

# Abschlussbericht

## Monitoring der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Erwachsenenbevölkerung

### SHIP-Trend

BMELV 07HS003

Projektlaufzeit: 2008-2012  
Zuwendungsempfänger: Universitätsmedizin Greifswald  
Projektleiter: Prof. Dr. med. Henry Völzke  
Institut für Community Medicine  
SHIP/ Klinisch-Epidemiologische Forschung  
Walther-Rathenau-Str. 48  
D-17495 Greifswald

Zusammenarbeit  
mit anderen Stellen: Die wissenschaftlichen Analysen wurden von der DFG  
(Vo 955/10-1) kofinanziert

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Ziele der Studie	3
2. Verwendete Methoden	3
3. Ergebnisse	6
4. Beurteilung	19

## **Abkürzungsverzeichnis**

SHIP	Study of Health in Pomerania
SHIP-0	erste SHIP Kohorte
SHIP-TREND	zweite SHIP Kohorte
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone

## **1. Ziele der Studie**

In den letzten Jahren konnte durch die Einführung von Jodprophylaxeprogrammen dem Jodmangel in Deutschland effektiv begegnet werden. In der ersten Kohorte der Study of Health in Pomerania (SHIP-0), in der insgesamt 4308 Probanden (2192 Frauen) in Vorpommern untersucht worden sind (1), wurde eine hohe Prävalenz jodmangelbedingter Schilddrüsenerkrankungen detektiert (2). Zwischen September 2008 und September 2012 wurde in Vorpommern eine zweite populations-basierte Studie etabliert (SHIP-TREND), in der insgesamt 4420 Probanden (2275 Frauen) untersucht wurden (1). Ziel von SHIP-TREND war es zum einen zu überprüfen, inwiefern die Häufigkeit jodmangelbedingter Schilddrüsenerkrankungen (Struma, Hyperthyreose, Schilddrüsenknoten) in den 11 Jahren zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND in Vorpommern abgenommen hat und zum anderen, ob durch die verbesserte Jodversorgung die Häufigkeit jodinduzierter Schilddrüsenerkrankungen (Schilddrüsenautoimmunität, Hypothyreose) zugenommen hat.

## **2. Verwendete Methoden**

### **2.1 Stichprobenziehung**

In SHIP-0 wurde eine Stichprobe der Einwohner der Region Vorpommern (Gesamtpopulation 212157) bestehend aus 7008 Männern und Frauen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren gezogen (1). Diese Stichprobe wurde in zwei Schritten gezogen: Im ersten Schritt wurden die drei Großstädte (Greifswald, Stralsund und Anklam) und die 12 Städte der Studienregion ausgewählt. Von den 97 Kleinstädten (< 1500 Einwohnern) wurden 17 zufällig gezogen. Im zweiten Schritt wurden aus den in Schritt 1 ausgewählten Gemeinden Individuen zufällig proportional zur Gemeindegröße und stratifiziert nach Alter in 5 Jahresschritten und Geschlecht aus Einwohnermelderegistern ausgewählt.

In SHIP-TREND war das Auswahlverfahren ähnlich, allerdings konnte hier auf ein zweistufiges Auswahlprozedere verzichtet werden, da es inzwischen möglich war, direkt auf das zentrale Melderegister in Schwerin zuzugreifen. Somit wurde in SHIP-TREND eine einfache geschichtete Stichprobe geschichtet nach Alter, Geschlecht und Gemeindegröße gezogen.

In beiden Studien wurden die potentiellen Teilnehmer maximal dreimal angeschrieben. Bei Nichtantwort wurde versucht, die potentiellen Teilnehmer telefonisch zu kontaktieren. Insgesamt nahmen 4308 Probanden (Response 68.8%) an SHIP-0 und 4420 Probanden (Response 50.3%) an SHIP-TREND teil. Alle Probanden gaben ihr Einverständnis; beide Studien wurden von dem lokalen Ethikkomitee genehmigt und folgten der Deklaration von Helsinki.

## **2.2 Laborbestimmungen**

In SHIP-TREND wurden Blut- und Urinproben größtenteils nüchtern abgenommen, in SHIP-0 größtenteils nicht-nüchtern. Urinjodid-Konzentrationen wurden sowohl in SHIP-0 als auch in SHIP-TREND am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universitätsmedizin Greifswald bestimmt. Zur Anwendung kam die von der World Health Organization empfohlene photometrische Methode mit Sandell & Kolthoff Reaktion (Photometer ECOM 6122, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) (3). Die Laborbestimmungen für das Thyroid-Stimulating Hormon TSH und die Anti-TPO-Antikörper wurden am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt. Die Anti-TPO-Antikörper wurden sowohl in SHIP-0 als auch in SHIP-TREND mit demselben enzymatischen Assay gemessen (VARELISA, Elias Medizintechnik GmbH, Freiburg, Deutschland). Erhöhte Anti-TPO-Antikörper wurden definiert als Anti-TPO-Antikörper > 60 IU/mL bei Männern und > 100 IU/mL bei Frauen. TSH wurde im Serum mittels

immunochemiluminiszenten Methoden bestimmt (SHIP-0: LIA-mat, Byk Sangtec Diagnostica GmbH, Frankfurt, Deutschland; SHIP-TREND: Dimension Vista, Siemens, Eschborn, Deutschland).

## **2.3 Sonographie**

In SHIP-0 wurde die Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit einer linearen 5-MHz-Sonde durchgeführt (VST-Gateway, Dasonics, Santa Clara, USA), in SHIP-TREND mit einer linearen 20-MHz-Sonde durchgeführt (Vivid-I, General Electrics, Frankfurt, Deutschland). Der Gerätewechsel wurde notwendig, da die in SHIP-0 verwendeten Geräte irreparabel defekt waren. Vor dem Gerätewechsel wurde sichergestellt, dass die Volumenmessungen vergleichbare Werte erbrachten. Wegen der besseren Auflösung der neuen Geräte konnte allerdings die gleichwertige Detektion von Knoten nicht sichergestellt werden. Intra- und Inter-Untersucher-Variabilitäten wurden vor Beginn der jeweiligen Studie und danach in halbjährlichen Abständen kontrolliert. Bei diesen Zertifizierungen haben sämtliche Untersucher die vorgegebenen Qualitätskriterien erfüllt: Der mittlere Abstand der Messungen eines Untersuchers sowie der Messungen zwischen zwei Untersuchern durfte 5% nicht überschreiten. Ebenfalls durfte die doppelte Standardabweichung nicht mehr als 25% abweichen.

Das Schilddrüsenvolumen wurde durch das Produkt Länge x Breite x Tiefe x 0,479 [ml] errechnet. Struma wurde definiert als Schilddrüsenvolumen > 18 ml bei Frauen und > 25 ml bei Männern (4). Schilddrüsenknoten lagen vor, wenn mindestens eine knotige Veränderung mit einem Mindestdiameter von 1 cm in einer Dimension vorlag.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen und Medikation**

Die relative Häufigkeit von diagnostizierten Schilddrüsenerkrankungen stieg von 7,6% in SHIP-0 auf 18,3% in SHIP-TREND. Ebenfalls stieg die relative Häufigkeit der

Schilddrüsenmedikation. Wurden in SHIP-0 noch 6,2% der Probanden mit Schilddrüsenmedikation therapiert, so betrug der Anteil in SHIP-TREND 10,4%. Der Anteil von Probanden mit diagnostizierten Schilddrüsenerkrankungen und/oder Schilddrüsenmedikation war sowohl in SHIP-0 und SHIP-TREND bei den Frauen deutlich höher als bei den Männern. Bei den Frauen stieg die Prävalenz von diagnostizierten Schilddrüsenerkrankungen bzw. von Schilddrüsenmedikation von 12,7% bzw. 10,2% in SHIP-0 auf 30,1% bzw. 16,8% in SHIP-TREND, bei den Männern von 2,4% bzw. 2,1% in SHIP-0 auf 6,5% bzw. 4,0% in SHIP-TREND. Diese Tendenz zeigt sich über aller Alters- und Geschlechtsstraten (Abbildungen 1 – 4), wobei sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Zunahme bei den ältesten Probanden am stärksten ausgeprägt war.

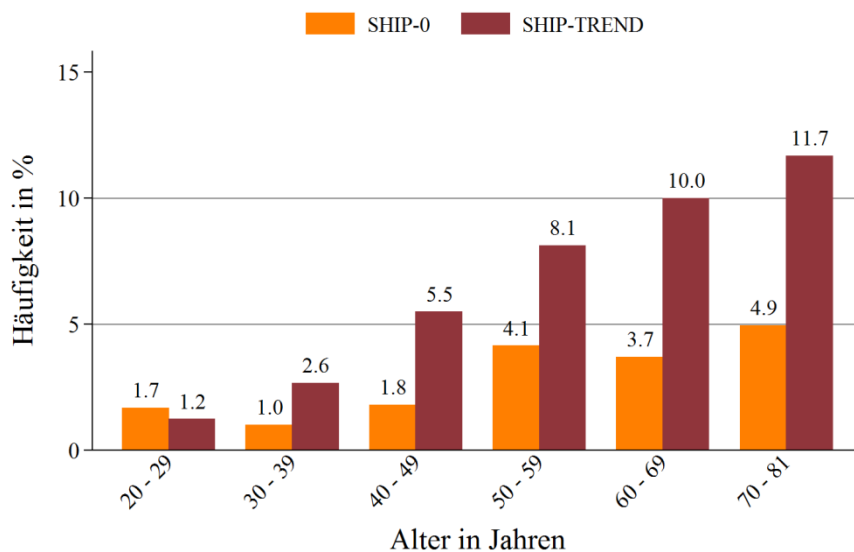


Abb. 1: Diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen stratifiziert nach Alter bei Männern

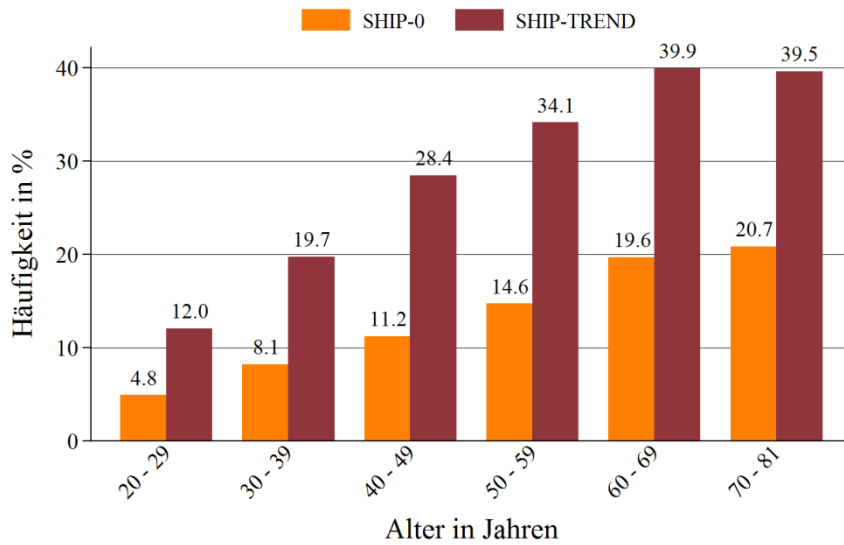


Abb. 2: Diagnostizierte Schilddrüsenerkrankungen stratifiziert nach Alter bei Frauen

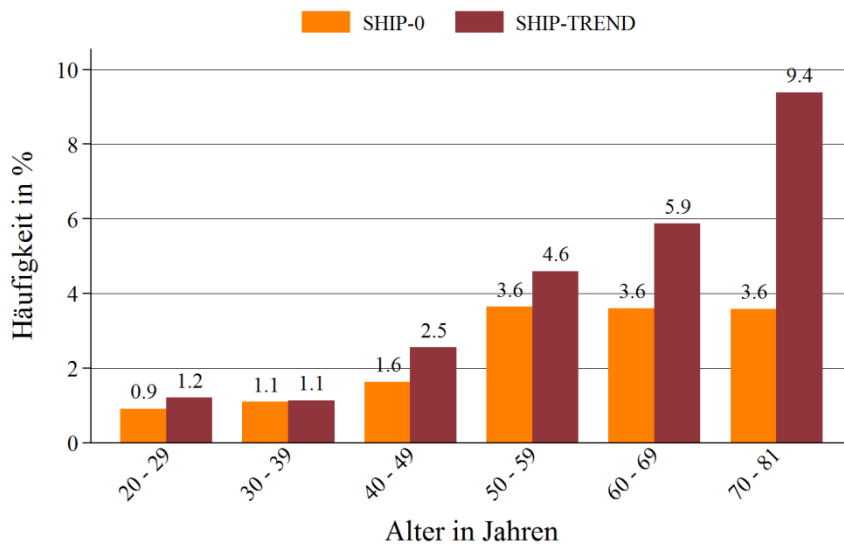


Abb. 3: Schilddrüsenmedikation stratifiziert nach Alter bei Männern

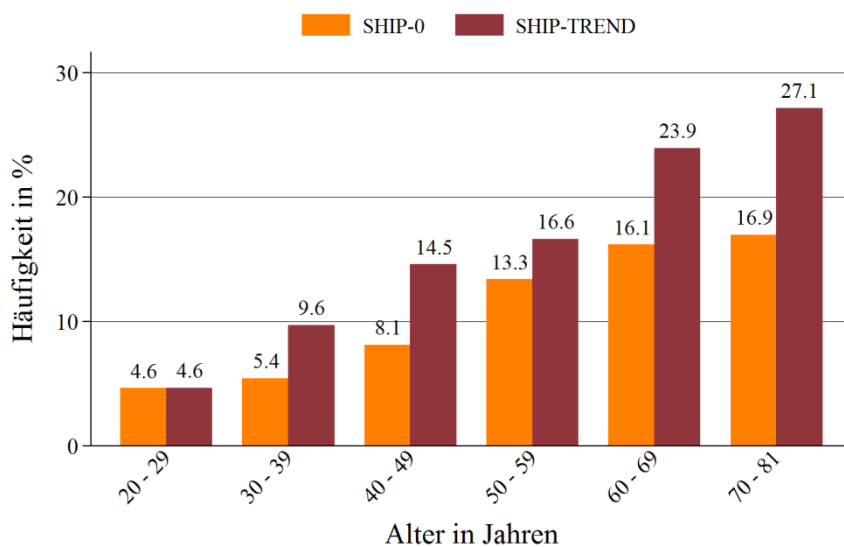


Abb. 4: Schilddrüsenmedikation stratifiziert nach Alter bei Frauen

### 3.2 Jodurie

Die mediane Jodurie war mit 113 µg/L in SHIP-TREND um 8,9% niedriger als in SHIP-0. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Verteilung der Jodurie in SHIP-0 und SHIP-TREND bei Männern und Frauen. Sowohl in SHIP-0 als auch in SHIP-TREND war die mediane Jodurie bei Männern größer als bei Frauen. In den Abbildungen 5 und 6 sind die Mediane in SHIP-0 und SHIP-TREND durch gestrichelte vertikale Linien dargestellt.

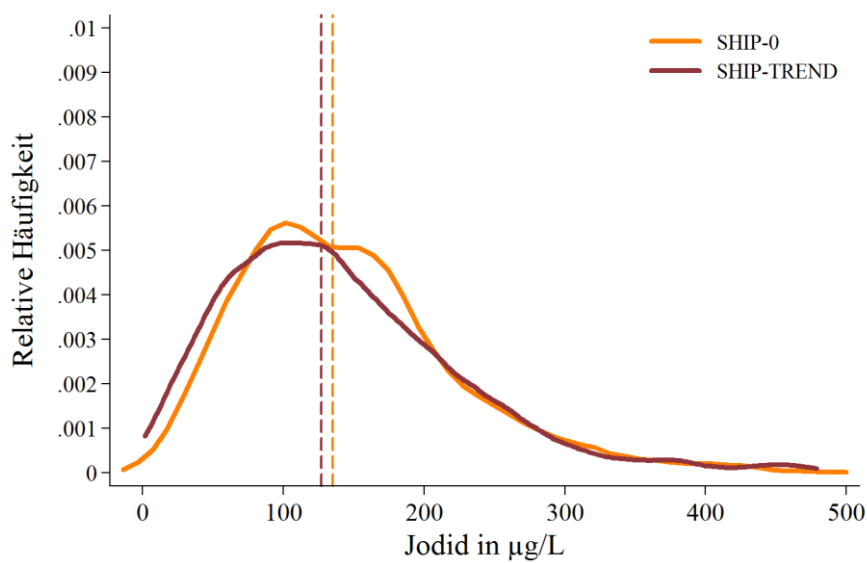


Abb. 5: Verteilung der Jodurie bei Männern

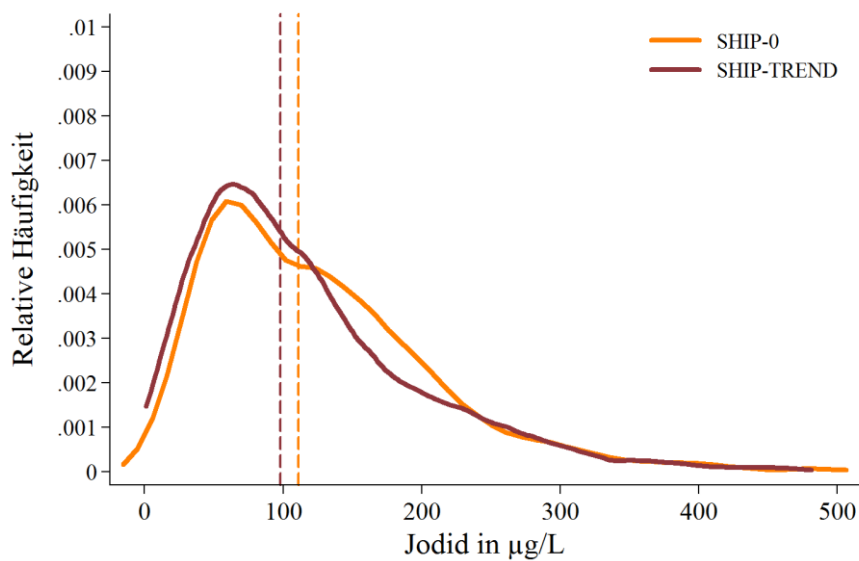


Abb. 6: Verteilung der Jodurie bei Frauen



Bei den Männern betrug der Median 135 µg/L in SHIP-0 und 127 µg/L in SHIP-TREND, bei den Frauen 111 µg/L in SHIP-0 und 98 µg/L in SHIP-TREND. Bei den Männern zeigte sich weder in SHIP-0 noch in SHIP-TREND ein eindeutiger Trend über das Alter (Abbildung 7), wohingegen die Jodurie älterer Frauen in SHIP-0 und SHIP-TREND tendenziell größer war als bei jüngeren Frauen (Abbildung 8).

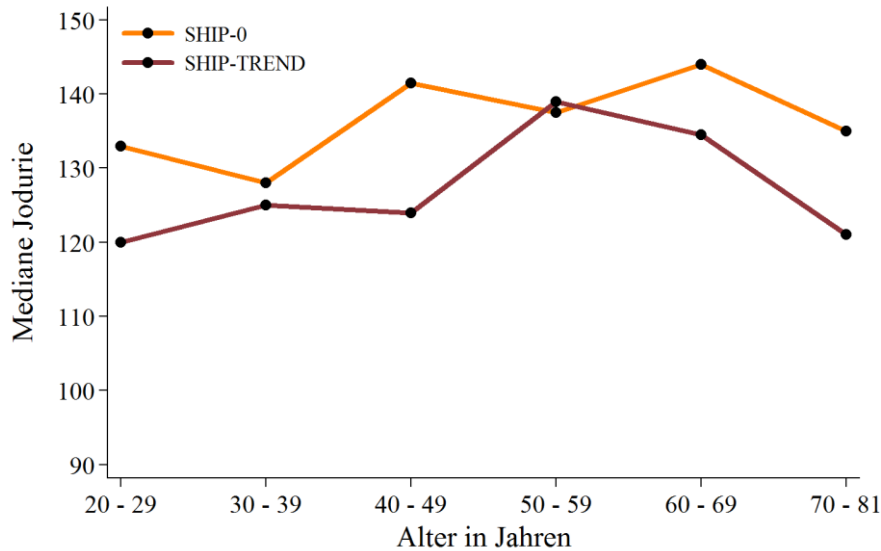


Abb. 7: Mediane Jodurie über das Alter bei Männern

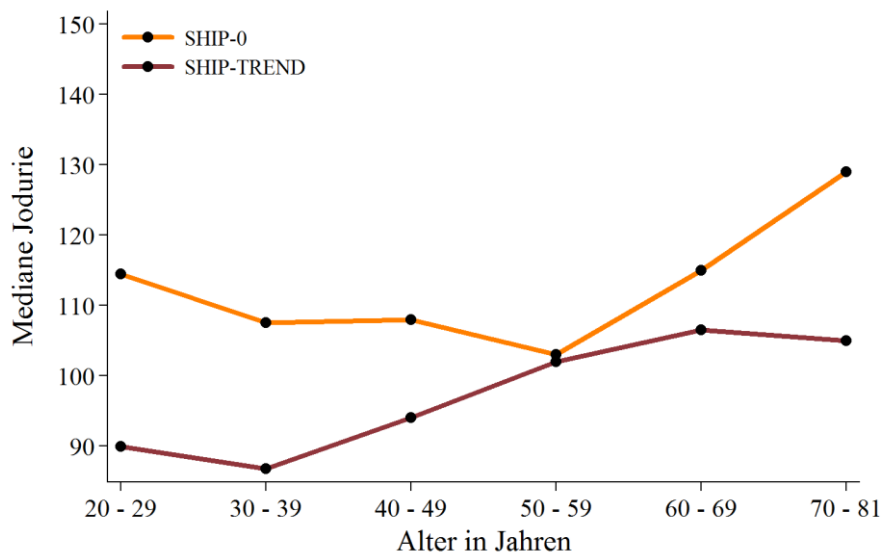


Abb. 8: Mediane Jodurie über das Alter bei Frauen

Bei den Männern stieg der Anteil von Probanden mit einer Jodurie < 100 µg/L von 30,5% in SHIP-0 auf 35,2% in SHIP-TREND (Abbildung 9), bei den Frauen von 44,6% auf 51,0% (Abbildung 10). Im Gegensatz hierzu fiel der Anteil einer Jodurie ≥

300 µg/L bei den Männern von 5,5% auf 5,0% und bei den Frauen von 5,1% auf 4,4%.

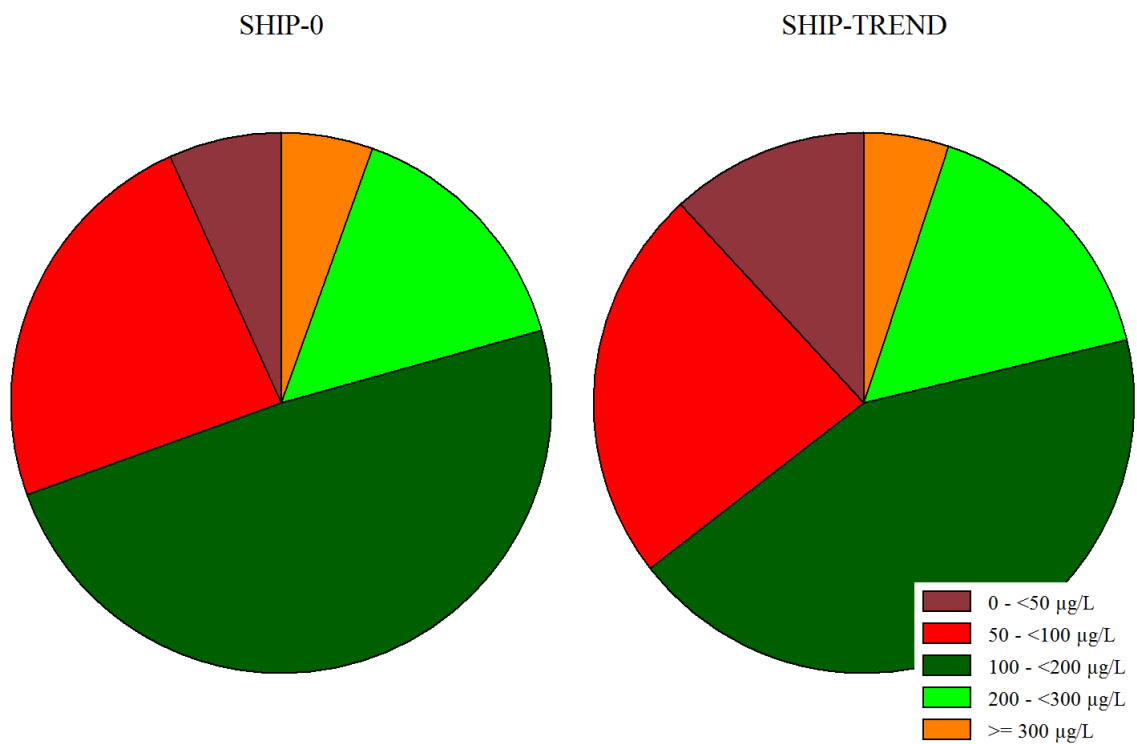


Abb. 9: Entwicklung der Jodurie bei Männern nach WHO-Klassen

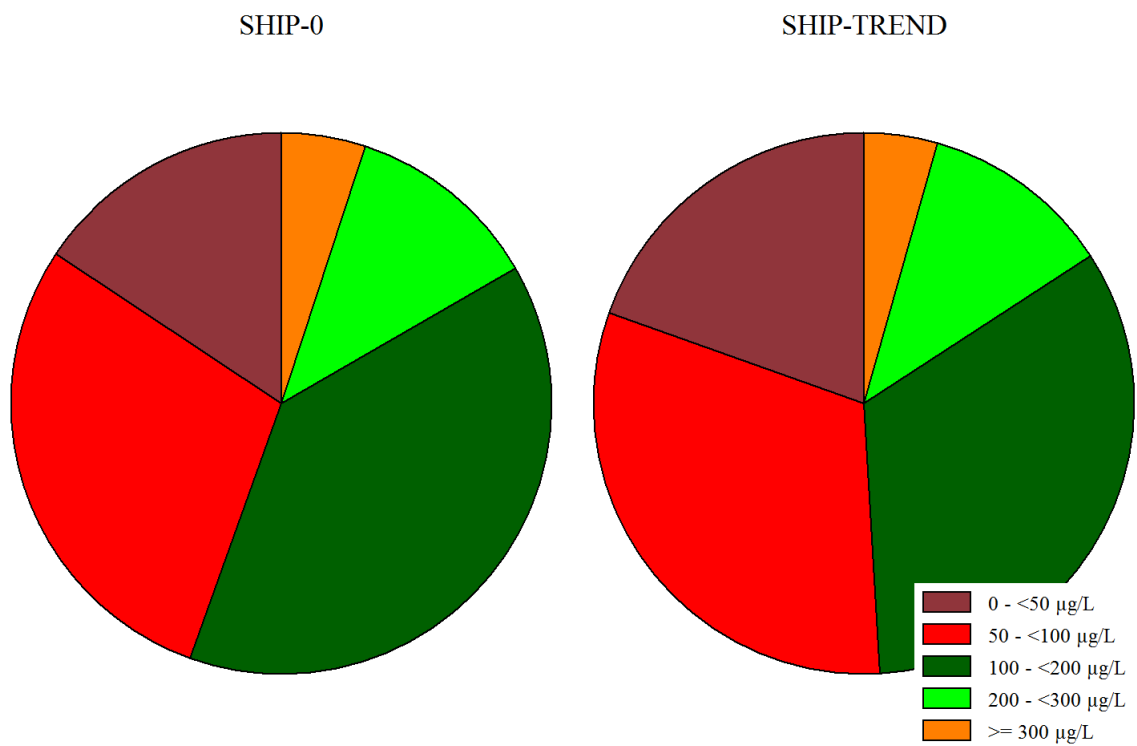


Abb. 10: Entwicklung der Jodurie bei Frauen nach WHO-Klassen

### 3.3 Sonografie

Das mediane Schilddrüsenvolumen betrug in SHIP-TREND 18,0 ml und war somit um 2,7% geringer als in SHIP-0. Während sich bei den Frauen die Mediane des Schilddrüsenvolumens zwischen SHIP-0 (15,6 ml) und SHIP-TREND (15,3 ml) nur geringfügig unterschieden, zeigte sich bei Männern ein um 6,0% niedriges Schilddrüsenvolumen in SHIP-TREND (20,5 ml) als in SHIP-0 (21,8 ml). Dieser Rückgang ist insbesondere bei Schilddrüsenvolumina von  $\geq 25$  ml zu beobachten (Abbildungen 11 und 12).

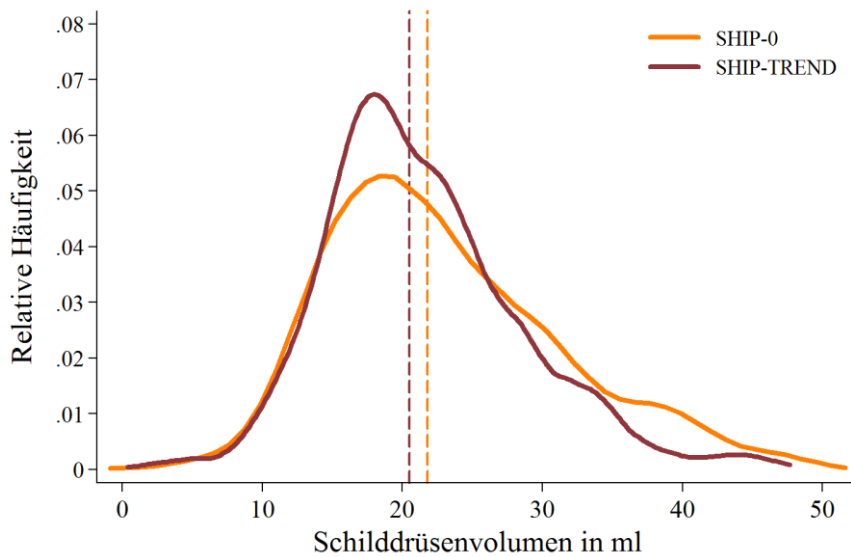


Abb. 11: Verteilung des Schilddrüsenvolumens bei Männern

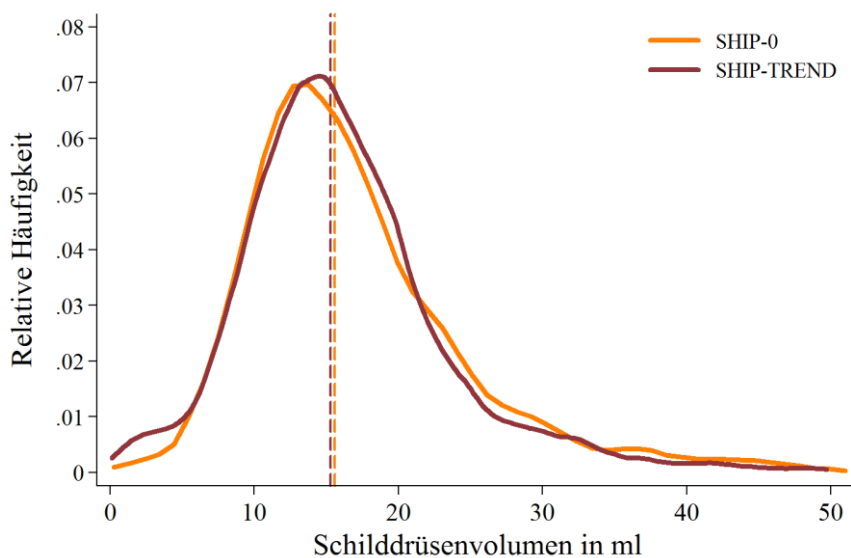


Abb. 12: Verteilung des Schilddrüsenvolumens bei Frauen

Ältere Altersgruppen wiesen ein größeres Schilddrüsenvolumen auf als jüngere. Dieser Befund ist in SHIP-0 und SHIP-TREND sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten (Abbildungen 13 und 14). Die mittleren Veränderungen des Schilddrüsenvolumens zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND waren in den jüngeren und in der ältesten Altersgruppe am stärksten ausgeprägt.

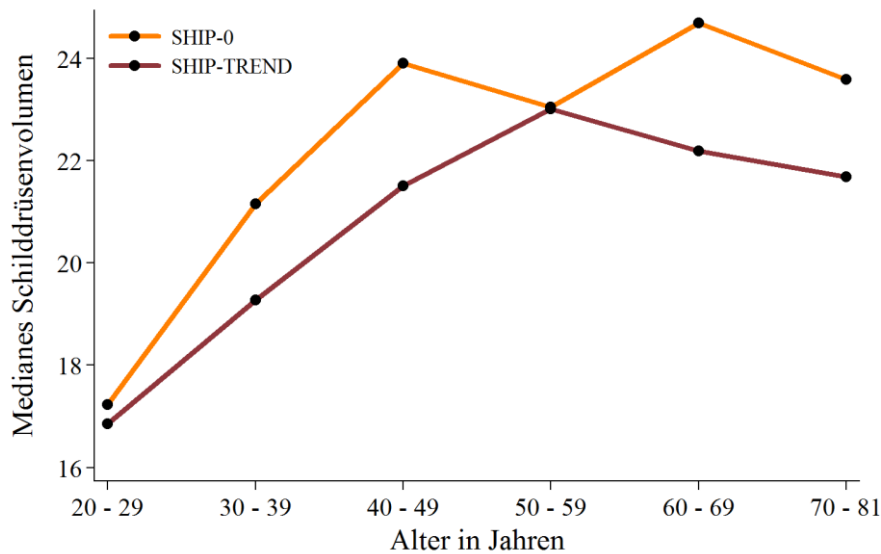


Abb. 13: Medianes Schilddrüsenvolumen über das Alter bei Männern

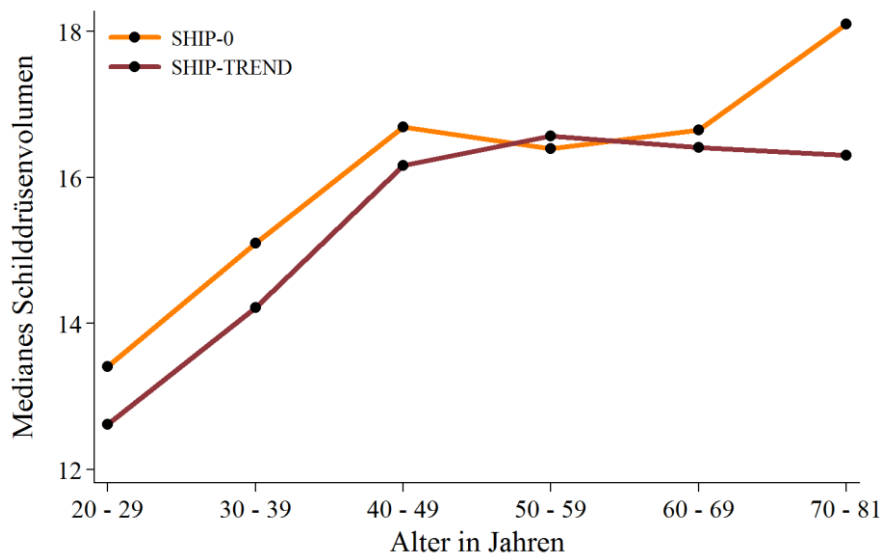


Abb. 14: Medianes Schilddrüsenvolumen über das Alter bei Frauen

Resultierend aus dem geringeren Schilddrüsenvolumen in SHIP-TREND ist auch die Häufigkeit der Struma von 36,4% in SHIP-0 auf 30,5% in SHIP-TREND gesunken. Bei den Männern fiel die relative Häufigkeit von 36,5% in SHIP-0 auf 27,0% in SHIP-

TREND, wohingegen bei den Frauen die Prävalenz nur moderat von 36,4% auf 33,9% zurückging.

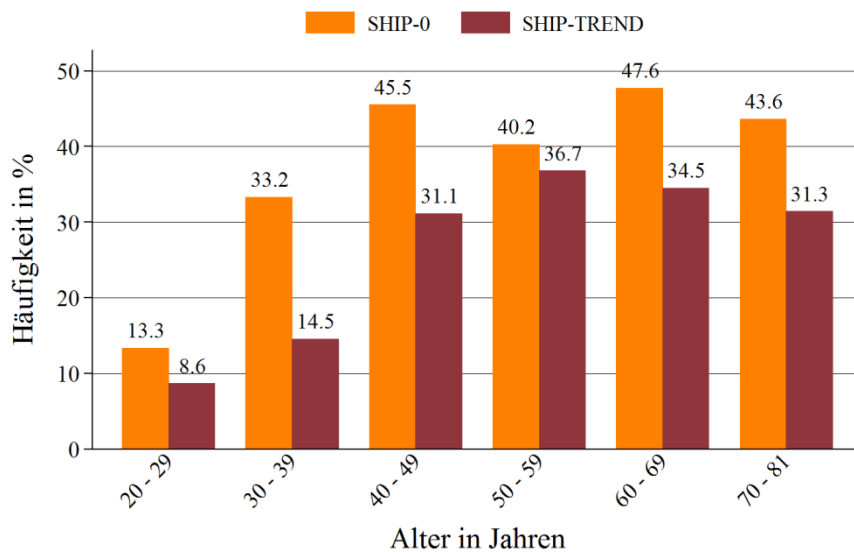


Abb. 15: Altersstratifizierte Häufigkeit der Struma bei Männern

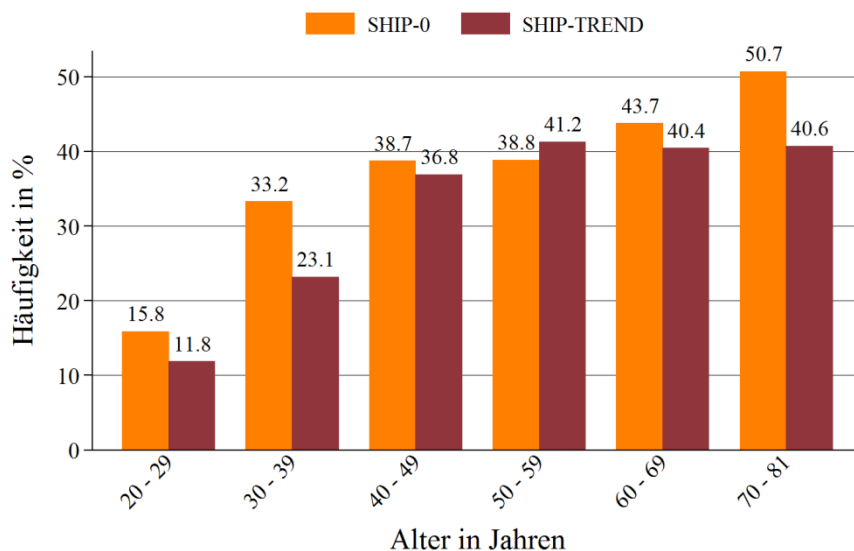


Abb. 16: Altersstratifizierte Häufigkeit der Struma bei Frauen

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ging die Häufigkeit der Struma bei den 20 - 39 Jährigen am deutlichsten zurück (Abbildungen 15 und 16). Des Weiteren zeigte sich auch ein starker Rückgang der Häufigkeit der Struma bei den 70 – 81 Jährigen.

Im Gegensatz zu der Struma stieg die Häufigkeit der Schilddrüsenknoten (mindestens ein Schilddrüsenknoten) von 21,3% in SHIP-0 auf 34,2% in SHIP-

TREND an. Bei den Männern stieg die Häufigkeit um 10,2%-Punkte von 15,4% auf 25,6% an und bei Frauen um 15,8%-Punkte von 26,9% auf 42,7%. Bei den Männern war bei den Probanden > 60 Jahren der stärkste Anstieg in der Knoten-Häufigkeit zu beobachten (Abbildung 17), während bei den Frauen die Knoten-Häufigkeit in der Altersgruppe 40 – 59 Jahre am stärksten anstieg (Abbildung 18).

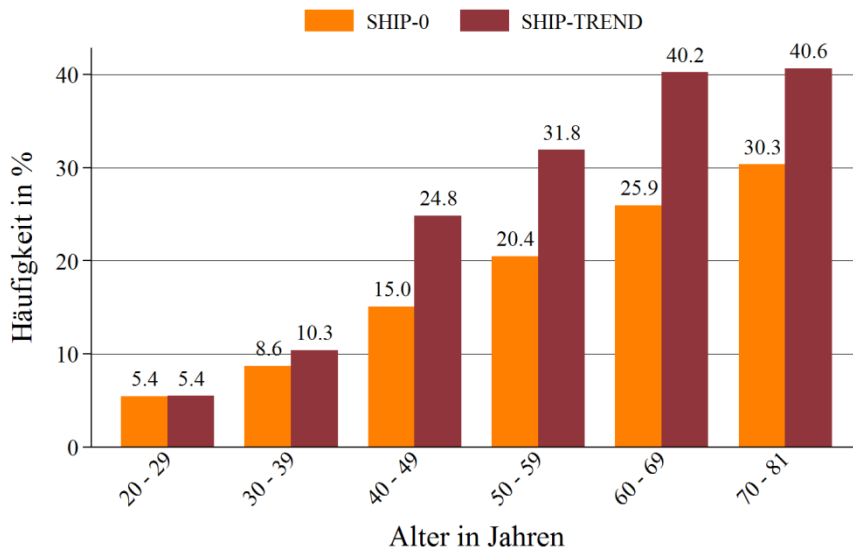


Abb. 17: Altersstratifizierte Häufigkeit der Knoten bei Männern

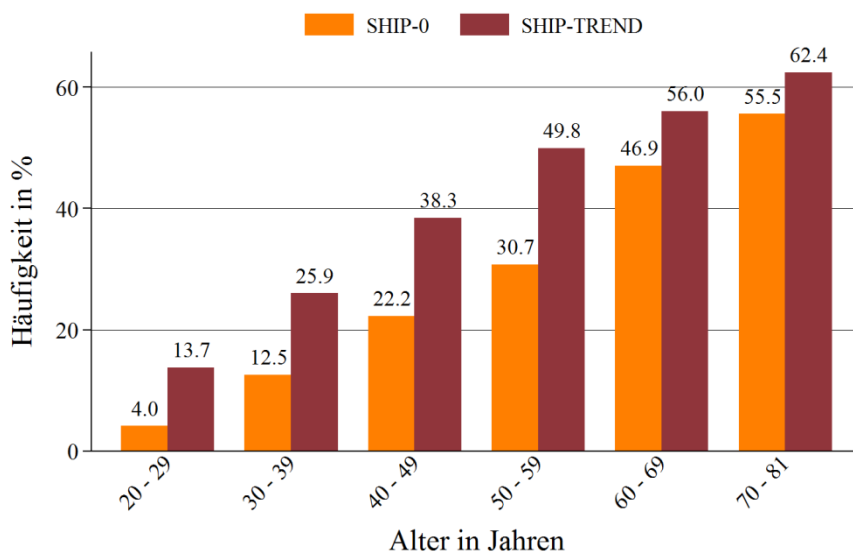


Abb. 18: Altersstratifizierte Häufigkeit der Knoten bei Frauen

Die Häufigkeit eines echoarmen Schilddrüsenmusters blieb annähernd konstant zwischen SHIP-0 (6,9%) und SHIP-TREND (6,4%). Sowohl in SHIP-0 als auch in SHIP-TREND war die Häufigkeit größer bei Frauen als bei Männern. Bei den Frauen fiel die Häufigkeit eines echoarmen Schilddrüsenmusters von 11,2% in SHIP-0 auf 9,2% in SHIP-TREND, wohingegen diese bei den Männern von 2,5% in SHIP-0 auf 3,5% in SHIP-TREND anstieg.

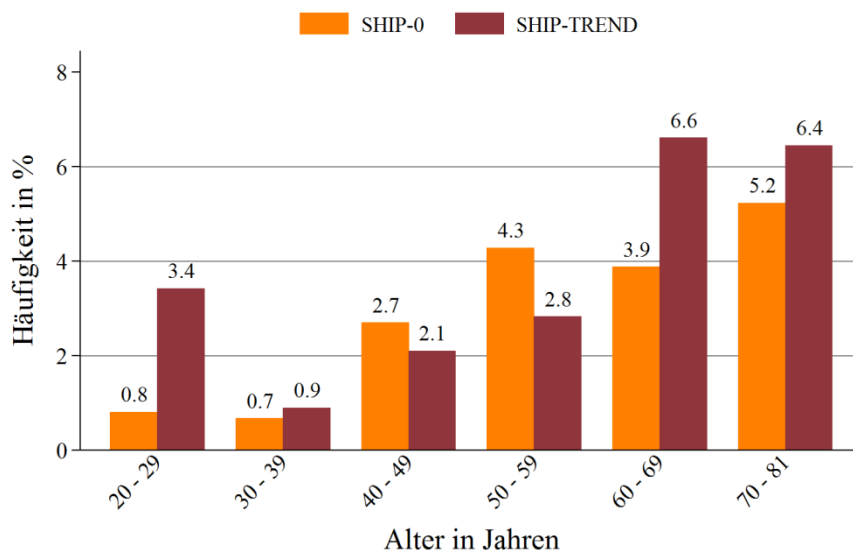


Abb. 19: Altersstratifizierte Häufigkeit eines echoarmen Schilddrüsenmusters bei Männern

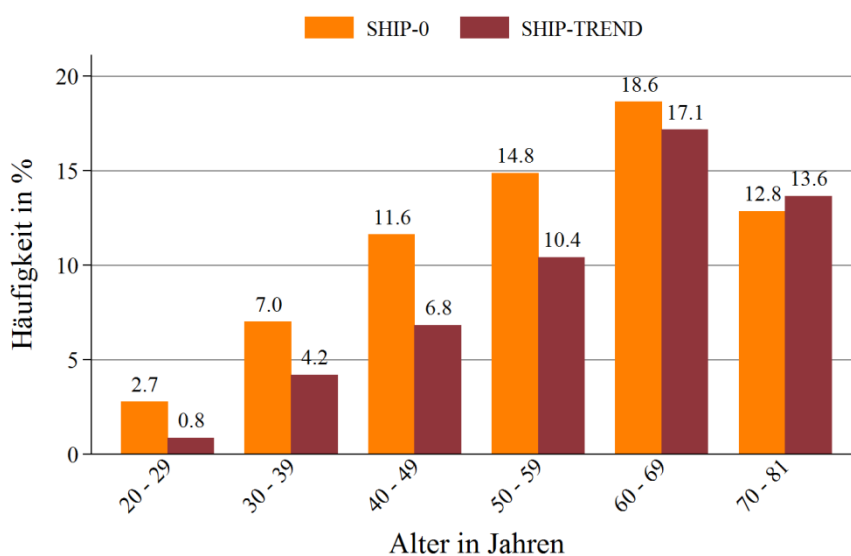


Abb. 20: Altersstratifizierte Häufigkeit eines echoarmen Schilddrüsenmusters bei Frauen

Die Zunahme der Häufigkeit bei den Männern ist hauptsächlich auf einen Anstieg der Häufigkeiten in den Altersgruppen 20 – 29 und > 60 Jahren zurückzuführen (Abbildung 19), während bei den Frauen bei allen außer bei der ältesten Altersgruppe die Häufigkeit abnahm (Abbildung 20).

### 3.4 Schilddrüsenfunktion

Zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND stieg das mediane TSH von 0,68 mIU/L auf 1,18 mIU/L. Weder in SHIP-0 noch in SHIP-1 gab es geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des TSH-Medians. In Abbildung 21 sind die Verteilungen des TSHs in SHIP-0 und SHIP-TREND graphisch dargestellt. Man erkennt eine deutliche Rechtsverschiebung der TSH Verteilung.

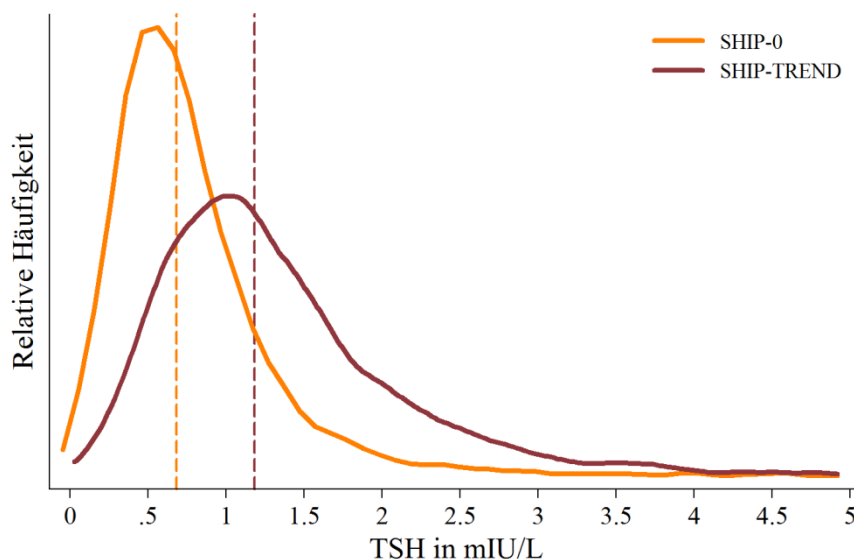


Abb. 21: Verteilung des TSH

In den höheren Altersgruppen lassen sich sowohl in SHIP-0 als auch in SHIP-TREND geringere TSH-Werte beobachten als bei den jüngeren Probanden (Abbildung 22), wobei zwischen den beiden Studien der Abstand der medianen TSH-Werte in jeder Alterskategorie in etwa gleich ist. Definiert man Hyper- und Hypothyreose anhand der Grenzwerte 0,3 mIU/L und 3,0 mIU/L, so lässt sich feststellen, dass die Häufigkeit der Hyperthyreose von 11,2% in SHIP-0 auf 2,6% in



SHIP-TREND gefallen ist und die Häufigkeit der Hypothyreose von 1,4% auf 5,1% gestiegen ist (Abbildung 23). Definierte man die Hyper- und Hypothyreose anhand der Grenzwerte aus SHIP-0 (0,25 – 2,12 mIU/L), so wäre die Häufigkeit der Hyperthyreose von 7.9% auf 1.6% gefallen und die Häufigkeit der Hypothyreose von 3.0% auf 14.4% gestiegen (Abbildung 24).

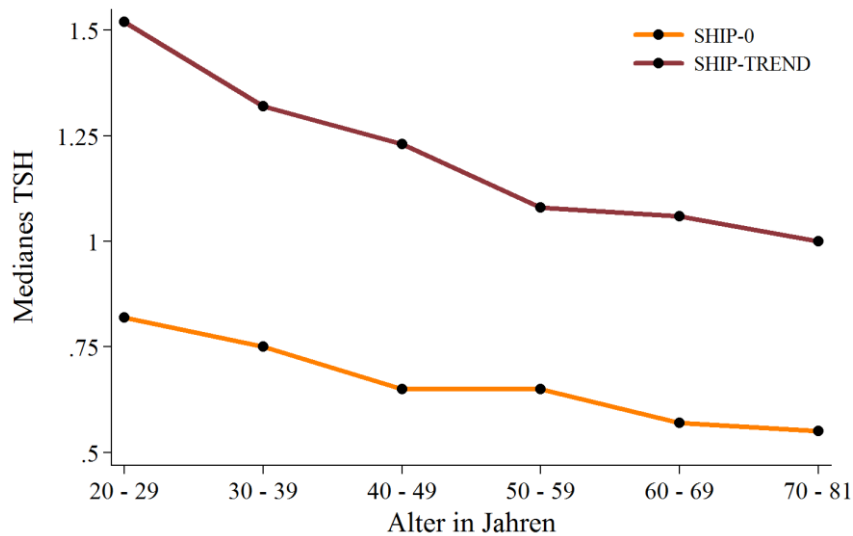


Abb. 22: Mediane TSH-Werte über das Alter bei Männern

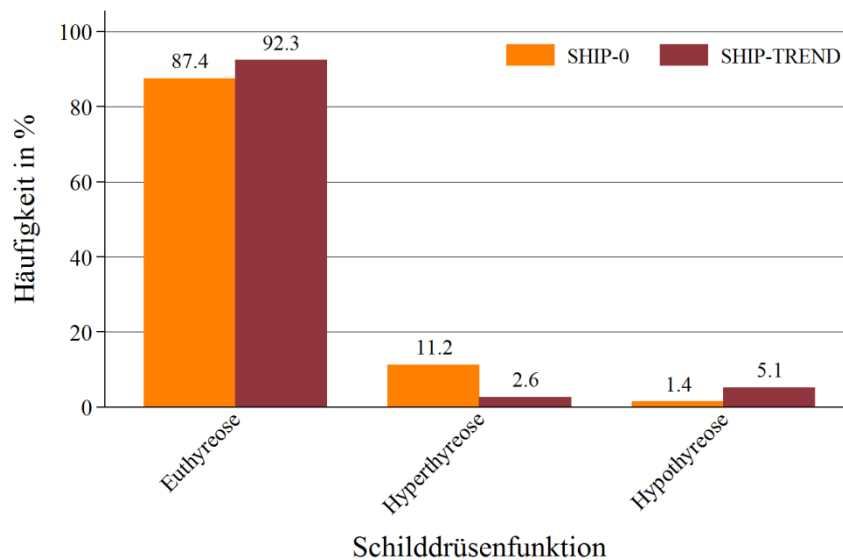


Abb. 23: Häufigkeit der Schilddrüsendysfunktion (Referenzbereich 0,3 – 3,0 mIU/L)

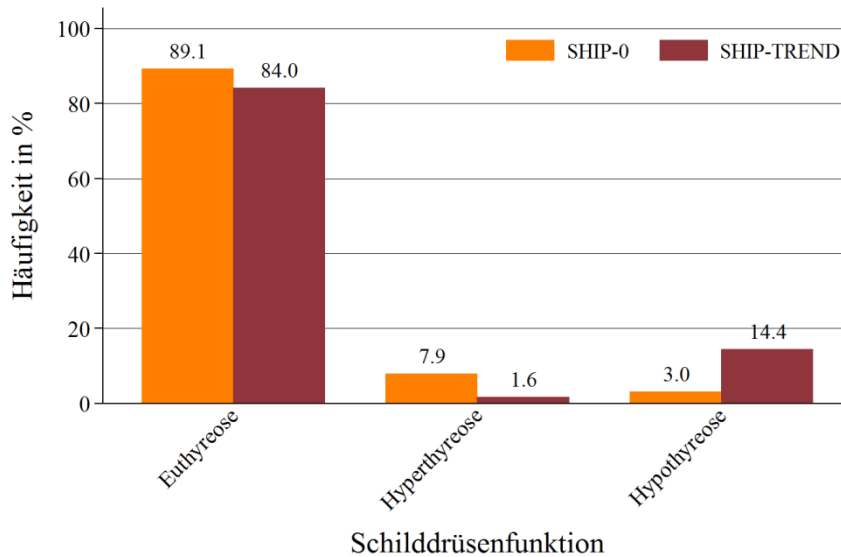


Abb. 24: Häufigkeit der Schilddrüsendysfunktion (Referenzbereich 0,25 – 2,12 mIU/L)

### 3.5 Anti-TPO-Antikörper

Die Häufigkeit erhöhter Anti-TPO-Antikörper hat sich zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND nicht verändert (4,5% in SHIP-0 und 4,4% in SHIP-TREND). Erhöhte Anti-TPO-Antikörper kommen in SHIP-0 und SHIP-TREND häufiger bei Frauen als bei Männern vor. Bei Frauen sank die Häufigkeit leicht von 11,1% in SHIP-0 auf 10,5% in SHIP-TREND, wohingegen bei den Männern die Häufigkeit leicht von 3,7% auf 4,6% anstieg. Betrachtet man die Veränderung der Häufigkeit über die Altersgruppen, so zeigte sich bei den Männern ein Rückgang in fast allen Altersgruppen mit Ausnahme der 40 – 49-jährigen (Abbildung 25). In dieser Altersgruppe war die Häufigkeit in SHIP-TREND doppelt so hoch wie in SHIP-0. Bei den Frauen blieb die Häufigkeit in den meisten Altersgruppen konstant (Abbildung 26). Lediglich bei den 60 – 69-jährigen zeigt sich ein starker Rückgang der Häufigkeit um 6%-Punkte, wohingegen bei den 20 – 29-jährigen Frauen die Häufigkeit um 2,5%-Punkte anstieg.

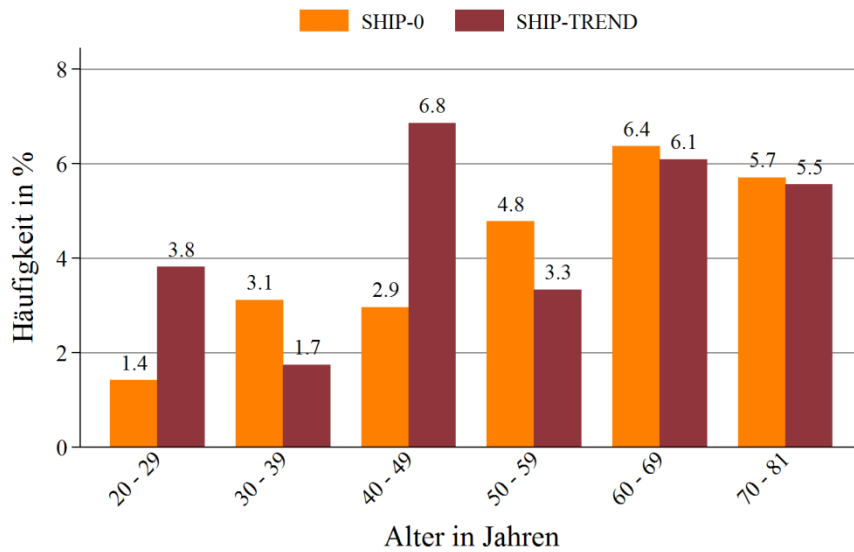


Abb. 25: Altersstratifizierte Häufigkeit erhöhter Anti-TPO-Antikörper bei Männern

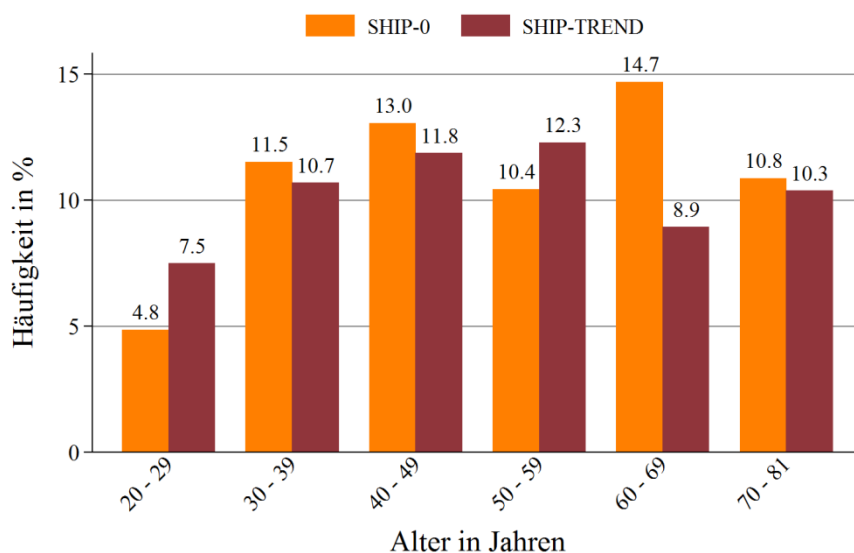


Abb. 26: Altersstratifizierte Häufigkeit erhöhter Anti-TPO-Antikörper bei Frauen

#### 4. Beurteilung

Vorpommern ist wie Gesamt-Deutschland eine Region mit ehemaligem Jodmangel (5), welcher bis weit in die 1990er Jahre persistierte. Im Jahre 1993 wurde eine Jodprophylaxe in Deutschland etabliert, in der auf Freiwilligkeitsbasis Jodsalze in der Nahrungsmittelproduktion verwendet wurden und der Zusatz von Jod nicht mehr deklarierungspflichtig war. Diese Prophylaxe hatte zur Folge, dass in Vorpommern

die mediane Jodurie anstieg (5). In SHIP-0 zeigte sich eine mediane Jodurie  $> 100 \mu\text{g/L}$  (2), welches nach den Kriterien der World Health Organization Vorpommern als eine Region mit ausreichender Jodversorgung auswies (6). Die Ergebnisse aus SHIP-TREND bestätigen die Ergebnisse aus SHIP-0, auch wenn die mediane Jodurie um 8% geringer ist als vor 11 Jahren. Dieser Unterschied könnte auch methodisch mitbedingt sein: in SHIP-TREND nicht aber in SHIP-0 wurden die Urinproben größtenteils nüchtern abgenommen; die Jodurie ist bei Nüchternproben geringer als im Nicht-Nüchternzustand (7). Bei der Beurteilung der Jodurie ist es des Weiteren wichtig zu berücksichtigen, dass ein Individuum nicht zwingend einen Jodmangel aufweist, nur weil ein Wert  $< 100 \mu\text{g/L}$  beträgt (8), da es, in Abhängigkeit von der jeweils aufgenommenen Nahrung, starke Schwankungen innerhalb eines Tages, aber auch über einen längeren Zeitraum gibt (7).

Trotz der ausreichenden Jodversorgung in Vorpommern über die letzten 10 Jahre, hat die Häufigkeit diagnostizierter Schilddrüsenerkrankungen sowie die Häufigkeit der Einnahme von Schilddrüsenmedikation zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND zugenommen. Dieses könnte auf eine bessere ärztliche Versorgung bzw. auf eine gestiegene Sensitivität bezüglich Schilddrüsenerkrankungen in Vorpommern hindeuten. Hierfür spricht, dass trotz der gestiegenen Häufigkeit diagnostizierter Schilddrüsenerkrankungen die Struma-Häufigkeit rückläufig ist. Unabhängig davon verdient der Anstieg von Schilddrüsenmedikation weitere Untersuchungen. Tatsächlich ist es nicht das Ziel der Jodsalzprophylaxe, den Verbrauch von Schilddrüsenmedikamenten (und damit wahrscheinlich die Kosten im Gesundheitswesen) zu erhöhen. Den Möglichkeiten einer epidemiologischen Studie wie SHIP sind hierbei allerdings Grenzen gesetzt. Um die möglichen Ursachen und

Hintergründe dieses Anstiegs zu untersuchen, haben wir kürzlich Diagnose- und Verschreibungsdaten der Barmer-GEK beantragt.

Wie erwartet haben das mittlere Schilddrüsenvolumen und die Strumaprävalenz in der vorpommernschen Bevölkerung abgenommen. Im Gegensatz hierzu ist die Häufigkeit von Schilddrüsenknoten angestiegen. Dieses wird allerdings wahrscheinlich darin begründet liegen, dass die Ultraschallgeräte in SHIP-0 und SHIP-TREND nicht dieselben waren. Das aktuelle Gerät hat eine wesentlich bessere Auflösung als jenes in SHIP-0, so dass Schilddrüsenknoten in SHIP-TREND besser zu detektieren waren als in SHIP-0. Im Gegensatz zu den Messungen der Knoten, sind die Messungen des Schilddrüsenvolumens zwischen den beiden Geräten in SHIP-0 und SHIP-TREND allerdings vergleichbar.

Die Häufigkeit von Hypo- und Hyperthyreose hängt stark von dem gewählten TSH-Referenzbereich ab. Dieses wird anhand der Häufigkeiten der Hypothyreose in SHIP-TREND deutlich: Definiert man die Hypothyreose nach Baskin et al. (9) mittels der TSH-Untergrenze 3,0 mIU/L, so beträgt die Häufigkeit 5,1%; definiert man sie basierend auf dem Referenzbereich in SHIP-0 (0,25 – 2,12 mIU/L) (10), so ist die Häufigkeit 14,4%. Die Verteilung des TSH innerhalb einer ist stark von der Jodversorgung abhängig, wobei bei Jodmangel die TSH-Verteilung und somit auch der Referenzbereich des TSH wesentlich weiter links liegt als bei ausreichender Jodversorgung (11). Befindet sich eine Population in der Konvertierungsphase zwischen Jodmangel und ausreichender Jodversorgung, so gibt es zunächst eine Linksverschiebung in der TSH-Verteilung, woraufhin bei bleibend ausreichender Jodversorgung eine deutliche Rechtsverschiebung der TSH-Verteilung folgt. Während SHIP-0 befand sich die Bevölkerung Vorpommerns in eben dieser Konvertierungsphase, so dass die Verteilung des TSHs sehr viel weiter links

verschoben war als in SHIP-TREND. Dementsprechend war in SHIP-0 auch die Häufigkeit der Hyperthyreose sehr viel höher als in SHIP-TREND, während die Häufigkeit der Hypothyreose in SHIP-0 niedriger war als in SHIP-TREND. Die aktuellen Zahlen machen deutlich, dass der in SHIP-0 etablierte Referenzbereich die aktuelle Verteilung des TSHs nicht widerspiegelt und somit angepasst werden muss. Verwendet man den Referenzbereich von Baskin et al. (9), so lässt sich ein Gleichgewicht zwischen den Häufigkeiten von Hypo- und Hyperthyreosen beobachten. Dieses spiegelt die dauerhaft ausreichende Jodversorgung in den letzten 15 Jahren in Vorpommern wider.

Trotz der verbesserten Jodversorgung sind die Häufigkeiten echoarmer Schilddrüsenmuster und erhöhter Anti-TPO-Antikörpern zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND nicht angestiegen. Dies spricht dagegen, dass die Jodprophylaxe zu einem vermehrten Auftreten jodinduzierter Schilddrüsenautoimmunerkrankungen führt.

### **Zusammenfassende Beurteilung und Limitationen**

Zusammengefasst lässt sich ein Rückgang jodmangelbedingter Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreosen und Strumen) bei konstant bleibender Häufigkeit jodinduzierter Autoimmunerkrankungen und einem moderaten Anstieg von Hypothyreosen zwischen SHIP-0 und SHIP-TREND nachweisen.

Im Gegensatz hierzu stieg die Häufigkeit diagnostizierter Schilddrüsenerkrankungen. Dieser Befund ist nicht eindeutig zu interpretieren. Sehr wahrscheinlich ist, dass dieses Ergebnis durch verbesserte Möglichkeiten der Diagnostik zu erklären ist. In den letzten Jahren ist vor allem die Ultraschalldiagnostik technologisch verbessert worden. Mit der Sonografie werden heute mehr Knoten erkannt als noch vor 10 oder 20 Jahren. Dieses Phänomen ist auch am Prävalenztrend in SHIP ablesbar. Hinzu

kommt, dass die Sensibilität gegenüber möglichen Schilddrüsenerkrankungen in der Bevölkerung zugenommen haben könnte. Zwar unwahrscheinlich, aber nicht ganz auszuschließen ist, dass durch die verbesserte Jodzufuhr vermehrt Schilddrüsenfunktionsstörungen provoziert worden. Dies ist ein bekannter, allerdings temporärer Effekt einer Jodsalzprophylaxe, der in den ersten, wenigen Jahren nach Einführung von Jodsalzprogrammen auftreten kann.

Insbesondere das Mehr an Schilddrüsenmedikation bedarf weiterer Studien. Es ist relativ wahrscheinlich, dass die verbesserten Möglichkeiten in der Schilddrüsendiagnostik (siehe letzter Absatz) dazu beigetragen haben. Eine andere Ursache könnte die fälschliche Verwendung von hohen TSH-Referenzwerten sein (10). Referenzwerte sind immer Maße der TSH-Werteverteilung in einer Bevölkerung. Die TSH-Verteilung wiederum wird maßgeblich durch die Jodversorgung einer Bevölkerung bestimmt. In Jodmangelgebieten ist sie zunächst nach links verschoben. Bei einem Anstieg der Jodversorgung erfolgt temporär eine weitere Linksverschiebung. Unter den Bedingungen einer stabilen Jodversorgung ist die TSH-Werteverteilung nach rechts verschoben. Die aus SHIP-0 etablierten Referenzwerte (10) sind in der Transitionsphase von geringer hin zur ausreichenden Jodversorgung analysiert worden und daher sehr weit nach links verschoben. Daher ist insbesondere der obere TSH-Referenzwert sehr klein (2,12 mIU/l). Wie die SHIP-Trend-Daten zeigen ist inzwischen die TSH-Werteverteilung nach rechts verschoben und damit auch die Referenzwerte. Es könnte aber sein, dass einige Laboratorien immer noch die geringen SHIP-0-Referenzwerte nutzen. Somit könnten ungerechtfertigter Weise Patienten mit einem TSH-Wert von z.B. 2,5 oder 3,0 mIU/l L-Thyroxin als Substitutionstherapie bekommen. Wie bereits oben beschrieben,

könnte dieser Hypothese mit Krankenkassendaten nachgegangen werden; das SHIP-Projekt lässt dieses nicht zu.

Insgesamt weisen die SHIP-Ergebnisse darauf hin, dass die vorpommersche Bevölkerung im Durchschnitt ausreichend mit Jod versorgt ist. Gleichfalls ist keine signifikant höhere Prävalenz von jodinduzierten Schilddrüsenauffälligkeiten zu beobachten. Insofern kann aus den Ergebnissen geschlussfolgert werden, dass das derzeitige Jodprophylaxeprogramm beibehalten werden sollte.

Diese Schlussfolgerung ist allerdings aus folgenden Gründen mit Vorbehalt zu ziehen.

1. SHIP ist weitgehend repräsentativ für die nordostdeutsche Bevölkerung. Allerdings kann die Frage der Repräsentativität für Gesamtdeutschland nicht exakt beantwortet werden. Auf der einen Seite wird seit Mitte der 1990er Jahre die Jodsalzprophylaxe in Gesamtdeutschland etabliert. Auf der anderen Seite weisen einige Befunde auf regionale Effektivitätsunterschiede der Präventionsmaßnahme hin. Schon in der KIGGS-Studie (12) sind tendenzielle Nord-Süd-Unterschiede aufgefallen mit einer besseren Jodversorgung der süddeutschen Bevölkerungen. In einer aktuellen Vergleichsstudie zwischen SHIP (Vorpommern) und KORA (Augsburg und umliegende Gemeinden, Bayern) wurden diese Unterschiede bestätigt (13). In der bayerischen Erwachsenen-Bevölkerung war nicht nur eine höhere Jodausscheidung nachweisbar, sondern auch eine geringere Strumaprävalenz. Bezüglich der regionalen Unterschiede in der Prävalenz von Schilddrüsenauffälligkeiten werden die DEGS-Daten weiteren Aufschluss liefern.

2. SHIP kann nur Aussagen über die mittlere Prävalenz und das durchschnittlicher Risiko bei Erwachsenen treffen. Die Lage von Hochrisikogruppen für



jodmangelbedingte Schilddrüsenerkrankungen lässt sich nicht eruieren. Hierzu zählen Heranwachsende und Schwangere. Für Heranwachsende müssten KIGGS-Daten herangezogen werden, für Schwangere entsprechende Fallstudien.

3. Die Methodik zur Urinjod-Bestimmung ist anspruchsvoll. In den letzten Monaten wird über die Validität von Urinjodbestimmungen debattiert. Kleinere Vergleichsstudien zwischen deutschen Einrichtungen zeigen Unterschiede von bis zu 50%. Auch die Labore, in denen die Urinjodkonzentrationen für KIGGS, DEGS, SHIP und KORA ermittelt wurden, haben sich an diesen Vergleichsstudien beteiligt. Für KIGGS und DEGS wurden dabei geringere Werte ermittelt als für SHIP und KORA. Alle beteiligten Labore werden in 2013 an externen Standardtests teilnehmen. Erst danach kann eine exakte Aussage zur „wirklichen“ Jodausscheidung in unseren Studien getroffen werden.

## Referenzen

1. **Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister SE, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Junger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch MM, Dorr M, Reffelmann T, Empen K, Felix SB, Obst A, Koch B, Glaser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Doren M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Ropcke J, Schminke U, Jurgens C, Tost F, Rettig R, Kors JA, Ungerer S, Hegenscheid K, Kuhn JP, Kuhn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Volker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe HJ, Roszkopf D, Kroemer HK, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W** 2011 Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *International journal of epidemiology* 40:294-307
2. **Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W** 2003 The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 13:803-810
3. **Lorenz-Wawschinek O, Tiran B, Eber O, Langsteger W** 1994 Photometric Determination of Iodine in Urine. *Exp Clin Endocrinol* 102:57-58
4. **Gutekunst R BW, Hehrmann H, Olbricht W, Pfannenstiel P** 1988 Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland. *DMW* 113:1109-1112
5. **Meng W, Scriba P** 2002 Jodversorgung in Deutschland, Probleme und erforderliche Maßnahmen: Update 2002 [Iodine supply in Germany, problems and required measures: Update 2002]. *Dtsch Arztebl* 99:A2560 - A2564
6. **World Health Organization** 2007 Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers (Third edition).
7. **Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E** 1999 Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 53:401-407
8. **Ittermann T, Nautsch A, Schmidt CO, Kramer A, Below H, Remer T, Gartner R, Wallaschofski H, Volzke H** 2011 High (but not low) urinary iodine excretion is predicted by iodine excretion levels from five years ago. *Annals of nutrition & metabolism* 58:335-342
9. **Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL, American Association of Clinical E** 2002 American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8:457-469
10. **Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U, Meng W** 2005 Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 15:279-285
11. **Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR** 1998 Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83:765-769
12. **Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkotter KP, Volzke H** 2007 [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50:744-749
13. **Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, Heier M, Below H, Kramer A, Doring A, Nauck M, Volzke H** 2012 Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid

disease within Germany. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 167:363-371