderung der stereochemischen Struktur und dem Auftreten neuer jodhaltiger Epitope steigern (Rasooly et al. 1998; Saboori et al. 1998). Tiermodelle zeigen, dass spezifische T-Zellen Thyreoglobulinantigene erst dann erkennen, wenn sie adäquat jodiert sind (Champion et al. 1991; Sundick et al. 1987). Ein weiterer Mechanismus ist die toxische Zerstörung der Thyreozyten durch die Entstehung von Sauerstoffradikalen (Bagchi et al. 1995). Es werden große Mengen an Jodid durch die Thyreoidperoxidase TPO oxidiert, die intermediäre Metaboliten produziert, die dann wiederum in der Lage sind, Membranproteine und Lipide zu oxidieren mit der Folge eines Zellschadens (Burikhanov et al. 2000; Vitale et al. 2000). Es gibt auch Hinweise auf eine direkte Stimulation von Immunzellen wie Makrophagen, T- und B- Lymphozyten durch Jod. Eine steigende Anzahl zirkulierender T-Zellen und die Stimulierung der Antikörperproduktion sind mögliche Auswirkungen des Jods auf das Immunsystem (Rose et al. 2002).

Andere Arbeiten berichten von einer Involvierung des Natrium-Jodid-Symporters (NIS) in Autoimmunprozesse der Schilddrüse. Jod wird durch einen aktiven Transporter, der in der basolateralen Zellmembran lokalisiert ist, in die Schilddrüsenzelle aufgenommen. Zwei Natriumionen werden zusammen mit einem Jodidion transportiert. Der Motor für den Transport ist der Konzentrationsgradient des Natriums über die Membran. Die Expression von NIS wird unter anderem durch das Angebot von Jodid aus dem Pool des anorganischen Jodids reguliert (Spitzweg C, 2004). Er scheint auch in Autoimmunprozesse des M. Hashimoto involviert zu sein. Die Expression von NIS wird bei der Hashimoto-Thyreoiditis durch Zytokine und Wachstumsfaktoren herunterreguliert, mit einer möglicherweise im Frühstadium auftretenden Unterfunktion der Schilddrüse (Heufelder et. al. 2001).

## 5.5 Ausblick

Kontrovers wird die Therapie einer latenten Hypothyreose mit einer Hormonsubstitution diskutiert. Vorteile sind möglicherweise die Behandlung unspezifischer Symptome wie Müdigkeit und Gewichtszunahme oder die Prävention des Auftretens einer manifesten Hypothyreose durch unbemerktes Fortschreiten der Erkrankung. Gegen eine frühe präventive Therapie sprechen die Kosten der Behandlung und die Tatsache, dass die meisten Patienten von einer solchen nicht profitieren (Cooper 2001). Nur ein Teil der Patienten mit latenter Autoimmunhypothyreose entwickelt im Laufe von 10 Jahren eine manifeste Hypothyreose, der weitaus größere Anteil bleibt im latent hypothyreoten Stadium der Erkrankung, wobei ein initial höherer TSH-Wert mit einem erhöhten Risiko an einer manifesten Hypothyreose zu erkranken einhergeht (Huber et al. 2002). Zudem ist die Gefahr einer iatrogenen Hyperthyreose durch Überdosierung mit Levothyroxin gegeben (Canaris et al. 2000). Aus den neueren Erkenntnissen lassen sich auch neue Therapieformen der latenten Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis ableiten. Es ist sinnvoll, den Risikofaktor Jod bei Patienten mit positiven Schilddrüsenantikörpern zu kontrollieren und die Jodexposition zu minimieren. Diese Patienten sollten eine Jodkarenz einhalten, also eine reduzierte Einnahme stark jodhaltiger Speisen und Getränke beachten, um eine euthyreote Stoffwechsellage zu erhalten oder wiederzuerlangen. Eine Substitutionstherapie sollte erst bei einem Misserfolg der Jodrestriktion begonnen werden. Eine viertel- bis halbjährliche Kontrolle ist indiziert. Hilfreich wäre in diesem Zusammenhang die Auszeichnung des Jodgehalts aller Lebensmittel.

Die Rolle des Jods bei Autoimmunerkrankungen lässt noch viele Fragen offen. Weder ist die Pharmakokinetik von Jodid vollständig bekannt, noch die exakten Auswirkungen des Jods auf die Autoimmunreaktion und den Metabolismus bei genetisch prädisponierten Individuen. Allgemeine Jodierungskampagnien haben erhebliche Erfolge in der Prävention von Jodmangelkrankungen erzielt, allerdings mit der einer gleichzeitigen Zunahme von jodinduzierten Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Daher ist es sinnvoll, diese Zusammenhänge vollständig zu klären, um eine ideale Jodversorgung der Bevölkerung zu bestimmen und eine möglichst geringe Prävalenz von Jodmangelkrankungen und Autoimmunthyreoiditiden zu erreichen. Eine Deklarationspflicht für Lebensmittel mit Jodzusatz ist erforderlich, um Patienten mit M. Hashimoto eine entsprechend jodarme Ernährung zu ermöglichen.