

ABSCHLUSSBERICHT

Veränderung der Serum TSH-Spiegel in Abhängigkeit von Jodversorgung und Schilddrüsenvolumen – eine vertiefte Auswertung der KiGGS Studie

Förderkennzeichen: 2812HS014

Berichtszeitraum: Oktober 2012 – April 2013

Projektleitung:

Prof. Dr. Thomas Remer

Außenlabor DONALD Studie der Universität Bonn
am Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund
Heinstück 11
44225 Dortmund

Tel. 0231- 79 22 10-43

Fax: 0231- 71 15 81

E-Mail: remer@fke-do.de

In Kooperation mit:

Michael Thamm

Robert Koch-Institut

Abt. für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung

General-Pape-Str. 62-66

12101 Berlin

Inhaltsverzeichnis

1	Ziele und Aufgabenstellung des Projekts	6
1.1	Planung und Ablauf des Projekts.....	6
1.2	Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	8
2	Material und Methoden	11
2.1	Studienpopulation	11
2.2	Urindaten	15
2.3	Sonographische Untersuchung	15
2.4	Blutdaten.....	16
2.5	Anthropometrische Daten.....	16
2.6	Statistische Analyse	16
3	Ergebnisse	19
3.1	Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse	19
3.2	Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse	34
4	Zusammenfassung	36
5	Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweisen auf weiterführende Fragestellungen	38
6	Literaturverzeichnis	41

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Median (10., 90. Perzentile) des Serum TSH vor und nach der Einführung einer freiwilligen Jodsalzprophylaxe in zwei unterschiedlichen Regionen Dänemarks mit vor der Jodierung milder und moderater Joddefizienz (aus: [Vejbjerg <i>et al.</i> 2009]).....	8
Tab. 2: Referenzintervalle (2,5. – 97,5. Perzentile) für TSH, fT3 und fT4 nach [Kratzsch <i>et al.</i> 2008].....	13
Tab. 3: Altersbezogene obere Grenzwerte für SD-Volumina (mL) gesunder Kinder gemäß der 97. Perzentile eines Studienkollektivs von Kindern mit ausreichender Jodzufuhr ($\geq 150 \mu\text{g}$ Jod/g Kreatinin oder $\geq 100 \mu\text{g/L}$ Jod im Urin) [Gutekunst <i>et al.</i> 1993]	13
Tab. 4: Geschätzter mittlerer Jodbedarf (EAR, estimated average requirement) und daraus abgeleitete wünschenswerte „Ziel-Jodurie“.....	14
Tab. 5: 24-h Kreatininausscheidung (körpergewichtsbezogen) von gesunden Kindern und Jugendlichen, nach [Remer <i>et al.</i> 2002]	16
Tab. 6: Allgemeine Charakteristika der 6-17 Jährigen Subpopulation der KiGGS Studie (n=6101), stratifiziert nach Alter und Geschlecht	19
Tab. 7: Assoziationen der TSH-Serumspiegel mit verschiedenen Parametern des Jodversorgungsstatus (n=6101)	22
Tab. 8: Zusammenhänge der drei verschiedenen Joduriestatus-Parameter mit TSH-Serumspiegeln in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (Assoziation 1), Ergebnisse der linearen Basisregressionsmodelle	24
Tab. 9: Zusammenhänge der drei verschiedenen Joduriestatus-Parameter mit TSH-Serumspiegeln bei 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (Assoziation 1), Ergebnisse der voll adjustierten linearen Regressionsmodelle	25
Tab. 10: Mediane TSH-Spiegel der 6-17 Jährigen KiGGS-Subpopulation in Abhängigkeit von der Jodversorgung (in Kategorien der Jodtagesausscheidung)	26
Tab. 11: Zusammenhänge der drei verschiedenen Joduriestatus-Parameter mit dem SD-Volumen in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (Assoziation 2), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle.....	28
Tab. 12: Zusammenhänge des SD-Volumens mit dem TSH-Level in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (Assoziation 3), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle.....	28
Tab. 13: Mögliche Mediatorwirkung des SD-Volumens auf den Zusammenhang zwischen Jodstatus und TSH-Level in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101), Ergebnisse des linearen Regressionsmodells	30

-
- Tab. 14:** Zusammenhänge des Jodversorgungsstatus (ermittelt anhand der geschätzten Jodtagesausscheidung) mit den SD-Hormonspiegeln in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle31
- Tab. 15:** Anzahl der 12-17 jährigen Mädchen der KiGGS Studie (prozentual¹) mit erhöhten TPO-AK in Kategorien der Jodtagesausscheidung, des TSH und des SD-Volumens [Mediane der jeweiligen Kategorie] (n=1346).....31

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Balkenplan zum Arbeitsprogramm „Veränderung der Serum TSH-Spiegel in Abhängigkeit von Jodversorgung und Schilddrüsenvolumen – eine vertiefte Auswertung der KiGGS Studie“.....	7
Abb. 2: Vergleich der TSH Referenzwerte, abgeleitet aus einer Population mit guter Jodversorgung (NHANES III 88-94, mediane Jodurie: 145 µg/L) und einer ehemaligen Jodmangelpopulation (SHIP-0 und -1 97-06, mediane Jodurie: 120 µg/L).....	9
Abb. 3: Schrittweise Anwendung der verschiedenen Ausschlusskriterien zur Zusammenstellung eines möglichst SD-gesunden, finalen Studienkollektivs aus dem Gesamtkollektiv der KiGGS Studie.....	12
Abb. 4: Vergleich der SD-Volumen Referenzperzentile von Gutekunst, 1993, mit denen der WHO aus 2001 [Zimmermann <i>et al.</i> 2001].....	14
Abb. 5: Mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarker-Jodstatus, Schilddrüsenvolumen, und TSH-Spiegel.....	17
Abb. 6: Mediane TSH-Serumspiegel (mit 25., 75. Perzentile) im Altersverlauf, stratifiziert nach Geschlecht (n=6101)	21
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der TSH-Serum Level in Abhängigkeit von der Jodversorgung (rote Kurven: niedrigere Jodtagesausscheidung (< 50. Perzentile des Kollektivs), blaue Kurven: höhere Jodausscheidung (> 50. Perzentile des Kollektivs)).....	23
Abb. 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Jodstatus (Urin), Schilddrüsenvolumen, und TSH-Spiegel bei SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101).....	39

1 Ziele und Aufgabenstellung des Projekts

1.1 Planung und Ablauf des Projekts

Gesamtziel des Vorhabens war es, einen vertieften Einblick in die komplexen physiologischen Zusammenhänge und Wechselwirkungen von Jodversorgungsstatus, Thyreoidea Stimulierendem Hormon (TSH)-Signal, Schilddrüsen(SD)-Volumen und SD-Hormonproduktion bei gesunden Kindern zu gewinnen. Grundlage für die Analysen waren die Daten der bundesweiten KiGGS Studie (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey) zum Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die 2003 bis 2006 vom Robert Koch Institut durchgeführt wurde.

Folgende **wissenschaftliche Arbeitsziele** wurden zu Projektbeginn formuliert:

- I. Schätzung der täglichen Jodzufuhr der Kinder und Jugendlichen aus den in Spontanurinproben gemessenen Jod-/Kreatinin-Ratios mittels standardisierter und etablierter Kalkulationsverfahren
- II. Analyse des wechselseitigen Zusammenhangs aller erhobenen SD-Status relevanten Parameter (SD-Hormonstatus, SD-Volumen, TSH-Level und Jodstatus). Folgende Hypothesen sollen untersucht werden:
 - a. Eine bessere Jodversorgung von Kindern und Jugendlichen geht physiologischerweise mit höheren TSH Spiegeln einher als bei Gleichaltrigen mit ungünstigerer Jodversorgung (jedoch noch ohne stark ausgeprägten Mangel; bei starkem Jodmangel erfolgt der allseits bekannte kompensatorische TSH-Anstieg)
 - b. Die höheren TSH-Spiegel bei günstigerer Jodurie sind insbesondere mit geringeren SD-Volumina assoziiert und somit bei gegebenen (keinesfalls verminderten) SD-Hormonspiegeln (fT_4 , fT_3) durch die Reduktion der SD-Größe erklärbar.
- III. Beurteilung der Auswirkungen einer günstigeren Jodversorgung bei Kindern und Jugendlichen auf das freie Thyroxin bzw. das fT_4 -/ fT_3 -Ratio

Jahr	2012			2013			
Monate	Oktober	November	Dezember	Januar	Februar	März	April
Meilensteine	1	Auf- /Vorbereitung der Daten					
	2		Basis- Assoziationen Jodstatus vs. TSH Spiegel				
	3		Untersuchung der Assoziationskette Jodstatus, SD-Volumen, TSH-Spiegel				
	4			Abschließende Datenanalyse: Analyse der wechselseitigen Beziehung von Jodversorgung, TSH- Spiegel, SD-Volumen und SD-Hormonstatus			
				Literatur Update		Abschlussbericht, wissenschaftliches Manuskript	

Abb. 1: Balkenplan zum Arbeitsprogramm „Veränderung der Serum TSH-Spiegel in Abhängigkeit von Jodversorgung und Schilddrüsenvolumen – eine vertiefte Auswertung der KiGGS Studie“

1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Jod ist als essentieller Bestandteil der SD-Hormone ein Spurenelement, das eine entscheidende Rolle für die Regulation von Wachstum, Entwicklung und Stoffwechsel des menschlichen Körpers spielt. Der natürliche Jodgehalt der hierzulande üblicherweise verzehrten Lebensmittel ist niedrig, was die Ursache für einen deutlichen Jodmangel sogar noch bis zum Anfang der 90er Jahre in Deutschland war. Zur Sicherstellung einer adäquaten Jodversorgung der Bevölkerung hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten der Einsatz von jodiertem Speisesalz insbesondere in Nahrungsmittelindustrie und -gewerbe als sehr effektive Prophylaxemaßnahme erwiesen. Parallel zur deutlichen Verbesserung der Jodversorgung verschärft sich jedoch auch die Diskussion um mögliche negative Folgen einer erhöhten Jodzufuhr für die SD-Gesundheit, wie Hypo- oder Hyperthyreose und Autoimmunerkrankungen [Speeckaert *et al.* 2011].

Das Hauptdiagnosekriterium für Hypo- oder Hyperthyreose ist die Messung des Thyreotropin-Serumspiegels (TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon), was auch in den 2012 aktualisierten Leitlinien der American Thyroid Association wieder bestätigt wurde [Garber *et al.* 2012]. TSH, gebildet in der Hypophyse, reguliert die Jodaufnahme in die Schilddrüse, sowie die Thyreoglobulin- und SD-Hormonsynthese (bzw. -sekretion). Durch einen negativen Feed-back-Mechanismus regulieren die SD-Hormone T₃ und T₄ die hypophysären TSH-Level [Reed *et al.* 1995]. Anstiege des TSH über einen definierten Cutoff sind somit ein Hinweis auf eine eventuell vorliegende Hypothyreose, d.h. unzureichende T₃ und T₄ Spiegel. TSH-Spiegel unterhalb eines festgelegten Cutoffs deuten auf eine Hyperthyreose hin.

In verschiedenen Studien fand sich bei einer höheren Jodzufuhr (beurteilt anhand der Jodausscheidung im Urin) eine Verschiebung der TSH-Spiegel hin zu höheren Leveln und hieraus wurde - bei gegebenem starren Cutoff – eine Zunahme der Prävalenz subklinischer Hypothyreose abgeleitet [Teng *et al.* 2006, Vejbjerg *et al.* 2009] (Tabelle 1).

Tab. 1: Median (10., 90. Perzentile) des Serum TSH vor und nach der Einführung einer freiwilligen Jodsalzprophylaxe in zwei unterschiedlichen Regionen Dänemarks mit vor der Jodierung milder und moderater Joddefizienz (aus: [Vejbjerg *et al.* 2009]).

		N	TSH	P-value
Mild	Before	2320	1.33 (0.60–2.73)	< 0.001
	After	1685	1.56 (0.75–3.09)	
Moderate	Before	2101	1.28 (0.56–2.58)	< 0.001
	After	1693	1.47 (0.70–2.90)	

Probanden mit SD-Behandlung wurden ausgeschlossen (n=420)

Diese Ergebnisse gehen einher mit der Beobachtung, dass die mittleren TSH-Level in Populationen mit ausreichender Jodversorgung häufig höher liegen, als in solchen Populationen, die einem milden Jodmangel ausgesetzt sind [Fenzi *et al.* 1985, Gutekunst *et al.* 1986, Hollowell *et al.* 2002, Jensen *et al.* 2004, Völzke *et al.* 2010]. So zeigte sich zum Beispiel in der SHIP Studie, die in einer Region mit ehemaligem Jodmangel durchgeführt wurde, eine longitudinale niedrigere TSH-Konzentration (hier zurückliegende Daten mit schlechterer Jodversorgung eingeschlossen), als im aktuellen Querschnitt mit verbesserter Jodversorgung. Noch deutlich höher lag der durchschnittliche TSH Spiegel bei ausgeprägt guter Jodversorgung (NHANES, **Abb. 2**, [Völzke *et al.* 2010]).

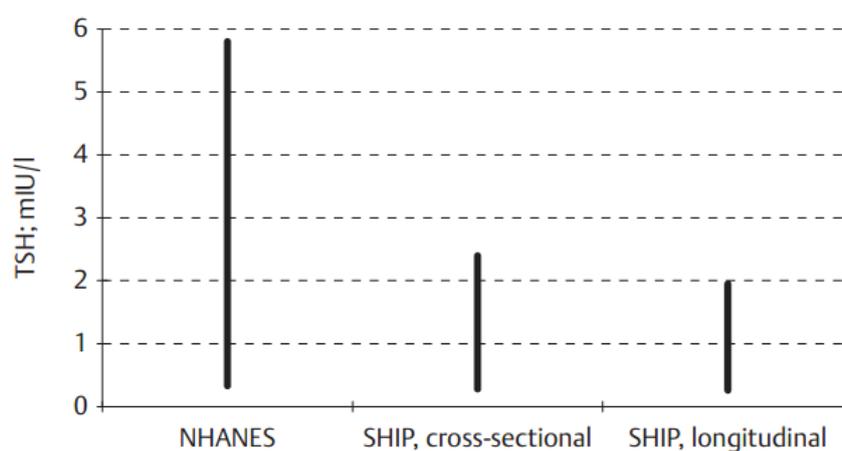


Abb. 2: Vergleich der TSH Referenzwerte, abgeleitet aus einer Population mit guter Jodversorgung (NHANES III 88-94, mediane Jodurie: 145 µg/L) und einer ehemaligen Jodmangelpopulation (SHIP-0 und -1 97-06, mediane Jodurie: 120 µg/L)

Es stellt sich nun die Frage, ob dieses Phänomen gesteigerter TSH-Level bei verbesserter Jodzufuhr auf eine forcierte SD-Autoimmunität zurückzuführen ist (wie von einigen Autoren postuliert [Laurberg *et al.* 2010, Teng *et al.* 2006] und als möglicherweise pathophysiologisch relevant interpretiert werden sollte) oder ob es sich hierbei nicht lediglich um ein physiologisches Adaptationsphänomen handelt.

Bereits ein milder Jodmangel führt zu Vermehrung von SD-Gewebe [Rasmussen *et al.* 2002]. Umgekehrt geht eine Steigerung der Jodzufuhr mit einer Verringerung des SD-Volumens und Apoptose von folliculären Zellstrukturen [Vitale *et al.* 2000] einher. Daraus lässt sich ableiten, dass bei höherer Jodzufuhr und parallel verminderter Zell- bzw. Follikelzahl, pro Follikel (mit der nun für jede folliculäre Struktur gesteigerten SD-Hormonsekretion) ein höheres TSH-Signal nötig ist, um letztlich einen gegebenen Hormonoutput zu gewährleisten. Eine Steigerung der Jodzufuhr würde somit aufgrund einer Art „Down-Regulation“ von aktivem SD-Gewebe [Laurberg *et al.* 2010] physiologisch-adaptiv zu gesteigerten TSH-Spiegeln führen müssen. Umgekehrt ist bei einem moderaten Jodmangel mit gesteigerter Follikelzahl nur ein niedrigerer TSH-Stimulus nötig, um die

absolute (aber pro Follikel reduzierte) SD-Hormonproduktion aufrechtzuerhalten. Erst dann, wenn die Kompensationsmechanismen der Schilddrüse zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Hormonproduktion versagen (d.h. im manifesten Jodmangel), kommt es wiederum zu einem deutlichen Anstieg des TSH [Zimmermann 2004].

Sollte sich dieses Konzept physiologisch gesteigerter TSH-Level bei höherer Jodzufuhr bestätigen, so wäre die Interpretation der eingangs vorgestellten Studienergebnisse (höhere Hypothyreose-Prävalenz bei gesteigerter Jodzufuhr) als Scheinphänomen identifiziert. Ein dynamisch an die jeweilige Jodversorgung angepasster Cutoff wäre das korrekte Bezugssystem, das die biologisch bedingte TSH-Zunahme (Abnahme) bei verbesserter (verschlechterter) Jodzufuhr berücksichtigt und folgenreiche Fehldeutungen zunehmender Hypothyreosen bei günstigerer Jodversorgung vermeiden helfen würde. Starre TSH-Cutoffs hingegen führten insbesondere bei SD-Gesunden mit guter Jodversorgung zu einer rascheren Überschreitung der in diesem Fall inkorrekt fixen Grenzwerte.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Datengrundlage war die bundesweite repräsentative KiGGS Studie (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey) zum Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die 2003 bis 2006 vom Robert Koch Institut durchgeführt wurde. Insgesamt haben 17641 Kinder und Jugendliche aus 167 für die Bundesrepublik repräsentativen Städten und Gemeinden teilgenommen. Detaillierte Informationen zu Design und Durchführung der KiGGS Studie sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben [Kurth *et al.* 2008, Thierfelder *et al.* 2007].

Für das vorliegende Projekt waren von den in KiGGS erhobenen Parametern insbesondere die Folgenden von Relevanz:

- Jod- und Kreatininausscheidung im Spontanurin
- Blutserum-Level von TSH, fT3, fT4
- sonographisch bestimmtes SD-Volumen

Nur diejenigen Kinder, für die all diese Hauptparameter verfügbar waren, wurden für das Studienkollektiv der vorliegenden Analyse berücksichtigt (n=9176). Um die physiologischen Zusammenhänge zwischen Jodstatus und TSH-Serumlevel untersuchen zu können, war ein möglichst „**SD-gesundes**“ **Kollektiv** Voraussetzung. Die schrittweise, rigorose Anwendung der verschiedenen diesbezüglichen Ausschlusskriterien ist in **Abb. 3** dargestellt. Letztendlich resultierte ein Subkollektiv der KiGGS Studie von 6101 Kindern, das für die im Anschluss beschriebenen Analysen eingesetzt wurde.

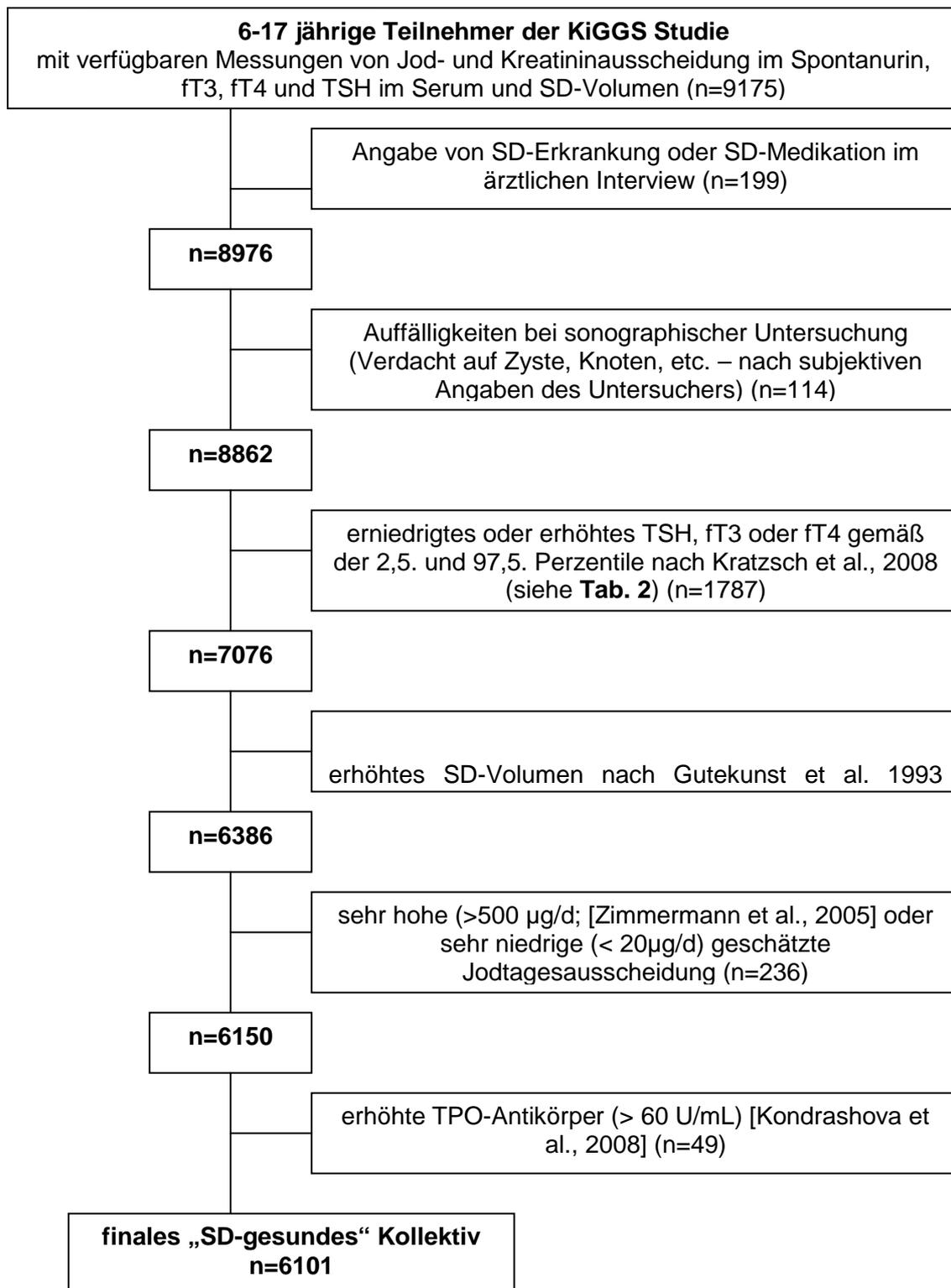


Abb. 3: Schrittweise Anwendung der verschiedenen Ausschlusskriterien zur Zusammenstellung eines möglichst SD-gesunden, finalen Studienkollektivs aus dem Gesamtkollektiv der KiGGS Studie

Tab. 2: Referenzintervalle (2,5. – 97,5. Perzentile) für TSH, fT3 und fT4 nach [Kratzsch *et al.* 2008]

Altersgruppe	TSH ($\mu\text{U/mL}$)	fT3 (pmol/L)	fT4 (pmol/L)
6-8 Jahre	0,79 – 5,35	4,49 – 8,09	13,7 – 21,7
9-11 Jahre	0,64 – 5,61	5,30 – 8,80	13,3 – 21,6
12-15 Jahre	0,51 – 4,44	4,42 – 7,70	12,0 – 22,0
16-20 Jahre	0,36 – 3,83	3,68 – 7,65	12,2 – 23,5

Tab. 3: Altersbezogene obere Grenzwerte für SD-Volumina (mL) gesunder Kinder gemäß der 97. Perzentile eines Studienkollektivs von Kindern mit ausreichender Jodzufuhr ($\geq 150 \mu\text{g}$ Jod/g Kreatinin oder $\geq 100 \mu\text{g/L}$ Jod im Urin) [Gutekunst *et al.* 1993]

Alter	SD-Volumen (mL)
	- 97. Perzentile
6	3,5
7	4,0
8	4,5
9	5,0
10	6,0
11	7,0
12	8,0
13	9,0
14	10,5
15	12,0
16	14,0
17	16,0

Auch wenn diese Referenzwerte für SD-Volumina [Gutekunst und Martin-Teichert 1993] inzwischen schon vor mehr als 20 Jahren erhoben wurden, stimmen sie sehr gut mit den Referenzwerten überein, die von der WHO im Jahre 2001 für europäische Kinder (6-12 Jahre) herausgegeben worden sind [Zimmermann *et al.* 2001] (siehe **Abb. 4**). Die derzeit aktuellsten Referenzwerte für SD-Volumina von Schulkindern der WHO aus dem Jahr 2004 [Zimmermann *et al.* 2004] sind deutlich konservativer, da in diese Referenzwerte auch die Daten von Populationen mit seit langer Zeit sehr guter Jodversorgung (Schweiz, US, Japan) eingeflossen sind. Da der Einsatz dieser deutlich niedrigeren Referenzwerte für die Beurteilung von SD-Volumina europäischer Kinder mit schlechterer Jodzufuhr möglicherweise kritisch zu beurteilen ist, wurde für diese Auswertung entschieden, die Referenzwerte von Gutekunst (1993) anzuwenden.

Alter	EAR	Aus dem EAR abgeleitete „Ziel- Jodurie“ ¹
4-8 Jahre	65 µg/d	55 µg/d
9-13 Jahre	73 µg/d	62 µg/d
14-18 Jahre	95 µg/d	81 µg/d

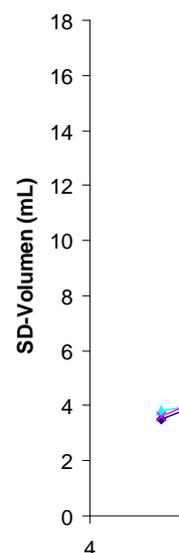


Abb. 4: Vergleich der SD-Volumen Referenzperzentile von Gutekunst, 1993, mit denen der WHO aus 2001 [Zimmermann *et al.* 2001]

Jodstatus Bewertung

Die mediane Jodkonzentration (µg/L) ist der in epidemiologischen Studien am häufigsten eingesetzte Parameter zur Bewertung des Jodversorgungsstatus einer Population. Eine mediane Jodurie von 100 µg/L ist nach Aussage der WHO ein Indikator einer ausreichenden Jodversorgung [World Health Organisation 2007]. Für das inzwischen nur noch selten verwendete Jod-/Kreatinin-Konzentrationsratio wurde ebenfalls ein Grenzwert von 100 µg/g angegeben [Dunn 1974].

Zur Beurteilung der aus den Spontanurinen geschätzten Jodtagesausscheidung (siehe Abschnitt 2.6) und zur Berechnung des Anteils der Kinder, deren Jodurie eine unzureichende Jodzufuhr andeutet, kann der geschätzte mittlere Bedarf (EAR, estimated average requirement) herangezogen werden [Johner *et al.* 2012]. Nach Berücksichtigung von ca. 15 % nicht-renalen Jodverlusten (d.h. Verluste über Schweiß und Faeces), ergibt sich z.B. aus dem EAR von 65 µg/d für 4-8 Jährige [Food and Nutrition Board *et al.* 2001] eine wünschenswerte Jodurie von 55 µg/d (**Tab. 4**).

Tab. 4: Geschätzter mittlerer Jodbedarf (EAR, estimated average requirement) und daraus abgeleitete wünschenswerte „Ziel-Jodurie“

¹Die Ziel-Jodurie wurde unter der Annahme von 15 % nicht-renalen Jodverlusten aus dem EAR berechnet.

2.2 Urindaten

Ab dem Alter von einem Jahr wurden von den Teilnehmern Spontanurinproben gesammelt. Die Messung der **Jodausscheidung** im Spontanurin erfolgte im Speziallabor des RKI. Zum Einsatz kam die von der WHO empfohlene Methode nach dem Prinzip der Sandell-Kolthoff-Reaktion [Sandell *et al.* 1937] nach Vorbehandlung mit Ammoniumperoxidsulfat auf dem Analyser Cobas Mira plus (Roche). Das Verfahren wurde an der Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) und einer konventionellen manuellen Sandell-Kolthoff-Photometrie validiert. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten betragen jeweils 0,97 ($p < 0,01$), was einer sehr guten Übereinstimmung entspricht.

Um für unterschiedliche Urinkonzentrationen kontrollieren zu können, wurde in der Urinprobe, in der später auch die Jodkonzentration gemessen wurde, die **Kreatinin-konzentration** bestimmt. Diese Messung erfolgte im Akutlabor des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) nach der Jaffé-Methode ohne Enteiweißung auf dem Hitachi 917-Analyzer (Roche).

2.3 Sonographische Untersuchung

Zur Beurteilung der **Schilddrüsengröße** wurde bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren das Schilddrüsenvolumen mittels Sonografie bestimmt. Es wurden jeweils Breite, Tiefe und Länge der beiden Schilddrüsenlappen mit einem 7,5-MHz-Linearschallkopf in zwei Ebenen (parasagittaler und transverser Schnitt) dargestellt und das Volumen der einzelnen Schilddrüsenlappen dann unter Verwendung der Methode von Brunn [Brunn *et al.* 1981] nach der Formel Tiefe x Breite x Länge x 0,479 (Korrekturfaktor) berechnet. Im Messblatt waren vom sonografierenden Arzt das Volumen des rechten und des linken Schilddrüsenlappens sowie das Gesamtvolumen zu dokumentieren. Das Ergebnis wurde dem Probanden bzw. den Eltern im Anschluss an die Untersuchung mitgeteilt und ggf. eine Vorstellung beim Hausarzt oder Kinderarzt angeraten. Zur Vermeidung größerer Messfehler wurden alle Untersucher zur Festlegung der Messpunkte in den jeweiligen parasagittalen und transversalen Ultraschallschnitten einheitlich geschult. Im Verlauf des Surveys fanden regelmäßige Zwischenauswertungen mit allen Untersuchern statt, um mögliche

systematische Fehlmessungen zu vermeiden. Außerdem erfolgte ein kontinuierlicher Datenabgleich, bei dem die einzelnen Untersucher hinsichtlich Mittelwertsunterschiede miteinander verglichen wurden.

2.4 Blutdaten

Die **Schilddrüsenhormone** fT3 (freies Trijodthyronin) und fT4 (freies Tetrajodthyronin) und TSH (Thyreostimulierendes Hormon), wurden bei allen 3- bis 17-Jährigen gemessen, sofern ausreichend Serum zur Verfügung stand. Die Analysen erfolgten im Akutlabor des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) mit den Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays auf dem ELECSYS 2010 Analyzer (Roche).

Über den Arbeitsplan hinausgehend, sind uns die Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK)-messungen zur Verfügung gestellt worden. Die Analysen erfolgten im Zentrallabor des RKI mit dem Thyroid Peroxidase ImmunoCAP (Phadia).

2.5 Anthropometrische Daten

Die Körperoberfläche wurde anhand der Größen- und Gewichtsmessungen wie folgt nach DuBois [Du Bois *et al.* 1916] berechnet: $\text{Gewicht (kg)}^{0,425} * \text{Größe (cm)}^{0,725} * 71,84 * 10^{-4}$

Der BMI (berechnet durch $\text{Gewicht (kg)} \div \text{Größe (m)}^2$) wurde mit einer Referenzpopulation deutscher Kinder verglichen [Kromeyer-Hauschild *et al.* 2001] und in fünf Kategorien eingeteilt: stark untergewichtig: <3. Perzentile; untergewichtig: 3.-10. Perzentile; normalgewichtig: 10. – 90. Perzentile; übergewichtig: 90.-97. Perzentile; adipös >97. Perzentile.

2.6 Statistische Analyse

Die Charakteristika des Studienkollektivs sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Mediane (25., 75. Perzentile) angegeben, wenn keine Normalverteilung vorlag.

Die tägliche Jodausscheidung wurde aus der in den Spontanurinen gemessenen Jod- und Kreatininkonzentration nach einem für Kinder etablierten und standardisierten Kalkulationsverfahren anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Kreatininausscheidungs-Referenzwerten geschätzt [Remer *et al.* 2002] (**Tab. 5**). Zur Beurteilung des Jodstatus der Kinder lagen somit insgesamt drei Parameter vor: Jodkonzentration ($\mu\text{g/L}$), Jod/Kreatinin-Ratios ($\mu\text{g/d}$) und geschätzte Jodtagesausscheidung ($\mu\text{g/d}$).

Tab. 5: 24-h Kreatininausscheidung (körpergewichtsbezogen) von gesunden Kindern und Jugendlichen, nach [Remer *et al.* 2002]

Altersgruppe	Kreatininausscheidung (mmol/kg/d)	
	Jungen	Mädchen

6-8 Jahre	0,172	0,160
9-13 Jahre	0,182	0,171
14-18 Jahre	0,201	0,182

Die postulierten Zusammenhänge zwischen Jodversorgungsstatus, TSH-Spiegel und Schilddrüsenvolumen (siehe Abschnitt 1.1, Arbeitsziele II a und b) wurden mittels drei verschiedener multivariabler linearer Regressionsmodelle untersucht (Assoziationen 1-3, **Abb. 5**).

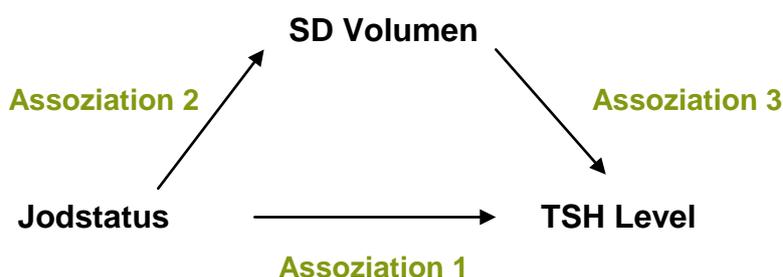


Abb. 5: Mögliche Zusammenhänge zwischen Biomarker-Jodstatus, Schilddrüsenvolumen, und TSH-Spiegel

In einem vierten separaten Modell wurde außerdem die mögliche Mediatorwirkung (d.h. die intervenierende Wirkung) des SD-Volumens für die Assoziation zwischen Biomarker-Jodstatus (Jodkonzentration, Jod/Kreatinin Ratio oder geschätzte Jodtagesausscheidung) und TSH-Level überprüft. Dazu wurden gleichzeitig Jodstatus und SD-Volumen als Prädiktor in die lineare Regression (mit dem Outcome TSH) eingeschlossen. Sollte sich das SD-Volumen als tatsächlicher Mediator der Beziehung zwischen Jodstatus und TSH herausstellen, so wäre zu erwarten, dass bei statistischer Kontrolle des SD-Volumens (Mediator) der Effekt des Jodstatus (Prädiktor) auf das TSH (abhängige Variable) geringer oder sogar nicht signifikant wird [Holmbeck 1997].

Folgende Covariablen wurden in allen Modellen als potentielle Störgrößen getestet: Rauchen (ja/nein; erhoben ab dem Alter von 11 Jahren), Winklerindex (Unter-/Mittel-/Oberschicht) [Winkler *et al.* 2009], BMI (in Kategorien, eingeteilt nach Perzentilen gemäß [Kromeyer-Hauschild *et al.* 2001]: stark untergewichtig (P<3), untergewichtig (P3-P10), normalgewichtig, übergewichtig (P90-97), adipös (P>97)), Übergewicht (> 90. Perzentile nach Kromeyer-Hauschild), Migrantenstatus (Migrant/Nicht-Migrant), geographische Lage (Nord/Mitte/Süd), Wohnregion (ländlich/klein-/mittel-/großstädtisch), Uhrzeit der Blutentnahme und zeitlicher Abstand der Blutentnahme zur letzten Mahlzeit.

Alle voll adjustierten Modelle wurden auf potentielle Alters- (6-11 J / 12-17 J) und Geschlechtsinteraktionen getestet und im Falle einer signifikanten Interaktion ($P < 0,1$) stratifiziert berechnet und präsentiert.

In allen Regressionsanalysen wurde die Clusterung der Probanden in den Samples Points (bedingt durch die Erhebung der KiGGS Daten in einer zweistufigen Klumpenstichprobe) und die daraus resultierende Korrelation der Probanden innerhalb eines Samples durch die Verwendung von survey Prozeduren berücksichtigt.

Aufgrund des deutlich reduzierten KiGGS-Gesamtkollektivs wurde auf den Einsatz von Gewichtungsfaktoren verzichtet. Ein Vergleich der Verteilung der Gewichtsvariablen zur Auswertung von Laborparametern (wKGSLab) zwischen dem Gesamt-Labor-Kollektiv der KiGGS Studie ($n=14387$) und dem hier untersuchten Subkollektiv ($n=6101$) zeigte allerdings keine Unterschiede. Da auch die Ergebnisse der gewichteten Analysen sich nicht von den ungewichteten unterscheiden (Sensitivitätsanalysen), ist davon auszugehen, dass es sich hier um eine proportionale Substichprobe handelt, die keine Verzerrungen der Schätzer (Mittelwerte, Mediane) erwarten lässt.

Um die Hypothese zu überprüfen, dass es sich bei den untersuchten Zusammenhängen tatsächlich um „physiologische“ Adaptationsmechanismen handelt und nicht um bereits beginnende Autoimmunprozesse in der Schilddrüse, wurde abschließend die Verteilung der TPO-AK positiven Kinder in Abhängigkeit von Jodversorgungsstatus, TSH-Spiegel und SD-Volumen untersucht. Hierzu wurden auch die Kinder wieder in das Kollektiv eingeschlossen, die erhöhte TPO-AK Titer aufwiesen (> 60 U/mL), ansonsten aber keinerlei Auffälligkeiten hinsichtlich der SD-Gesundheit (fT3, fT4, SD-Vol, etc.) zeigten. Somit erhöhte sich das untersuchte Subkollektiv der KiGGS Studie speziell für diese Fragestellung um 49 Kinder auf insgesamt 6150 Kinder (siehe Fließdiagramm, **Abb. 3**). Ob eine lineare Assoziation zwischen dem Auftreten positiver TPO-AK Titer und Jodurie, TSH oder SD-Volumen vorliegt, wurde anhand des Mantel Haenszel Chi² Test getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Im Folgenden sind die Charakteristika der Jodausscheidung, der Blutparameter sowie des SD-Volumens für Jungen und Mädchen in den verschiedenen Altersgruppen des untersuchten Subkollektivs des KiGGS Studie zusammengefasst (**Tab. 6**).

Tab. 6: Allgemeine Charakteristika der 6-17 Jährigen Subpopulation der KiGGS Studie (n=6101), stratifiziert nach Alter und Geschlecht¹

	Jungen		Mädchen	
	6-11 J	12-17 J	6-11 J	12-17 J
n (Beobachtungen)	1686	1672	1429	1314
Alter (Jahre)	9,1 (7,6; 10,6)	15,0 (13,4; 16,4)	8,8 (7,5; 10,2)	15,0 (13,5; 16,5)
Anthropometrische Daten				
Gewicht (kg)	30,8 (25,5; 37,4)	60,1 (49,6; 69,5)	29,5 ² (24,8; 35,5)	55,3 ² (49,1; 62,0)
Größe (cm)	136 (127; 144)	171 (161; 178)	134 ² (126; 143)	163 ² (158; 168)
BMI (kg/m ²)	16,5 (15,4; 18,4)	20,2 (18,4; 22,6)	16,3 ² (15,1; 18,1)	20,6 ² (18,7; 22,8)
Körperoberfläche (m ²)	1,08 (0,96; 1,23)	1,71 (1,51; 1,86)	1,05 ² (0,94; 1,20)	1,59 ² (1,49; 1,70)
Urindaten				
Jodkonzentration (µg/L)	132,6 (86,3; 184,0)	120,6 (78,7; 166,2)	119,3 ² (72,3; 167,5)	106,0 ² (67,2; 153,5)
Jod/Kreatinin Ratio (µg/g)	136,3 (93,1; 198,1)	84,1 (54,6; 119,2)	129,9 ² (89,9; 186,8)	83,6 (56,3; 121,8)
24h-Jodausscheidung (µg/d)	84,6 (57,4; 124,5)	106,5 (71,5; 154,6)	72,4 ² (48,8; 103,8)	93,8 ² (61,6; 135,3)
Blutdaten				
fT3 (pmol/L)	6,2 (5,8; 6,7)	6,1 (5,6; 6,6)	6,3 ² (5,9; 6,8)	5,4 ² (4,9; 6,0)
fT4 (pmol/L)	15,6 (14,7; 16,8)	15,2 (13,9; 16,7)	15,7 (14,8; 16,8)	14,9 ² (13,7; 16,2)
TSH (µU/mL)	2,3 (1,8; 3,1)	1,9 (1,4; 2,6)	2,3 (1,7; 3,0)	1,7 ² (1,3; 2,3)
TPO-AK [33,4 – 60 U/mL] ³	15 (1,1 %)	23 (1,5 %)	20 (1,7 %)	39 (3,1 %)
TPO-AK [> 60 U/mL] ³	1 (0,1 %)	11 (0,7 %)	5 (0,4 %)	32 (2,5 %)
Sonographie				
SD-Volumen (mL)	2,9 (2,3; 3,8)	6,8 (5,3; 8,7)	2,8 (2,2; 3,8)	6,5 ² (5,2; 7,9)

¹dargestellt sind Mediane (25., 75. Perzentile); alle Mittelwertvergleiche zwischen den Altersgruppen waren signifikant (P<0,0001, Wilcoxon Rangsummen Test)

²signifikant verschieden vom entsprechenden Median der Jungen der gleichen Altersgruppe

³n(%), eingeflossen sind hier auch Kinder mit TPO-AK > 60 U/mL, die für die eigentlichen Analysen (lineare Regressionsmodelle) ausgeschlossen wurden (n=6150)

Trotz des hier untersuchten deutlich reduzierten Subkollektivs der KiGGS Studie, zeigte der Vergleich der medianen Jodstatusparameter mit den in KiGGS Gefundenen eine gute Übereinstimmung (zum Vergleich, Jodkonzentration ($\mu\text{g/L}$) KiGGS Gesamt ($n=14134$ mit verfügbaren Jodmessungen [Thamm *et al.* 2007], Jungen, 7-10 J: $127 \mu\text{g/L}$, 11-13 J: $123 \mu\text{g/L}$, 14-17 J: $116 \mu\text{g/L}$; Mädchen 7-10 J: $116 \mu\text{g/L}$, 11-13 J: $104 \mu\text{g/L}$, 14-17 J: $103 \mu\text{g/L}$).

Beide Altersgruppen beider Geschlechter hatten - beurteilt anhand der Jodkonzentration ($\mu\text{g/L}$) - eine ausreichende Jodversorgung (mediane Jodkonzentration $> 100 \mu\text{g/L}$).

Für das Jod/Kreatinin-Ratio hingegen zeigte sich ein deutlicher Abfall mit steigendem Alter, die Altersgruppe der 12-17 Jährigen lag bereits unter dem Cut-Off für eine ausreichende Jodversorgung ($<100 \mu\text{g/g}$). Diese relativ großen Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind vermutlich in erster Linie auf den biologisch normalen Altersgang der Kreatininausscheidung bei Kindern und Jugendlichen mit zunehmender Kreatininausscheidung pro kg Körpergewicht im Wachstum zurückzuführen. Wie bereits im Abschlussbericht der KiGGS Studie angemerkt, ist eine abschließende Bewertung des Jod/Kreatinin Ratios ohne die adäquate Altersadjustierung der renalen Kreatininausscheidung nicht möglich. Diese bislang fehlende Altersadjustierung konnte nun im Rahmen dieses Projekts vorgenommen werden, indem in die Schätzung der täglichen Jodausscheidung validierte alters- und geschlechtsspezifische Kreatinin-Referenzwerte [Remer *et al.* 2002] eingeflossen sind.

Die geschätzte Jodtagesausscheidung unterschied sich deutlich von Jodkonzentration und Jod/Kreatinin-Ratio. Erst nach Berücksichtigung der Kreatinin-Referenzwerte zeigte sich der physiologischerweise (höherer Energiebedarf, höherer Grundumsatz) zu erwartende Anstieg der täglichen Jodausscheidung mit steigendem Alter. Die gemessen anhand des Jod/Kreatinin-Ratios scheinbar gute Jodversorgung der jüngeren Jungen und Mädchen resultierte somit offensichtlich nur aus der bei geringerem Alter sehr viel niedrigeren Kreatininausscheidung; die tatsächliche Jodversorgungssituation liegt in einem insgesamt weniger günstigen Bereich. Diese Ergebnisse bestätigen somit erneut, dass für die adäquate Beurteilung des Jod/Kreatinin-Ratios bei Kindern eine Korrektur mittels Kreatinin-Referenzwerten unerlässlich ist.

Werden die Schätzer der täglichen Jodausscheidung mit der aus dem „geschätzten mittleren Bedarf“ (EAR, estimated average requirements [Food and Nutrition Board und Institute of Medicine 2001]) ableitbaren Zieljodurie (siehe **Tab. 4**) verglichen, zeigt sich, dass für 26-27 % der Jungen (6-11 J und 12-17 J) und 35-36 % der Mädchen ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Zufuhr vorliegt. Dies weist deutlich auf eine nicht völlig zufriedenstellende Jodversorgungssituation hin und steht somit in einem gewissen Widerspruch zu der Einschätzung, die sich aus der medianen Jodkonzentration ableiten lässt.

Die SD-Hormone fT3 und fT4 und TSH und auch das SD-Volumen liegen, aufgrund der angewendeten Selektionskriterien für das vorliegende Subkollektiv „gezwungenermaßen“ in den jeweiligen Referenzbereichen. Die bekannten Veränderungen der SD-Hormonspiegel mit dem Alter [Kapelari *et al.* 2008] sind auch für das hier untersuchte Kollektiv zu beobachten und in **Abb. 6** für das TSH exemplarisch im Detail dargestellt.

Erhöhte TPO-AK Titer wurden nur in < 5 % der Kinder festgestellt, nennenswerte Prävalenzen zeigten sich lediglich in der Gruppe der älteren Mädchen (12-17 Jahre).

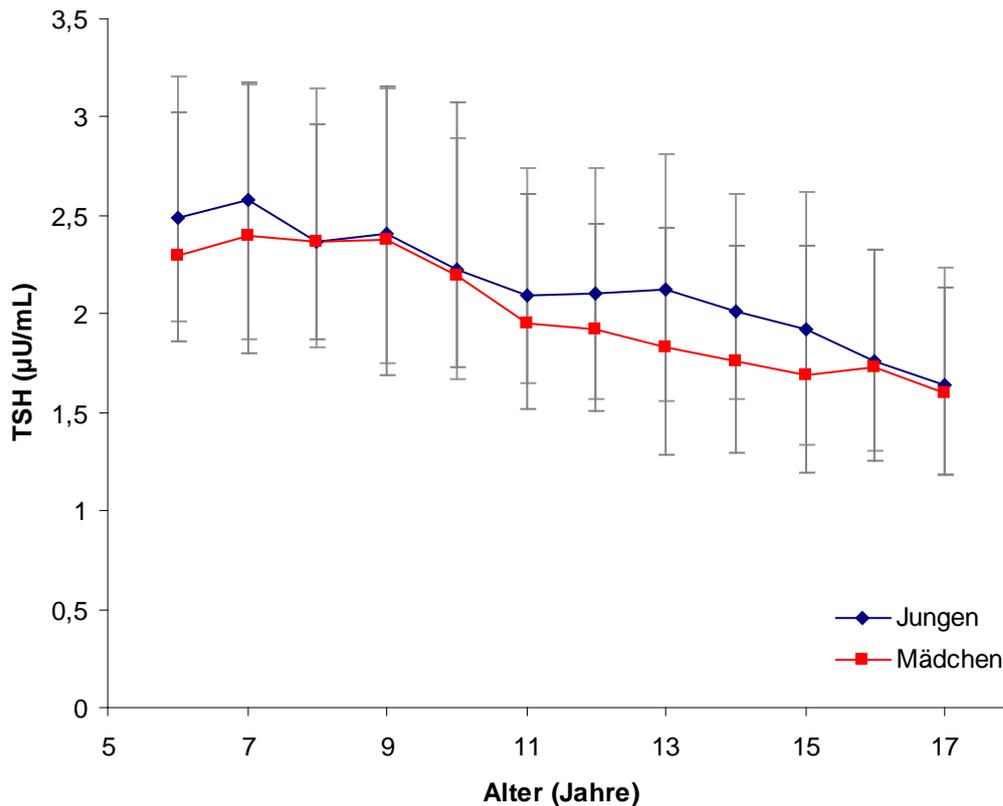


Abb. 6: Mediane TSH-Serumspiegel (mit 25., 75. Perzentile) im Altersverlauf, stratifiziert nach Geschlecht (n=6101)

Zusammenhang Jodstatus und TSH Spiegel

Anhand von Korrelationsanalysen wurde zunächst die Basisassoziation zwischen TSH und Jodstatus untersucht. Die Ergebnisse der entsprechend unadjustierten Korrelationen sind in **Tab. 7** zusammengefasst.

Tab. 7: Assoziationen der TSH-Serumspiegel mit verschiedenen Parametern des Jodversorgungsstatus (n=6101)

		Korrelation von TSH ($\mu\text{U/mL}$) und ...					
		Jodkonzentration ($\mu\text{g/L}$)		Jod/Krea Ratio ($\mu\text{g/g}$)		Jodtagesausscheidung ($\mu\text{g/d}$)	
		r	P	r	P	r	P
Jungen	6-11 J	-0,0006	0,9	0,09	0,0002	0,04	0,07
	12-17 J	0,006	0,8	0,09	0,0002	0,05	0,05
Mädchen	6-11 J	0,009	0,7	0,11	<0,0001	0,11	<0,0001
	12-17 J	-0,04	0,1	0,03	0,2	0,02	0,5

Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Für den Parameter Jodkonzentration konnte in keiner der Alters- und Geschlechtsgruppen eine signifikante Assoziation zum TSH gefunden werden, ganz im Gegensatz zu den Parametern Jod/Kreatinin Ratio und Jodtagesausscheidung, für die sich überwiegend eine signifikant positive (wenn auch i.d.R. schwache) Assoziation mit dem TSH-Serumspiegel zeigte.

In **Abb. 7** ist des Weiteren die Verteilung der TSH-Spiegel in Abhängigkeit von der Jodversorgung dargestellt. Hierzu wurde das Kollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt: niedrigere Jodversorgung (< 50. Perzentile der Jodtagesausscheidung ($\mu\text{g/d}$)), höhere Jodversorgung (\geq 50. Perzentile). Analog zu den Ergebnissen der Korrelationsanalysen ist in beiden Altersgruppen das Histogramm (die Kurve der Häufigkeitsverteilung) für die Kinder mit besserer Jodversorgung nach rechts, d.h. hin zu höheren TSH-Werten, verschoben. Im Mittel liegt der mediane TSH Spiegel um 0,2 $\mu\text{U/mL}$ höher ($P < 0,005$ für beide Altersgruppen).

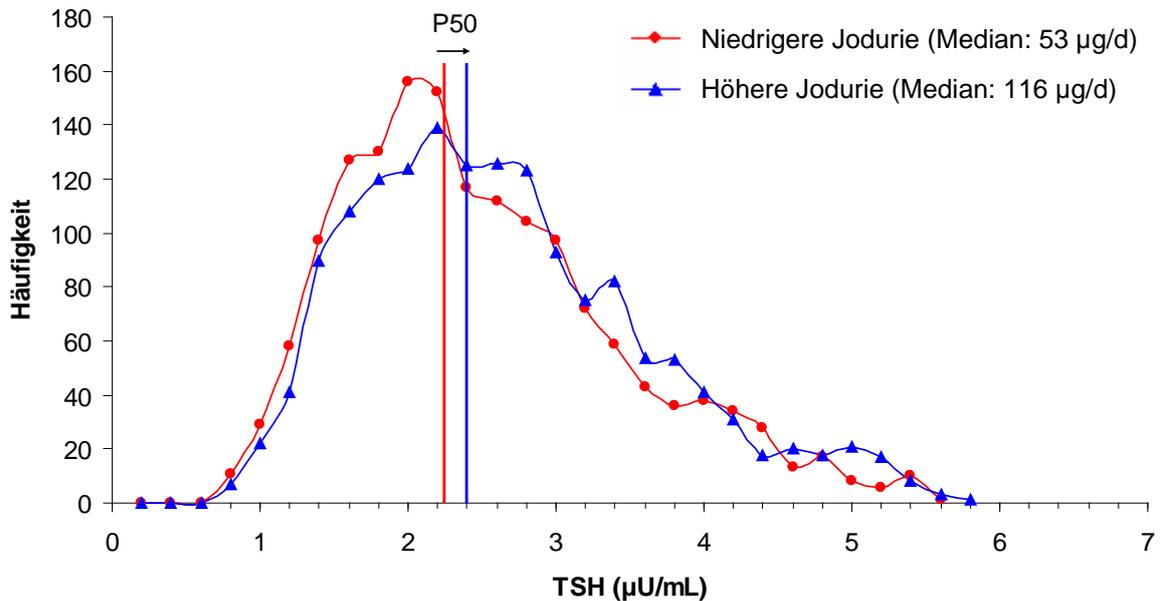
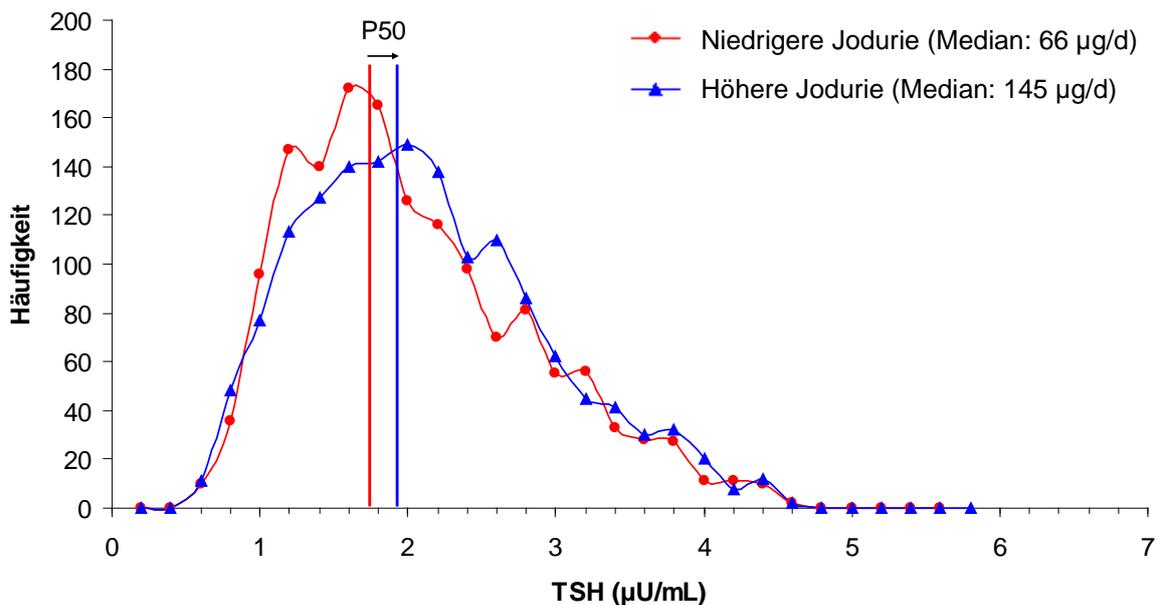
A 6-11 Jährige**B 12-17 Jährige**

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der TSH-Serum Level in Abhängigkeit von der Jodversorgung (rote Kurven: niedrigere Jodtagesausscheidung (< 50. Perzentile des Kollektivs), blaue Kurven: höhere Jodausscheidung (> 50. Perzentile des Kollektivs))

Diese bislang nur deskriptiven Assoziationsanalysen zwischen Joduristatus und TSH Spiegeln, die bereits einen ersten Hinweis lieferten, dass auch bei SD-gesunden Kindern höhere TSH Level bei besserer Jodversorgung zu beobachten sind, wurden durch die Berechnung linearer Regressionsmodelle erweitert, in denen für potentielle Störgrößen kontrolliert werden konnte. In **Tab. 8** sind zunächst die Ergebnisse der Basismodelle

(adjustiert für Geschlecht und Körperoberfläche) der drei verschiedenen Bewertungsparameter des biochemisch erfassten Jodstatus zusammengefasst.

Tab. 8: Zusammenhänge der drei verschiedenen Joduristatus-Parameter mit TSH-Serumspiegeln in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (**Assoziation 1**), Ergebnisse der linearen Basisregressionsmodelle¹

Hauptprädiktor der Modelle	Outcome: TSH (µU/mL)	
	β	P
Assoziation 1		
a) Jodkonzentration (µg/L)	0,00	0,9
b) Jod/Kreatinin Ratio (µg/g)	0,0008	<0,0001
c) Jodtagesausscheidung (µg/d) ²	0,001	<0,0001

¹alle drei Modelle wurden adjustiert für Geschlecht und Körperoberfläche

²geschätzt nach [Remer *et al.* 2002]

Auch nach der Adjustierung für Geschlecht und Körperoberfläche, die bekanntermaßen einen wichtigen Einfluss auf die TSH Spiegel haben können, zeigten sich signifikant höhere TSH Spiegel bei Kindern mit besserem Jodstatus. Allerdings war dies erneut nur für die beiden Joduristatus-Parameter, die die Kreatininausscheidung im Spontanurin mitberücksichtigen, zu beobachten.

Um eine abschließende Bewertung zu ermöglichen und mögliche Scheinassoziationen bedingt durch weitere, den TSH Spiegel beeinflussende Parameter auszuschließen, wurde das Basis-Regressionsmodell um all die Covariablen erweitert, die selbst einen signifikanten Zusammenhang zur Outcome Variable TSH zeigten, oder die Beziehung zwischen Haupt-Prädiktorvariable (d.h. Jodstatus) und Outcome (TSH) relevant beeinflussten (Veränderung $\beta > 10\%$) (für eine Auflistung aller getesteten Variablen – siehe 2.6, statistische Analysen).

In das finale, voll adjustierte Regressionsmodell wurden zusätzlich zu Geschlecht, Altersgruppe und Körperoberfläche folgende Variablen eingeschlossen:

- **BMI Kategorien nach Kromeyer-Hauschild:** bereits eine Reihe von Studien hat einen positiven Zusammenhang zwischen TSH und BMI gezeigt [De Pergola *et al.* 2007, Marras *et al.* 2010, Radhakishun *et al.* 2013]
- **Uhrzeit der Blutentnahme** – die TSH Serumspiegel unterliegen bekanntermaßen einem circadianen Rhythmus, mit den höchsten Spiegeln morgens und den niedrigsten nachmittags [Sviridonova *et al.* 2013]

- **Schilddrüsenhormone fT3 und fT4** – fT4 und TSH sind log-linear assoziiert, d.h., schon kleine Veränderungen im fT4 können zu deutlichen TSH-Verschiebungen führen [Spencer *et al.* 1990]

Für die Variablen Rauchstatus, soziale Schicht, Migrantenstatus, geographische Lage und Wohnregion wurde keine relevante Bedeutung für das TSH oder seine Assoziation zum Jodstatus gefunden.

Da sich keine Geschlechts- oder Altersgruppen-Interaktionen für den Zusammenhang zwischen Jodstatus und TSH zeigten, sind die Ergebnisse in **Tab. 9** für das Gesamtkollektiv (n=6101) dargestellt.

Tab. 9: Zusammenhänge der drei verschiedenen Jodurienstatus-Parameter mit TSH-Serumspiegeln bei 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (**Assoziation 1**), Ergebnisse der **voll adjustierten** linearen Regressionsmodelle¹

Hauptprädiktor der Modelle	Outcome: TSH (µU/mL)	
	β	P
Assoziation 1		
a) Jodkonzentration (µg/L)	-0,0002	0,12
b) Jod/Kreatinin Ratio (µg/g)	0,0005	0,002
c) Jodtagesausscheidung (µg/d) ²	0,0005	0,009

¹finale Regressionsmodelle, adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe (kategorisch), Körperoberfläche, BMI Kategorien nach Kromeyer-Hauschild, Ratio fT3/fT4, Uhrzeit der Blutentnahme

²geschätzt nach [Remer *et al.* 2002]

Die Ergebnisse der finalen, voll adjustierten Regressionsmodelle unterschieden sich kaum von denen des Basismodells. Wiederum waren die Schätzer Jod/Kreatinin Ratio und geschätzte Jodtagesausscheidung signifikant mit den TSH-Levels assoziiert, nicht aber die Jodkonzentration.

Die Interpretation der Effektschätzer (β-Werte) zeigte insgesamt einen nur schwachen Effekt des Jodstatus auf das TSH. Für die Jodtagesausscheidung bedeutet der β -Wert von 0,0005 zum Beispiel, dass eine um 100 µg höhere Jodtagesausscheidung mit einem um 0,05 µU/mL höheren TSH einhergeht.

Zusammenhang Jodstatus und TSH Spiegel bei Jodmangel oder Jodüberschuss

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen, die wir in einem bewusst selektierten Kollektiv SD-gesunder Kinder gefunden haben, sollte nun noch untersucht werden, wie sich die Assoziation zwischen Jodstatus und TSH Spiegeln bei Kindern mit vermutlichem Jodmangel gestaltet. Zu erwarten wären hier nach den klassischen Regulationsmechanismen höhere TSH-Spiegel zur Aufrechterhaltung der SD-Hormonproduktion trotz Joddefizienz. In **Tab. 10** sind die medianen TSH-Spiegel in Kategorien der Jodausscheidung dargestellt.

Tab. 10: Mediane TSH-Spiegel der 6-17 Jährigen KiGGS-Subpopulation in Abhängigkeit von der Jodversorgung (in Kategorien der Jodtagesausscheidung)¹

Jodkategorien				
6 - 11 Jahre	< 37 µg/d²	37 - <102 µg/d	≥ 102 µg/d³	P⁴
Jungen	2,30 (1,71; 2,93)	2,30 (1,74; 3,11)	2,42 (1,77; 3,24)	0,02
Mädchen	2,10 (1,67; 2,89)	2,28 (1,74; 3,02)	2,49 (1,79; 3,36)	0,01
12 - 17 Jahre	< 57 µg/d²	57 - <128 µg/d	≥ 128 µg/d³	P⁴
Jungen	1,78 (1,33; 2,57)	1,94 (1,43; 2,66)	2,04 (1,45; 2,70)	0,0009
Mädchen	1,82 (1,31; 2,51)	1,73 (1,27; 2,41)	1,88 (1,35; 2,47)	0,5

¹für diese Auswertung wurden nur die Kinder ausgeschlossen, die angaben, eine SD-Erkrankung zu haben oder SD-Medikamente einzunehmen (n=8862, siehe **Abb. 3**)

²abgeleitet aus beobachteter Jodurie von 60µg/d/1,73m² in mittelgradiger Jodmangelpopulation [Remer *et al.* 1998], und umgerechnet auf mittlere Körperoberfläche der jeweiligen Altersgruppe

³abgeleitet aus den Jodzufuhrempfehlungen [World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States 2004] abzüglich 15% nicht renaler Jodverluste

⁴P-Wert des linearen Regressionsmodells mit TSH als abhängiger Variable und Jodausscheidung (kategorisch) als alleinigem Prädiktor

Die Cutoffs der Jodausscheidungs-Kategorien wurden folgendermaßen gewählt:

- **Grenze zu moderatem Jodmangel (6-11 J: 37 µg/d; 12-17 J: 57 µg/d):** abgeleitet aus der Ende der 80er Jahre, vor Einführung der Jodmangel-Prophylaxeprogramme, beobachteten Jodurie in Deutschland (60 µg/d/1,73 m², [Remer *et al.* 1998]; bezogen auf die mittlere Körperoberfläche der hier untersuchten Altersgruppen)
- **Grenze einer Jodversorgung, die über die Zufuhrempfehlung hinausgeht (6-11 J: 102 µg/d; 12-17 J: 128 µg/d):** entsprechend der Jodzufuhrempfehlung von 120 µg/d (6-12 J) bzw. 150 µg/d (13-17 J) [World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States 2004] abzüglich 15 % nicht renaler Jodverluste

Es zeigte sich – entgegen der Erwartung - kein eindeutiger Anstieg des TSH in den Kategorien der niedrigen Jodausscheidung, die ja prinzipiell Hinweise auf Jodmangel liefern sollten. Nur für die älteren Mädchen (12-17 J) ließ sich ein Anstieg in der niedrigsten Jodausscheidungskategorie erkennen (U-shaped); für die jüngeren Jungen (6-11J) deutete sich ein Plateau des TSH Levels an.

Dass der erwartete kompensatorische TSH Anstieg bei niedrigerer Jodausscheidung nicht zu beobachten war, kann auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein: 1) In dem hier untersuchten Kollektiv gibt es sehr wahrscheinlich nur wenige Fälle eines tatsächlichen, manifesten Jodmangels, der einen klaren kompensatorischen TSH-Anstieg zur Folge hätte. Möglicherweise deutet sich dies bei den älteren Mädchen zumindest an. 2) Die individuelle und langfristige Jodzufuhr lässt sich nicht durch die Messung der Jodausscheidung in einem einzigen Spontanurin bestimmen [Rasmussen *et al.* 2002]. Zwar wurde durch den Bezug der Jodkonzentration auf die Kreatininausscheidung die individuelle Muskelmasse, Alter und Geschlecht berücksichtigt und hieraus die Jodtagesausscheidung geschätzt, allerdings scheint ein solcher Punktschätzer alleine in einer Querschnittsanalyse nicht ausreichend, um sowohl Jodstatusindividualität als auch den fließenden Übergang zwischen „TSH-Tiefpunkt“ und „TSH-Wiederanstieg“ bei entweder manifestem Jodmangel oder verbesserter Jodversorgung aufzuzeigen.

Untersuchung der Assoziationskette Jodstatus, SD-Volumen TSH Spiegel

Nachdem auch die volladjustierten Regressionsanalysen bei gesunden Kindern unsere Hypothese eines bestehenden positiven Zusammenhangs zwischen Jodstatus und TSH-Spiegel unterstützten, sollte anschließend untersucht werden, inwieweit das SD-Volumen einen möglichen Mediator für diese Beziehung darstellen könnte. Dazu wurde in weiteren Modellen die Assoziationskette Biomarker-Jodstatus → SD-Volumen (Assoziation 2, **Abb. 5**) und SD-Volumen → TSH-Spiegel (Assoziation 3) untersucht.

Zunächst wurde wiederum der Basiszusammenhang zwischen den verschiedenen Joduriestatus-Parametern und dem SD-Volumen untersucht. Im Basismodell zeigte sich für die Assoziation 2 eine signifikant negative, wenn auch nur schwache, Korrelation mit dem SD-Volumen, konsistent für alle drei Joduriestatus-Parameter (**Tab. 11**). Nach den Ergebnissen des linearen Regressionsmodells war eine um 100 µg/d höhere Jodausscheidung mit einem um 0,1 mL kleineren SD-Volumen assoziiert.

Im voll adjustierten Modell (Adjustierungen: analog zu Assoziation 1) allerdings verschwand dieser zunächst signifikante Zusammenhang für alle drei Jodstatusparameter ($P \geq 0,3$) (**Tab. 11**).

Der Test auf Geschlechts- und Altersgruppen-Interaktionen war für die Altersgruppen signifikant. Allerdings war auch nach entsprechender Stratifizierung der Modelle für keinen der Jodurienstatus-Parameter eine signifikante Assoziation zum SD-Volumen zu beobachten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit, sind in **Tab. 11** nur die Ergebnisse des Gesamtkollektivs dargestellt.

Tab. 11: Zusammenhänge der drei verschiedenen Jodurienstatus-Parameter mit dem SD-Volumen in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (**Assoziation 2**), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle¹

Hauptprädiktor der Modelle	Outcome: SD-Volumen (mL)	
	β	P
Assoziation 2		
a) Jodkonzentration ($\mu\text{g/L}$)		
Basismodell	-0,0007	0,02
Voll adjustiertes Modell	-0,0003	0,3
b) Jod/Kreatinin Ratio ($\mu\text{g/g}$)		
Basismodell	-0,0004	0,049
Voll adjustiertes Modell	-0,00009	0,7
c) Jodtagesausscheidung ($\mu\text{g/d}$)		
Basismodell	-0,001	0,01
Voll adjustiertes Modell	-0,0001	0,7

¹Basismodell, adjustiert für: Geschlecht und Körperoberfläche. Voll adjustiertes Modell adjustiert für: Geschlecht, Altersgruppe (kategorisch), Körperoberfläche, BMI Kategorien nach Kromeyer-Hauschild, Ratio FT3/FT4

Die untersuchte Assoziation zwischen SD-Volumen und TSH-Spiegel – als zweites Glied der Assoziationskette erwies sich nicht nur im Basismodell als deutlich stärker und signifikant, sondern auch im voll adjustierten Modell. Aufgrund von signifikanten Altersgruppen-Interaktionen sind die Ergebnisse für die Altersgruppe der 6-11 Jährigen und 12-17 Jährigen getrennt dargestellt (**Tab. 12**).

Bei den 6-11 Jährigen war ein um 5 mL niedrigeres SD-Volumen (eine Volumenreduktion, wie sie Mitte der 90er Jahre bei Kindern nach der Einführung der Jodsalzprophylaxe beobachtet wurde) mit einem um 0,4 $\mu\text{U/mL}$ höheren TSH assoziiert. Bei den 12-17 Jährigen war die Effektstärke ein wenig geringer, hier lässt sich ein TSH Anstieg von 0,25 $\mu\text{U/mL}$ ableiten, bei einer SD-Volumenreduktion von 5 mL.

Tab. 12: Zusammenhänge des SD-Volumens mit dem TSH-Level in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101) (**Assoziation 3**), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle¹

Outcome: TSH ($\mu\text{U/mL}$)		
	β	P
Assoziation 3		
6-11 Jährige		
SD-Volumen (mL)		
Basismodell	-0,10	<0,0001
Voll adjustiertes Modell	-0,08	0,0002
12-17 Jährige		
SD-Volumen (mL)		
Basismodell	-0,06	<0,0001
Voll adjustiertes Modell	-0,05	<0,0001

¹Basismodell, adjustiert für: Geschlecht und Körperoberfläche. Voll adjustiertes Modell, adjustiert für: Geschlecht, Altersgruppe (kategorisch), Körperoberfläche, BMI Kategorien nach Kromeyer-Hauschild, Ratio fT3/fT4, Uhrzeit der Blutentnahme

Somit bestätigte sich von der postulierten Assoziationskette nur der Zusammenhang zwischen SD-Volumen und TSH, nicht aber der „initiale“ Zusammenhang zwischen Jodurie (gemessen im Spontanurin) und SD-Volumen. Hier zeigt sich erneut das bereits angesprochene Problem, dass aus einer einmaligen Spontanurinsammlung nicht mit ausreichender Validität auf den **individuellen** Jodstatus geschlossen werden kann und somit auch die zu erwartende Assoziation zwischen dem entsprechend erfassten Joduriestatus und physiologischen Parametern nur schwach und ggf. nicht signifikant ist. Das SD-Volumen, das sich erst nach mehreren Monaten an die Jodversorgung anpasst, ist ein stabilerer und offenbar besser geeigneter Parameter zur Abschätzung der längerfristigen Jodversorgung.

Um die Rolle des SD-Volumens in der Assoziationskette Jodstatus – SD-Volumen – TSH Level abschließend bewerten zu können, wurden in einem vierten linearen Regressionsmodell SD-Volumen und Jodausscheidung gleichzeitig als Prädiktoren eingeschlossen (siehe Abschnitt Statistik) und deren Einfluss auf den TSH-Spiegel (als abhängige Variable) untersucht. Die Ergebnisse sind in **Tab. 13** dargestellt.

Im Falle eines klassischen Mediators, also einer Variable, die den Zusammenhang zwischen zwei anderen Variablen (in dieser Auswertung den Zusammenhang zwischen Biomarker Jodstatus und TSH) vollständig erklärt, wäre zu erwarten, dass im Regressionsmodell (voll adjustiert) eine gegebene Assoziation zwischen Joduriestatus und TSH aufgrund der Adjustierung für das SD-Volumen verschwindet. Dies war nicht der Fall. Im Gegenteil, bei wechselseitiger Adjustierung erwiesen sich sowohl das SD-Volumen als auch die

Jodausscheidung ($\mu\text{g/d}$) als signifikante Prädiktoren des TSH, mit kaum veränderter Effektstärke.

Tab. 13: Mögliche Mediatorwirkung des SD-Volumens auf den Zusammenhang zwischen Jodstatus und TSH-Level in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101), Ergebnisse des linearen Regressionsmodells¹

Prädiktoren	Outcome: TSH ($\mu\text{U/mL}$)	
	β	P
Jodausscheidung ($\mu\text{g/d}$)	0,0005	0,009
SD-Volumen (mL)	-0,05	<0,0001

¹ Modell adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe (kategorisch), Körperoberfläche, BMI Kategorien nach Kromeyer-Hauschild, Ratio fT3/fT4, Uhrzeit der Blutentnahme

Für die offenbar voneinander unabhängigen Effekte auf die TSH-Level der untersuchten SD-gesunden Kinder gibt es durchaus eine physiologische Erklärung. Die Ergebnisse des positiven Zusammenhangs zwischen Jodurie und TSH stehen im Einklang mit einer bereits in den 90ern gemachten Beobachtung einer experimentellen Studie an Erwachsenen, in der nach experimentell induzierter Joddepletion eine Verminderung der TSH Spiegel gemessen wurde [Brabant *et al.* 1992]. Die Autoren schlussfolgerten, dass die SD in einer frühen Anpassung an einen Jodmangel, eine höhere TSH Sensitivität aufweist. Im Umkehrschluss wäre somit auch bei kurzfristig besserer Jodversorgung – und niedrigerer TSH-Sensitivität – ein höheres TSH-Signal nötig, um den entsprechenden Hormon-Output aufrechtzuerhalten [Brabant *et al.* 1992, Studer, 1989 #51]. Ein langfristig durch eine höhere Jodzufuhr bedingtes kleineres SD-Volumen benötigt offenbar unabhängig von dem „direkten“ Jodzufuhreffekt auf die TSH Level zusätzlich ein höheres TSH-Signal, um mit der nunmehr reduzierten Zahl an Follikeln bzw. aktiven SD-Zellen, den Hormonoutput aufrechtzuerhalten.

Unabhängig von der postulierten Assoziationskette Biomarker Jodstatus – SD-Volumen – TSH-Spiegel sollte auch der Zusammenhang zwischen Jodversorgungsstatus (gemessen anhand der geschätzten Jodtagesausscheidung) und SD-Hormonstatus (fT3, fT4) untersucht werden. Hierzu wurden ebenfalls lineare Regressionsmodelle aufgebaut, adjustiert für die wichtigsten Einflussfaktoren und mit fT3, fT4 oder dem Ratio der beiden SD-Hormone als jeweils abhängige Variable. Die Ergebnisse sind in **Tab. 14** zusammengefasst.

Der signifikant negative Zusammenhang, der sich zwischen der Jodausscheidung und dem fT4 Spiegel zeigte, war unerwartet und nicht zu erklären. Biologisch plausibel ist der genau umgekehrte Zusammenhang (d.h. höhere fT4 Spiegel bei besserer Jodversorgung), wie er auch schon in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte [Brabant *et al.* 1992, Brodowski

et al. 2007, Horn *et al.* 1975]. Möglicherweise stellt hier die zeitlich nicht-standardisierte Blutentnahme und die damit einhergehenden möglichen postprandialen Effekte, wie erhöhte freie Fettsäurespiegel im Blut, die bekanntermaßen die fT4 Spiegel beeinflussen können [Midgley 2001], oder auch methodologisch bedingte Schwierigkeiten der fT4 Bestimmung [Stockigt 2001], so starke Störfaktoren dar, dass die tatsächliche Assoziation zwischen Jodstatus und fT4 überdeckt wird.

Für das SD-Hormon fT3 zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zum Jodstatus.

Tab. 14: Zusammenhänge des Jodversorgungsstatus (ermittelt anhand der geschätzten Jodtagesausscheidung) mit den SD-Hormonspiegeln in 6-17 jährigen, SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101), Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle¹

Prädiktor	β	P
Outcome: fT4 (pmol/L)		
Jodausscheidung ($\mu\text{g/d}$)	-0,002	<0,0001
Outcome: fT3 (pmol/L)		
Jodausscheidung ($\mu\text{g/d}$)	-0,0001	0,4
Outcome: fT3/fT4 Ratio		
Jodausscheidung ($\mu\text{g/d}$)	0,00004	0,004

¹alle Modelle adjustiert für Geschlecht, Körperoberfläche, Altersgruppen, BMI in Kategorien nach Kromeyer-Hauschild, Uhrzeit der Blutabnahme

Insgesamt bestätigen die Regressionsanalysen, dass im physiologischen Bereich, d.h. bei SD-Hormonspiegeln im Referenzbereich, nicht vergrößerte Schilddrüsen und keinen sonstigen Anzeichen einer krankhaften Veränderung der Schilddrüse, eine verbesserte Jodversorgung mit höheren TSH-Leveln einhergeht. Um weiterhin auszuschließen, dass es sich hierbei möglicherweise um einen ersten Hinweis auf eine beginnende Autoimmunreaktion der SD handeln könnte, wurden abschließend die Serumspiegel der TPO-AK tiefergehend betrachtet.

In **Tab. 15** ist der prozentuale Anteil von Kindern mit erhöhten TPO-AK in Kategorien der wichtigsten mit dem SD-Status assoziierten Parameter dargestellt (Jodausscheidung, TSH und SD-Volumen).

Tab. 15: Anzahl der 12-17 jährigen Mädchen der KiGGS Studie (prozentual¹) mit erhöhten TPO-AK in Kategorien der Jodtagesausscheidung, des TSH und des SD-Volumens [Mediane der jeweiligen Kategorie] (n=1346)²

Kategorien [Median] ³			
1	2	3	4

TSH	[1,23 µU/mL]	[1,84 µU/mL]	[2,41 µU/mL]	[3,34 µU/mL]	P
TPO-AK (U/mL)					
33,4 – 60,0	13 (4,1%)	6 (1,8%)	8 (2,6%)	12 (3,8%)	0,97
> 60,0	2 (0,6%)	13 (3,9%)	6 (1,9%)	11 (3,5%)	0,1
Jodausscheidung					
	[44 µg/d]	[74 µg/d]	[107 µg/d]	[174 µg/d]	P
TPO-AK (U/mL)					
33,4 – 60,0	8 (2,5%)	5 (1,6%)	12 (3,8%)	14 (4,4%)	0,07
> 60,0	6 (1,9%)	15 (4,7%)	3 (0,9%)	8 (2,5%)	0,6
SD-Volumen					
	[3,0 mL]	[4,1 mL]	[4,9 mL]	[6,1 mL]	P
TPO-AK (U/mL)					
33,4 – 60,0	6 (2,0%)	7 (2,2%)	9 (2,8%)	17 (5,2%)	0,02
> 60,0	2 (0,7%)	6 (1,9%)	10 (3,1%)	14 (4,2%)	0,003

¹prozentuale Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Kinder pro Kategorie

²dargestellt sind exemplarisch nur die Ergebnisse für 12-17 jährige Mädchen, da in dieser Gruppe am häufigsten positive TPO-AK Titer zu beobachten waren. Bei Jungen und 6-11 jährigen Mädchen lagen meist < 5 Fälle je Kategorie vor, was eine sinnvolle und statistisch gesicherte Auswertung nicht mehr zuließ

³Die Kategorien wurden für die Jodausscheidung und das TSH jeweils alters- und geschlechtsspezifisch gebildet (SDS), für das SD-Volumen anhand der entsprechenden körperoberflächen korrigierten Werte (die angegebenen Mediane pro Kategorie beziehen sich auf die Absolutwerte)

Welcher Cutoff von TPO Antikörpern bei Kindern als bereits erhöht angesehen werden sollte, ist unbekannt. Einige Untersucher gehen davon aus, dass bei Kindern bereits bei niedrigeren AK Titern ein erster Hinweis auf eine autoimmune Reaktion der Schilddrüse vorliegen könnte, daher haben wir neben dem vom Kithersteller angegebenen Cutoff von 60 U/mL auch die Häufigkeitsverteilung von TPO-AK Titern im niedrigeren Bereich (33,4-60 U/mL) betrachtet.

Aufgrund des im hier untersuchten Kollektiv nur seltenen Vorkommens von überhaupt erhöhten TPO-AK, wurden exemplarisch nur die Mädchen im Alter von 12-17 Jahren für diese Fragestellung herangezogen. Für Jungen und die jüngeren Mädchen (6-11 Jahre) lagen in nahezu allen Kategorien die Fallzahlen mit <5 in einem zu niedrigen Bereich.

Für das TSH, das sich aufgrund der Kollektivzusammenstellung ausschließlich im Referenzbereich bewegte, zeigte sich kein Zusammenhang zu erhöhten TPO-AK.

Bei der Betrachtung der Joduriekategorien, ergab sich für die leicht erhöhten TPO-AK (33,4-60 U/mL) ein Trend für eine erhöhte Prävalenz bei verbessertem Jodstatus, allerdings statistisch nicht signifikant. Für die „tatsächlich“ erhöhten AK zeigt sich eindeutig kein Zusammenhang.

Um diese Ergebnisse abzusichern, wurde auch die Verteilung der TPO-AK in Kategorien des SD-Volumens, als möglicherweise besser geeignetem Parameter zur Abschätzung der langfristigen Jodversorgung (wie bereits zuvor diskutiert) untersucht. Hier zeigte sich unerwarteterweise ein genau umgekehrtes Bild: Bei vergrößertem SD-Volumen (was eine schlechtere Jodversorgung anzeigt) fanden sich höhere AK Titer als bei niedrigerem SD-Volumen (also bei einer besseren Jodversorgung).

Insgesamt lag die Prävalenz erhöhter AK sehr niedrig bei < 5 % pro Kategorie.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die gesteigerten TSH Level bei besserer Jodversorgung keinen Hinweis auf eine bereits beginnende SD-Autoimmunität geben, und es sich bei den beobachteten Zusammenhängen tatsächlich um ein physiologisches bzw. biologisches Adaptations-Phänomen zu handeln scheint. Entsprechend den vorliegenden Daten der KiGGS Studie (12-17 jährige Mädchen) könnte eine längerfristig ungünstige Jodversorgung vielleicht sogar einen Risikofaktor für erhöhte TPO-AK darstellen.

3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Die in KiGGS gleichzeitig erfolgten Messungen des SD-Hormonstatus sowie des Jodversorgungsstatus (über die Bestimmung von Jodurie und SD-Volumen) in einer bundesweiten, repräsentativen Studie von Kindern und Jugendlichen ermöglichten es in einzigartiger Weise, die eingangs formulierten gesundheits- und verbraucherpolitisch relevanten Hypothesen zu überprüfen und mögliche zugrunde liegende Mechanismen erstmals für Kinder und Jugendliche aufzuzeigen.

Die zentrale Hypothese, dass bei Kindern und Jugendlichen ohne Anzeichen krankhafter Veränderungen der Schilddrüsen, d.h. bei SD-Hormonspiegeln und SD-Volumina im normalen Schwankungsbereich gesunder Populationen, eine verbesserte Jodversorgung de facto mit höheren TSH-Leveln einhergeht, konnte im vorliegenden Projekt bestätigt werden. Dies legt ein physiologisches oder biologisches Adaptationsphänomen nahe. Die durchaus gängige Praxis, gesteigerte TSH-Level bei verbesserter Jodversorgung in epidemiologischen Studien als wesentlichen oder sogar alleinigen Parameter zur Beurteilung des Hypothyreose-Risikos heranzuziehen erscheint somit nicht gerechtfertigt. Auch die Schlussfolgerungen einiger Autoren, dass eine verbesserte Jodversorgung mit einem gesteigerten Hypothyreose-Risiko einhergeht, abgeleitet aus der Prävalenz sogenannter „subklinischer“ Hypothyreosen (d.h. alleiniges Vorliegen erhöhter TSH-Level, bei SD-Hormonen im Referenzbereich) sind somit als Scheinphänomen identifiziert.

Ein dynamisch an die jeweilige Jodversorgung angepasster Cutoff wäre theoretisch ein korrekteres Bezugssystem, das die biologisch bedingte TSH-Zunahme (Abnahme) bei verbesserter (verschlechterter) Jodzufuhr berücksichtigt und folgenreiche Fehldeutungen zunehmender Hypothyreosen bei günstigerer Jodversorgung vermeiden helfen würde. Starre TSH-Cutoffs hingegen führen insbesondere bei SD-Gesunden mit guter Jodversorgung zu einer rascheren Überschreitung der in diesem Fall inkorrekt fixen Grenzwerte.

Auch vor dem Hintergrund der bis heute bestehenden Uneinigkeit in der Diskussion über die vorgeschlagenen Herabsetzung des oberen „normalen“ TSH Levels von 4,5 $\mu\text{U/mL}$ (American Thyroid Association [Garber *et al.* 2012]) auf 2,5 $\mu\text{U/mL}$ (National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Wartofsky *et al.* 2005]) [Laurberg *et al.* 2012], können die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen wichtigen Beitrag leisten. Da offensichtlich auch eine verbesserte Jodversorgung einer Population zu TSH Verschiebungen nach oben führen kann, die nicht mit einer gesteigerten Prävalenz von Hypothyreose gleichzusetzen sind [Teng *et al.* 2006, Vejbjerg *et al.* 2009], erscheint eine generelle Herabsetzung der Cutoffs als nicht sinnvoll oder zumindest ausgesprochen hinterfragenswert. Es gilt eine zu große Zahl an „Patienten“ zu vermeiden, die als hypothyreot eingestuft werden würden, obwohl sie eigentlich SD-gesund sind.

Schließlich lieferten die Ergebnisse des vorliegenden Projekts mit der gleichzeitigen Untersuchung des SD-Volumens einen möglichen physiologischen Erklärungsansatz für den entgegen der allgemein bekannten Lehrbuchmeinung beobachtbaren positiven Zusammenhang zwischen Jodstatus und TSH. Die zurückliegende preliminäre Basis-Auswertung der KiGGS Daten deutete bereits – zum damaligen Zeitpunkt ebenfalls unerwarteterweise – an, dass eine kleinere Schilddrüse mit höheren TSH-Leveln assoziiert sein kann. Diese Assoziation wurde in den vorliegenden Analysen auch für die explizit als SD-gesund selektierten Kinder des KiGGS Kollektivs bestätigt. Unter Heranziehung spezifischer experimenteller Studienergebnisse aus der Literatur ist zu schlussfolgern, dass kurzfristig bei verbesserter Jodversorgung die mit einer gesenkten TSH-Sensitivität von SD-Zellen [Brabant *et al.* 1992]; [Studer *et al.* 1989] und längerfristig – wie eingangs im vorliegenden Projekt postuliert – mit einer erniedrigten Follikelzahl einhergehen kann, ein höherer TSH-Stimulus nötig ist, um den gleichen SD-Hormonoutput sicherzustellen. Bei den erhöhten TSH-Spiegeln mit verbesserter Jodversorgung und kleineren SD handelt es sich somit sehr wahrscheinlich um ein rein physiologisches Anpassungsphänomen, das der Aufrechterhaltung des euthyreoten SD-Soll-Status dient.

Die Ergebnisse unserer Analyse der KiGGS Studie unterstützen somit die sowohl klinisch als auch verbraucherpolitisch relevante These, dass ein alleinig erhöhtes TSH, ohne zusätzliche Überprüfung der SD-Funktion (SD-Hormone, SD-Volumen und Struktur, Auto-AK) nicht als Hauptdiagnosekriterium zur Bestätigung einer Hypothyreose herangezogen werden darf. Die durch den bewussten Verzehr von Jod(salz)-angereicherten Lebensmitteln verbesserte Jodversorgung – die offenkundig mit höheren TSH-Spiegeln einhergeht - zeitigt keine negativen Auswirkungen auf die SD-Gesundheit. Im Gegenteil, die KiGGS Studie deutet erstmals an, dass Jugendliche mit schlechterer Jodversorgung und entsprechend größeren SD-Volumina unter Umständen ein erhöhtes Risiko für eine gesteigerte Autoantikörper Prävalenz haben könnten. Hier besteht jedoch für eine gesicherte Aussage unbedingt weiterer Forschungsbedarf. Mit diesen Erkenntnissen leistet das vorliegende Projekt einen nicht zu vernachlässigenden forschungsbasierten Beitrag zur Verbraucheraufklärung und -sicherheit sowie zur klinisch bedeutsamen SD-Gesundheit.

4 Zusammenfassung

In vielen Ländern haben Jodprophylaxemaßnahmen die Jodversorgung der Bevölkerung verbessert. In einigen Studien, in denen sich parallel dazu ein Anstieg des SD-stimulierenden Hormons TSH zeigte, wurde ein gesteigertes Hypothyreose-Risiko diskutiert. Mögliche zu Grunde liegende physiologische TSH-Adaptationsmechanismen wurden allerdings kaum in Betracht gezogen. Anhand der 2003 - 2006 in der bundesweiten KiGGS Studie bei 6-17 jährigen Kindern und Jugendlichen erhobenen Parameter zu Jod- und Schilddrüsen(SD)-Status wurden daher im vorliegenden Projekt die Zusammenhänge zwischen Jodversorgung (geschätzt aus Jod- und Kreatinin-Messungen im Spontanurin), TSH-Serumspiegeln und sonographisch bestimmten SD-Volumina analysiert. Um primär die physiologischen Gegebenheiten untersuchen zu können, wurden in die Analysen nur die Kinder eingeschlossen, für die keiner der verfügbaren Parameter (TSH, fT4, fT3, TPO-AK, SD-Volumen, Jodurie) einen Hinweis auf pathophysiologische Veränderungen des SD-Status lieferte (n=6101).

Ganz im Gegensatz zur allgemeinen Lehrmeinung bestätigten die KiGGS Daten den postulierten positiven Zusammenhang zwischen Jodversorgungsstatus und TSH bei SD-gesunden Kindern. Kinder mit besserem Jodversorgungsstatus (gemessen anhand der geschätzten Jodtageausscheidung) zeigten ein im Mittel um 0,2 µU/mL höheres TSH als Kinder mit niedrigerer Jodversorgung. Parallel dazu zeigten die Kinder mit kleineren SD-Volumina höhere TSH-Spiegel. Diese Beobachtung unterstützte die eingangs aufgestellte Hypothese, dass langfristig ein kleineres SD-Volumen ein höheres TSH-Signal benötigt um bei entsprechend reduzierter Zahl an Follikeln und aktiven SD-Zellen, den erforderlichen Gesamt-Hormonoutput aufrechtzuerhalten.

Ein negativer Zusammenhang zwischen Biomarker-Jodstatus (Spontanurin) und SD-Volumen zeigte sich allerdings für die beschriebene Subpopulation der KiGGS Studie nicht. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass das SD-Volumen die langfristige Jodversorgung, ein einzelner Spontanurin hingegen in erster Linie die kurzfristige aktuelle Jodversorgung widerspiegelt. [Rasmussen *et al.* 2002]. Insbesondere die Jodkonzentrationsmessung ist hier aufgrund der fehlenden Korrektur um die entsprechende Verdünnung des Spontanurins (abhängig vom aktuellen, individuellen Hydratationsstatus) kritisch zu beurteilen. Demgemäß fanden sich Zusammenhänge zwischen Jodstatus und TSH nur für die Parameter der Jodurie, die für die Kreatininausscheidung korrigiert worden waren. In Einklang hiermit steht des Weiteren die beobachtete Diskrepanz bei der Bewertung des Jodstatus der Kinder in Abhängigkeit von den beiden verwendeten Joduriestatus-Parametern. Wie stark der von der WHO empfohlene Jodstatus-Schätzer „Jodkonzentration“ tatsächlich durch z.B. den Hydratationsstatus beeinflusst werden kann, oder ob sich dies, wie von der WHO postuliert, im Mittel für eine Population eher ausgleicht, bleibt zu

untersuchen. Insgesamt stellt wahrscheinlich das SD-Volumen, das sich über mehrere Monate der jeweiligen Jodversorgung anpasst, den besser geeigneten **individuellen** Langzeitparameter zur Charakterisierung der Jodversorgung dar als die Spontanurinmessung.

Abgesichert wurden die Ergebnisse durch die gleichzeitige Untersuchung von SD-Autoantikörpern (TPO-AK). Da parallel zu den höheren TSH-Leveln keine Zunahme an erhöhten TPO-AK Titern zu beobachten war, lässt sich schließen, dass die gesteigerten TSH Level bei besserer Jodversorgung gerade nicht mit einer beginnenden SD-Autoimmunität in Zusammenhang stehen.

Insgesamt zeigt die KiGGS Studie somit erstmals für Kinder, dass ein kleineres SD-Volumen mit höheren TSH-Spiegeln einhergeht: der durch Jodzufuhrverbesserung induzierte Rückgang von SD-Zellzahl und -Zellgröße erfordert vermutlich physiologisch adaptiv ein erhöhtes TSH Signal (je aktiver Hormon-produzierender Zelle), um eine definierte SD-Hormonproduktion zu gewährleisten. Zwar waren die im vorliegenden Projekt beobachteten Zusammenhänge i.d.R. nur moderat ausgeprägt, allerdings bleibt zu bedenken, dass es sich hier „lediglich“ um eine Querschnittsanalyse handelte, in der eine Berücksichtigung zum Teil starker individueller Einflüsse auf die untersuchten Parameter nicht möglich war. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten dazu beitragen, die im Zusammenhang mit Jodprophylaxemaßnahmen wiederholt geäußerte Verunsicherung bezüglich gesteigerter TSH-Spiegel (als Hypothyreose-Risikomarker) auszuräumen.

5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen; ggf. mit Hinweisen auf weiterführende Fragestellungen

Die ursprünglich geplanten Ziele stimmen mit den tatsächlich erreichten Zielen überein. Die wissenschaftlichen und technischen Arbeitsziele wurden erreicht.

Wissenschaftliches Arbeitsziel 1 – Vorbereitende Datenaufbereitung

- Für die vorliegende Untersuchung standen aus der KiGGS Studie 9176 Kinder zur Verfügung, für die gleichzeitig Jod- und Kreatininmessungen im Spontanurin, TSH, fT3 und fT4 Messungen im Blutserum und das sonographisch bestimmte SD-Volumen vorlagen. Eingeschlossen in die Analysen wurden 6101 SD-gesunde Kinder, für die keiner der oben genannten Parameter auf pathophysiologische Veränderungen der Schilddrüse hinwies.
- Die mediane Jodtagesausscheidung, die aus den Jod-/Kreatininratios mittels standardisiertem und etabliertem Kalkulationsverfahren ermittelt wurde, lag für Jungen bei 95,6 µg/d, für Mädchen bei 81,2 µg/d. Aus dem Vergleich mit dem geschätzten mittleren Jod-Bedarf (EAR) ließ sich ableiten, dass für 26-27 % der Jungen (6-11 J und 12-17 J) und 35-36 % der Mädchen ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Zufuhr vorlag. Dies zeigt deutlich eine nicht völlig zufriedenstellende Jodversorgungssituation auf und steht somit in einem gewissen Widerspruch zu der Einschätzung, die sich aus der medianen Jodkonzentration ableiten ließ, die mit > 100 µg/L eine ausreichende Jodversorgung suggeriert.
- Das mediane TSH lag für 6-11 Jährige bei 2,32 µU/mL, für 12-17 Jährige bei 1,85 µU/mL und zeigte somit den zu erwartenden Altersabfall. Zwischen den Geschlechtern konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Wissenschaftliches Arbeitsziel 2 – Basis-Analyse der Assoziationen zwischen Jodstatus und TSH-Spiegel

- Weder in der Korrelations- noch in der Regressionsanalyse (adjustiert für Geschlecht und Körperoberfläche) konnte ein Zusammenhang zwischen der Jodkonzentration und TSH-Spiegeln gefunden werden.
- Im Gegensatz dazu zeigte sich für das Jod-/Kreatinin Ratio ebenso wie für die geschätzte Jodtagesausscheidung konsistent ein signifikant positiver Zusammenhang zum TSH.
- Im rein deskriptiven Vergleich, zeigten Kinder mit einer höheren mittleren Jodtagesausscheidung ein um durchschnittlich 0,2 µU/mL höheres TSH als Kinder mit einer niedrigeren Jodausscheidung (µg/d).

- Die zu erwartenden TSH-Anstiege bei Jodmangel konnten für das vorliegende Kollektiv nicht bzw. nur ansatzweise gezeigt werden, was als klares Indiz dafür zu werten ist, dass eine größere Fallzahl von Kindern mit schwerwiegendem Jodmangel in Deutschland im Erhebungszeitraum nicht vorlag.

Wissenschaftliches Arbeitsziel 3 – Untersuchung der Assoziationskette Jodstatus, SD-Volumen, TSH-Spiegel

- In den Basismodellen der linearen Regression (d.h. adjustiert für Geschlecht und Körperoberfläche) zeigte sich für alle drei Parameter des Jodstatus (Jodkonzentration, Jod/Kreatinin Ratio und geschätzte Jodtagesausscheidung – getestet in separaten Modellen) ein signifikant negativer Zusammenhang zum SD-Volumen.
- Auch für das zweite Glied der Assoziationskette – SD-Volumen vs. Outcome TSH-Spiegel – wurde im Basismodell ein signifikant negativer Zusammenhang gefunden.

Wissenschaftliches Arbeitsziel 4 – Abschließende Datenanalyse – Analyse der wechselseitigen Beziehung von Jodversorgung, TSH-Spiegel, SD-Volumen und SD-Hormonstatus

- Für die abschließende Datenanalyse wurden die Basismodelle zusätzlich für BMI, fT3/fT4 Ratio und den Zeitpunkt der Blutentnahme adjustiert um vergleichbare physiologische Bedingungen sicherzustellen
- In den finalen Regressionsmodellen bestätigte sich der positive Zusammenhang zwischen Jodstatus (gemessen anhand Jod/Kreatinin Ratio oder geschätzter Jodtagesausscheidung) und TSH. Der signifikant negative Zusammenhang zwischen Spontanurin-Jodausscheidung und SD-Volumen verschwand, während weiterhin ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen SD-Volumen und TSH gefunden wurde **Abb. 8**.



Abb. 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Jodstatus (Urin), Schilddrüsenvolumen, und TSH-Spiegel bei SD-gesunden Kindern der KiGGS Studie (n=6101)

- In einem weiteren Regressionsmodell, das gleichzeitig Jodstatus und SD-Volumen als Prädiktor des TSH einschloss, konnte die Hypothese, dass dem SD-Volumen eine Mediatorfunktion für den Zusammenhang zwischen Jodstatus und TSH zukommt,

zwar nicht bestätigt werden, jedoch zeigten Jodstatus und SD-Volumen– unabhängig voneinander – jeweils einen eigenständigen, signifikanten sich ergänzenden Effekt auf den TSH-Serumspiegel.

- Die Analyse des Zusammenhangs von Jodstatus (Jodurie und SD-Volumen) mit den SD-Hormonen ergab inkonsistente Ergebnisse, die möglicherweise auf methodologische Probleme bei der Analyse der SD-Hormone zurückzuführen sind.
- Dass es sich bei den höheren TSH-Spiegeln bei verbessertem Jodstatus um einen ersten Hinweis auf eine beginnende Autoimmunreaktion der SD handelte, widerlegen die KiGGS Daten. Weder höhere TSH-Spiegel noch eine höhere Jodausscheidung gingen mit erhöhten TPO-AK einher. Ein höheres SD-Volumen (Hinweis auf Joddefizienz) hingegen zeigte interessanterweise eine Assoziation zu höheren TPO-AK Titern.

6 Literaturverzeichnis

- Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Kohrle J, Hesch RD und von zur Muhlen A** (1992). Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 41(10): 1093-6.
- Brodowski J, Karakiewicz B, Rotter I, Kaminska M, Baranowska E, Kochanska-Dziurawicz A, Stanjek A, Brodowska A, Starczewski A und Laszczynska M** (2007). [Comparative analysis of the effects of iodine prophylaxis in children and adolescents from the region of Szczecin]. *Pol Merkur Lekarski* 23(137): 356-9.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP und Scriba PC** (1981). [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 106(41): 1338-40.
- De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P und Giorgino R** (2007). Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67(2): 265-9.
- Du Bois D und Du Bois EF** (1916). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 17: 863-871.
- Dunn J** (1974). Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health. Report of the IVth Meeting of the PAHO Technical Group on Endemic Goiter. Washington, Pan American Health Organization: 267-270.
- Fenzi GF, Ceccarelli C, Macchia E, Monzani F, Bartalena L, Giani C, Ceccarelli P, Lippi F, Baschieri L und Pinchera A** (1985). Reciprocal changes of serum thyroglobulin and TSH in residents of a moderate endemic goitre area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23(2): 115-22.
- Food and Nutrition Board und Institute of Medicine** (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA und Woeber KA** (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22(12): 1200-35.
- Gutekunst R und Martin-Teichert H** (1993). Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size. In *Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern*;

proceedings of a Workshop on Iodine Deficiency in Europe. F Delange, J Dunn und D Glinioer (Hrsg.). New York: Plenum Press.

Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG und Scriba PC (1986). Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 112(4): 494-501.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA und Braverman LE (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 489-99.

Holmbeck GN (1997). Toward terminological, conceptual, and statistical clarity in the study of mediators and moderators: examples from the child-clinical and pediatric psychology literatures. *J Consult Clin Psychol* 65(4): 599-610.

Horn K, Koeppen D, Pickardt CR und Scriba PC (1975). [Thyroidal autoregulation in nontoxic goiter patients: normalization of the T3/T4 ratio in serum by treatment with potassium iodide (author's transl)]. *Klin Wochenschr* 53(2): 94-5.

Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO und Hegedus L (2004). Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 42(7): 824-32.

Johner SA, Thamm M, Nothlings U und Remer T (2012). Iodine status in preschool children and evaluation of major dietary iodine sources: a German experience. *Eur J Nutr*.

Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I und Moncayo R (2008). Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 8: 15.

Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Koerner A, Dietz A, Rauh M, Kiess W und Thiery J (2008). Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin Biochem* 41(13): 1091-8.

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß H, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller J, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A und Hebebrand J (2001). Percentiles of body mass index in children and adolescents

- evaluated from different regional German studies (article in German). *Monatsschr Kinderheilkd* 149: 807-818.
- Kurth BM, Kamtsiuris P, Holling H, Schlaud M, Dolle R, Ellert U, Kahl H, Knopf H, Lange M, Mensink GB, Neuhauser H, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Schenk L, Schlack R, Stolzenberg H, Thamm M, Thierfelder W und Wolf U** (2008). The challenge of comprehensively mapping children's health in a nation-wide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health* 8: 196.
- Laurberg P, Andersen S, Carle A, Karmisholt J, Knudsen N und Pedersen IB** (2012). The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol* 7(4): 232-9.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB und Carle A** (2010). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(1): 13-27.
- Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP und Loche S** (2010). Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 73(3): 193-7.
- Midgley JE** (2001). Direct and indirect free thyroxine assay methods: theory and practice. *Clin Chem* 47(8): 1353-63.
- Radhakishun NN, van Vliet M, von Rosenstiel IA, Weijer O, Beijnen JH, Brandjes DP und Diamant M** (2013). Increasing thyroid-stimulating hormone is associated with impaired glucose metabolism in euthyroid obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*: 1-7.
- Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P und Perrild H** (2002). Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr* 76(5): 1069-76.
- Reed L und Pangaro L** (1995). Physiology of the Thyroid Gland I: Synthesis and release, iodine metabolism, and binding and transport. In *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. K Becker (Hrsg.). Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
- Remer T und Neubert A** (1998). A never-ending story of an insufficient iodine status without mandatory iodization of foods?--A German experience. *J Clin Endocrinol Metab* 83(10): 3755-6.
- Remer T, Neubert A und Maser-Gluth C** (2002). Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 75(3): 561-9.

- Sandell E und Kolthoff M** (1937). Microdetermination of iodine by catalytic method. *Microchimica Acta* 1(1): 9-25.
- Speeckaert MM, Speeckaert R, Wierckx K, Delanghe JR und Kaufman JM** (2011). Value and pitfalls in iodine fortification and supplementation in the 21st century. *Br J Nutr* 106(7): 964-73.
- Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D und Nicoloff JT** (1990). Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70(2): 453-60.
- Stockigt JR** (2001). Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30(2): 265-89.
- Studer H, Peter HJ und Gerber H** (1989). Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 10(2): 125-35.
- Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP und Melnichenko GA** (2013). Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocr Res* 38(1): 24-31.
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T und Li C** (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 354(26): 2783-93.
- Thamm M, Karaolis-Dankert N, Kroke A, Remer T und Röseler G** (2007). Bericht zur Jodversorgung deutscher Kinder und Jugendlicher auf Basis der Daten des "Jod-Moduls" im Rahmen der KiGGS Studie. Internet: <http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/JodMonitoring.html>. Zugriff am
- Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H und Scheidt-Nave C** (2007). [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(5-6): 757-70.
- Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carle A, Pedersen IB, Rasmussen LB, Ovesen L und Jorgensen T** (2009). Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71(3): 440-5.
- Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, Martino E und Rossi G** (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 141(2): 598-605.

- Völzke H, Schmidt CO, John U, Wallaschofski H, Dorr M und Nauck M** (2010). Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance. *Horm Metab Res* 42(11): 809-14.
- Wartofsky L und Dickey RA** (2005). The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9): 5483-8.
- Winkler J und Stolzenberg H** (2009). Adjustierung des Sozialen-Schicht-Index für die Anwendung im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Wismarer Diskussionspapiere* 07/2009.
- World Health Organisation** (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, World Health Organisation.
- World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States** (2004). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Rome: WHO/FAO.
- Zimmermann MB** (2004). Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J Nutr* 134(7): 1673-7.
- Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA und Shishiba Y** (2004). New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 79(2): 231-7.
- Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, Weidinger-Toth J, Poboda J, Hess SY und Delange F** (2001). Updated provisional WHO/ICCIDD reference values for sonography thyroid volume in iodine-replete school-age children. *ICCIDD Newsletter*. 17:12.