

Schilddrüse 1995

Schilddrüse 1995

Henning-Symposium

Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten

12. Konferenz über die menschliche Schilddrüse
Heidelberg

*Wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der
Sektion Schilddrüse
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
unter Beteiligung der
Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – CAEK –
der
Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse
der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
und der
Sektion Angewandte Endokrinologie
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*

Herausgegeben von
K.-H. Usadel · B. Weinheimer



Walter de Gruyter
Berlin · New York 1996

Herausgeber

Prof. Dr. K.-H. Usadel
Medizinische Klinik I
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Dr. B. Weinheimer
Karlsbergstr. 20
66424 Homburg/Saar

Die Deutsche Bibliothek – CIP Einheitsaufnahme

Schilddrüse 1995: Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensabschnitten ; wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unter Beteiligung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – CAEK – der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie / 12. Konferenz über die Menschliche Schilddrüse, Heidelberg, Henning-Symposium. Hrsg. von K.-H. Usadel ; B. Weinheimer. – Berlin ; New York : de Gruyter, 1996
ISBN 3-11-015342-4

NE: Usadel, Klaus-Henning [Hrsg.]; Konferenz über die Menschliche Schilddrüse <12, 1995, Heidelberg>; Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie / Sektion Schilddrüse

© Copyright 1996 by Walter de Gruyter & Co., D-10785 Berlin

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz und Druck: Arthur Collignon GmbH, Berlin.

Buchbinderische Verarbeitung: Dieter Mikolai, Berlin.

Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin.

Printed in Germany.

Vorwort

Als Thema und Aufgabe für „Schilddrüse 1995“ wählten die Organisatoren: Schilddrüsenerkrankungen in den verschiedenen Lebensabschnitten. Bei der wie bisher biannual zu den ungeraden Jahreszahlen stattfindenden Konferenz trafen sich wieder Ärzte und Wissenschaftler zur Diskussion über den Stand des Wissens mit besonderem Blick auf altersbedingte und den Lebensablauf begleitende physiologische Einflüsse.

Bei einer solchen Betrachtung kommt es zwangsläufig zur Besprechung des weltweiten Jodmangels und seiner Folgen. Der Jodmangel trifft den noch nicht geborenen und den lebenden Menschen jeden Alters. – Das zeigt die Ihnen vorliegende Sammlung von Vorträgen der 12. Konferenz über die menschliche Schilddrüse (Heidelberg 05.–07. Oktober 1995).

Das Schilddrüsen-Karzinom erfährt mit speziellen und auch epidemiologischen Beiträgen besondere Beachtung.

Der guten Zusammenarbeit mit dem Verlag Walter de Gruyter und Co. verdanken wir ein frühzeitiges Erscheinen dieses 12. Bandes von Ergebnissen unserer Konferenzen. Der Henning Berlin GmbH danken wir – wie seit „Schilddrüse 1973“ – für eine sehr großzügige Unterstützung unserer Arbeit. Allen aktiven und passiven Teilnehmern danken wir für das Gelingen der Konferenz und dafür, daß „Schilddrüse 1995“ stattfinden konnte.

Juli 1996

Für die Herausgeber
B. Weinheimer

Inhalt

Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensaltern: eine Einführung <i>D. Emrich</i>	1
--	---

1 Besonderheiten im Säuglingsalter

Neonatales Screening zur Früherkennung der angeborenen Hypothyreose: Therapie, Ergebnisse <i>A. Grüters</i>	11
Neugeborenencreening auf kongenitale Hypothyreose: Ergebnisse aus der Schweiz <i>T. Torresani</i>	20
Konsequenzen des Jodmangels im Säuglingsalter <i>M. Klett</i>	24
Neugeborenenstruma in den neuen Bundesländern <i>V. Hesse</i>	33
Zum Verhalten der Schilddrüsenmassen perinatal Verstorbener im Spiegel der alimentären Jodversorgung <i>K. Bauch, A. Rockel, H. Waller, A. Forkmann, K. Kempe, Chr. Schneider</i>	40
Alimentäre Jodversorgung und neonatales Hypothyreosescreening in Nordostdeutschland <i>W. Meng, G. Kirsch</i>	47

2 Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

2.1 Multiple endokrine Neoplasie/C-Zell-Karzinom

Empfehlungen zum Mutationsnachweis im RET-Protonkogen und den therapeutischen Konsequenzen bei MEN2-Familien <i>W. Höppner, K. Frank-Raue, F. Raue</i>	55
Konsequenzen des MEN-Screening <i>P. E. Goretzki, D. Simon, J. Witte, C. Dotzenrath, H. D. Röher</i>	59

VIII Inhalt

2.2 Struma, Hypo- und Hyperthyreose

Compliance bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen 69
B. Blanz

TSH-Rezeptor-Stammzellmutationen als Ursache einer angeborenen
Hyperthyreose 81
*M. Gerlich, M. Bröker, O. Schwab, P. Söhlemann, A. Grüters-Kieslich,
H. Schatz, H. Bartels, M. Derwahl*

Konstitutiv aktivierende Mutationen des TSH-Rezeptors als molekulare
Ursache von autonomen Schilddrüsenadenomen, nicht autoimmuner
autosomal dominanter Hyperthyreosen und kongenitaler nicht
autoimmuner Hyperthyreosen 85
R. Paschke

Nahrungsjod und Jodversorgung bei Normalpersonen 95
R. Wahl, W. Pilz-Mittenburg, E. Kallee

Untersuchungen zur Häufigkeit der juvenilen Struma und Güte der
alimentären Jodversorgung im Erzgebirge 3 Jahre nach der
Wiedervereinigung beider deutscher Staaten 101
H. Stellmach, K. Bauch, W. Seitz, H. Lüdde, H. Paetzelt

Beziehungen zwischen Schilddrüsenhormonparametern und peripherem
Metabolismus bei Patientinnen mit Anorexia nervosa 109
J. Rendl, P. Schneider, M. Luster, M. Geling, Chr. Reiners

Conclusio 118
H. Willgerodt

2.3 Schilddrüsenkarzinome

Schilddrüsenkarzinome im Kindes- und Jugendalter:
neuere Erkenntnisse 121
Chr. Reiners

Das Schilddrüsenmalignom im Kindesalter und in der Adoleszenz 133
M. Auersperg, R. Vrecl, A. Pecnik, S. Borstnar, N. Besic, M. Hocevar

Die chirurgische Therapie papillärer und follikulärer
Schilddrüsenkarzinome bei Kindern und Jugendlichen 148
J. Witte, C. Dotzenrath, P. E. Goretzki, H. D. Röher

Conclusio 154
O. Schober

3 Besonderheiten bei Schwangerschaft und Stillzeit	
3.1 Physiologie, Struma, Hypothyreose	
Transfer und Stoffwechsel von Schilddrüsenhormonen in der Plazenta <i>J. Köhrle</i>	157
Jodverlust, Struma, Schilddrüsen-Hormontherapie <i>R. Hehrmann</i>	186
3.2 Hyperthyreose	
Besonderheiten der Hyperthyreose in Schwangerschaft und Stillzeit <i>R. Hörmann</i>	192
Operative Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft <i>R. A. Wahl, U. Waldmann, J. Schabram</i>	209
Schwangerschaftsassozierte Schilddrüsenfunktionsstörungen <i>S. Pörtl, H. Loebig, M. Derwahl, H. Schatz, K. Mann, R. Hoermann</i>	223
3.3 Postpartum-Thyreoiditis	
Postpartum-Thyreoiditis <i>K. Badenhoop</i>	228
4 Besonderheiten im höheren Lebensalter	
4.1 Hyperthyreose	
Klinische und laborchemische Aspekte der latenten und manifesten Hyperthyreose im höheren Lebensalter <i>G. Brabant, B. Mayr, C. Lucke</i>	241
Nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik bei der Hyperthyreose im Alter <i>W. Becker</i>	252
Thyreotoxische Krise <i>K. Mann</i>	266
Thyreostatische Dauertherapie <i>J. Herrmann</i>	273

X Inhalt

Prävalenz einer Immunhyperthyreose nach Radiojodtherapie von Schilddrüsenautonomen	282
<i>Ch. Hirsch, J. L. Spyra, H. R. Langhammer, Ch. Laubenbacher, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger</i>	
Epidemiologische Daten zur latenten Hyperthyreose	290
<i>L. Schaaf, T. Pohl, K. H. Usadel</i>	
Hyperthyreose und Vorhofflimmern	294
<i>P. Scheibner, T. Mische, M. Lang, B. Schubert, P. Kolar, K. Hasiba, K. Kühnel, W. Buchinger, W. Langsteiger, B. Eber, O. Eber</i>	
Veränderungen der Schilddrüsenfunktionsparameter und Jodurie nach endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)	305
<i>W. J. Faßbender, C. Vogel, H. Stracke, R. G. Bretzel</i>	
Farbdopplersonographisch gesteuerte Alkoholinstillation in autonome Schilddrüsenbezirke	314
<i>W. Blank, B. Braun</i>	
Altersverteilung von 2619 hyperthyreoten Patienten (Basedow versus Autonomie) vor und nach Erhöhung der gesetzlichen Jodsalzprophylaxe	324
<i>W. Buchinger, R. Pongratz, B. Harwalik, G. Binter, B. Schubert, O. Eber</i>	
Die Notfalloperation bei thyreotoxischer Krise	328
<i>J. Friedrich, B. Saller, R. Scherer, U. Krause</i>	
Hyperthyreosis factitia – Beispiel eines Münchhausen-Syndroms	334
<i>T. Konrad, P.-M. Schumm-Draeger, L. Schaaf, K. H. Usadel</i>	
Hyperthyreosis factitia – Beispiel eines Münchhausen-Syndroms	336
<i>J. Rendl, Chr. Reiners</i>	
4.2 Hypothyreose	
Klinische Aspekte der subklinischen und manifesten Hypothyreose	344
<i>D. Reinwein</i>	
Diagnostische Probleme bei Hypothyreose	355
<i>G. Kahaly</i>	
Struma und Schilddrüsendysfunktion im Alter: Untersuchungen in Regionen verschiedener Jodversorgung im Karpatenbecken	360
<i>I. Szabolcs, J. Podoba, J. Feldkamp, O. Dohán, I. Farkas, M. Sajgó, M. Góth, L. Kovács, I. K. Takács, P. Hnilica, G. Szilágyi</i>	

Jodid versus Levothyroxin bei endemischer Struma: Ergebnisse einer Studie bei älteren Patienten <i>J. Feldkamp, T. Seppel, R. Santen, A. Becker, M. Mühlmeyer, R. Schlaghecke, F. A. Horster</i>	366
Conclusio <i>C. R. Pickardt</i>	374
 4.3 Karzinome	
Schilddrüsenkarzinome im höheren Lebensalter <i>S. Schröder</i>	375
Schilddrüsentumoren aus der Sicht der Hämatologen <i>P. Meusers</i>	385
Kombinierte Strahlen-Chemotherapie beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom <i>W. Sauerwein, C. Reiners, S. Lederbogen</i>	401
Die Signaltransduktion beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom in vitro <i>Th. Hölting, Ch. Herfarth</i>	409
Einsatz der 18F-Deoxyglucose-PET in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem und medullärem Schilddrüsenkarzinom <i>D. Platz, L. A. Lotze, M. Lübeck, W. Beyer, C. Grimm</i>	414
Alternierender ¹³¹ J/ ¹⁸ FDG (Fluordesoxyglucose) – Uptake (Flipflop-Phänomen) bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen <i>U. Feine, R. Lietzenmeyer, J. Hanke, W. Müller-Schauenburg</i>	419
Ganzkörper Fluor-18-Fluordeoxyglucose (FDG)-PET zum Nachweis okkult metastasierter Schilddrüsenkarzinome <i>S. Adams, R. P. Baum, A. Hertel, A. Niesen, P. M. Schumm-Draeger, K. H. Usadel, G. Hör</i>	424
Die 99mTc-Mibi-Szintigraphie der Schilddrüse: erste Erfahrungen <i>M. Klaua, H.-J. Neumann, C. Dietel, K. Hampel, T. Mende</i>	434
Prognosefaktoren für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom – eine multivariate Analyse von 126 Patienten <i>N. Besic, M. Auersperg, R. Vrcel, M. Us-Krasovec, J. Stare, R. Golouh</i>	440

4.4 Schilddrüsenfunktion bei Schwerkranken

Untersuchung der Schilddrüsenfunktion bei multimorbiden und schwerkranken Patienten 450

J. R. Stockigt

Prognostischer Wert der Schilddrüsenparameter bei schwerkranken älteren Patienten 458

R. Gärtner, M. Angstwurm, A. Kittel

Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) und Osteocalcin als Parameter der peripheren Schilddrüsenhormonwirkung bei Schwerkranken mit Low-T3- und Low-T4-Syndrom 469

T. Seppel, A. Becker, J. Feldkamp, F. Lippert, R. Schlaghecke

5 Ärztliche Fortbildung: Struma 477

Moderation: F. Raue, K. H. Usadel

6 In-vivo-Modelle in der Schilddrüsenforschung 521

Berichterstattung: P. M. Schumm-Draeger, B. Wenzel

Verzeichnis der erstgenannten Autoren 529

Sachverzeichnis 535

Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensaltern: eine Einführung

D. Emrich

Wenn man die Erkrankungen der Schilddrüse in Abhängigkeit vom Lebensalter betrachtet, läßt sich feststellen:

1. Ihre Auswirkungen auf den Organismus und die Prognose sind qualitativ und quantitativ unterschiedlich.
2. Unsere Kenntnisse ihrer Pathophysiologie und Diagnostik haben in den letzten 25 Jahren einen hohen Stand erreicht. Heute stehen Probleme der Früherkennung und Prävention im Vordergrund. Ihre Lösung hat auch erhebliche sozioökonomische Bedeutung, da es sich um große Zahlen von Betroffenen handelt.
3. Jodmangel mehr als Jodexzeß spielen eine wesentliche pathogenetische Rolle [Übers. 10, 18, 27, 33, 49].

In Abhängigkeit vom Lebensalter lassen sich Schilddrüsenerkrankungen in drei Abschnitte unterteilen:

1. Prä- und postnatale Phase,
2. Adoleszenz und mittleres Lebensalter,
3. höheres Lebensalter (ab ca. 60 J.).

Wenngleich ihre Inzidenz im mittleren Lebensabschnitt mit der häufig klassischen Ausprägung quantitativ am größten ist, haben die im ersten und letzten deshalb besondere Bedeutung, da sie aufgrund der klinischen Symptomatik häufig nicht erkennbar sind, dies aber für ihre Therapie und Prognose wesentliche Bedeutung besitzt.

Prä- und postnatale Phase

Die fetale Entwicklung der Schilddrüse und ihrer Regulationsmechanismen bei Säugetier und Mensch erfolgt in zeitlich festgelegten Abschnitten. Sie hat vor allem Bedeutung für die Entwicklung und Reifung des zentralen Nervensystems, die beim Menschen erst etwa im 3. Lebensjahr abgeschlossen sind. Obwohl die Plazenta bisher für die Schilddrüsenhormone als undurchlässig galt, wird ihre metabolische Funktion und der Übertritt kleiner Hormonmengen für die Frühphase der ZNS-Entwicklung, d. h., bevor die fetale Schild-

2 Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensaltern

drüse in der 10. bis 12. Woche ihre Funktion aufnimmt, zunehmend diskutiert (Übers. S. 157 ff. s. Beitrag Köhrle). Gleiches gilt für den Einfluß von Jod, das die Plazentaschranke gut passiert [Übers. 6, 11].

Die fetale Schilddrüse ist besonders vulnerabel. Ihr Jodgehalt beträgt nur 0,5–1% dessen der Mutter, und ihr Jodumsatz ist 500–1000 mal höher [Übers. 4]. Daraus folgt, daß sich ein Jodmangel beim Feten und Neugeborenen stärker auswirkt als beim Erwachsenen. So hat die Arbeitsgruppe von Glinöer [Übers. 21] gezeigt, daß schon ein mäßiger Jodmangel in der Schwangerschaft bei einer Jodausscheidung der Mutter von 50–100 µg/g Kreatinin bei Neugeborenen zu einer gesteigerten Schilddrüsenfunktion mit Vergrößerung des Organs führt. Dies entspricht der Beobachtung einer deutlich gesteigerten Inzidenz der Struma connata z. T. mit verzögerter Skelettreifung und ihrer Reduktion durch Jodsupplementierung im Jodmangelgebiet Bundesrepublik [29, 30, 38, 39]. Während die Verursachung somatischer, neurologischer und intellektueller Defekte durch schweren Jodmangel bis hin zum Kretinismus außer Zweifel steht und durch Jodgaben in der Schwangerschaft reduziert wird [Übers. 27, 33, 46, 49], ist nicht ausreichend geklärt, ob ein mäßiger Jodmangel in der Fetalperiode und bei Kindern zu Störungen im Sinne eines „minimal brain disease“ führen kann [3, 7, 9].

Die Inzidenz der permanenten connatalen Hypothyreose beträgt weltweit etwa eine auf 4000 Geburten [Übers. 51]. Ihre Ursachen und deren Inzidenzen

Tabelle 1 Ursachen und Inzidenzen der congenitalen Hypothyreose

anatomische Dysgenese	1 : 4000
medikamentös induziert	1 : 10000
Dyshormogenese	1 : 60000
zentrale Formen	1 : 60000
passagere Hypothyroxinämie (besonders bei Jodmangel und Frühgeborenen)	bis 1 : 300

sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Voraussetzungen für ein Screening mit Hilfe von TSH sind erfüllt, so daß es in fast allen Industrieländern erfolgt [Übers. 51]. Passagere Hypothyroxinämien und zentrale Formen werden dabei nicht erfaßt. Die Bedeutung der Früherkennung liegt in der Notwendigkeit einer frühen Substitution, da nur dann intellektuelle und psychomotorische Defizite reduziert werden können [Übers. 22, 23, 36]. Jedoch ist nicht ausreichend geklärt, wie groß ihr Gewinn ist. Brook [8] hat sich hierzu kürzlich kritisch geäußert. Er schätzt, daß zwar durch die Einführung des TSH-Screening statt vorher 40% jetzt nur noch 10% der Kinder einer Behindertenfürsorge bedürfen, daß aber bei schweren Formen unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns in den ersten 6 Monaten intellektuelle Defizite noch im

10. Lebensjahr nachweisbar sind. In Anbetracht der schlechteren Therapierbarkeit früher pränataler Störungen fordert er die Entwicklung einer pränatalen Diagnostik und Therapie.

Adoleszenz und mittleres Lebensalter

Hier möchte ich mich auf einige Bemerkungen zu Risikogruppen beschränken. In der Bundesrepublik steht die Jodmangelstruma weit im Vordergrund. Ihre mittlere Prävalenz bei Erwachsenen beträgt unter Dominanz des weiblichen Geschlechts mindestens 30% [45]. Die Kosten für Diagnostik, Therapie und Arbeitsausfall hat Pfannenstiel [45] für 1992 mit 2,2 Milliarden DM abge-

Tabelle 2 Kosten für Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen in der BRD 1991 (in Millionen DM)

Diagnostik	520
Medikamente	165
stat. Behandlung	431
Lohnfortzahlung	633
	<hr/>
	1.749
geschätzt für 1992	2.200

Pfannenstiel, P., Schilddrüsenreport 1993, Hrsg. E. Merck, Darmstadt

schätzt (Tab. 2). Das Hauptproblem und die Ursache für diese hohen Kosten ergibt sich daraus, daß die Jodmangelstruma gegen andere Schilddrüsenerkrankungen, deren Prävalenz unter 3% liegt, abgegrenzt werden muß. Dies ist nur durch Ausschluß möglich. Besondere Aufmerksamkeit muß man der Jodmangelstruma in der Adoleszenz widmen. Gutekunst et al. [25] haben nachgewiesen, daß die Schilddrüse 13jähriger deutscher Kinder doppelt so groß ist wie die gleichaltriger schwedischer. In Schweden existiert seit vielen Jahren eine wirksame Strumaprophylaxe. In der Bundesrepublik reicht die Strumaprävalenz in Konkordanz mit einer Verminderung der Jodurie in der Pubertät bei Mädchen bis zu 50% und bei Jungen bis zu 35% [26, 32]. Eine vierjährige Verwendung von jodhaltigem Speisesalz reichte zu ihrer Verminderung nicht aus [34].

Fertilitätsstörungen bei Frauen sollten immer auch an eine Schilddrüsenerkrankung denken lassen [2, 20]. In der Gravidität bedarf eine bekannte Hypothyreose der sorgfältigen Überwachung mit eventueller Anpassung der Substitution [48]. Wengleich die immunogene Hyperthyreose in der Schwangerschaft mit einer Inzidenz von 0,04–1,4% relativ selten ist und die kongenitale Hyperthyreose nur in etwa 1% bei Kindern von Müttern mit immunogener Hyperthyreose auftritt, ist sie mit einer Reihe von Problemen belastet [Übers.

4 Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensaltern

5, 17, 28]. Da Autoimmunprozesse während der Schwangerschaft in ihrer Aktivität abnehmen, kann es bei der Mutter postpartal zur Exacerbation einer Hyperthyreose oder einer Autoimmunthyreoiditis kommen [Übers. 17, 44]. Die Untersuchungen von Glinoe [Übers. 4] zeigen, daß es in der Schwangerschaft auch bei mäßigem Jodmangel und immer erhöhtem Jodbedarf zur Aktivierung der Schilddrüsenfunktion der Mutter kommt mit echter Vergrößerung des Organs bis hin zur Entwicklung einer Struma, die sich post partum nicht immer zurückbildet. Deshalb bedürfen Schwangere und Kinder in Jodmangelgebieten wie der Bundesrepublik einer besseren Überwachung ihrer Schilddrüsengröße und einer zusätzlichen Jodgabe.

Ein drittes Problem in diesem Lebensabschnitt betrifft die Differenzierung von immunogener und nicht immunogener Hyperthyreose. Ihr Verhältnis beträgt in der Bundesrepublik etwa 1 : 1. Der Altersgipfel wird bei ersterer zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr erreicht, der der nicht immunogenen Form zwischen dem 60. und 70. [47]. Die Notwendigkeit ihrer Differenzierung liegt darin, daß der M. Basedow in einem nennenswerten Anteil zur Selbstlimitierung neigt, während dies bei der nicht immunogenen Hyperthyreose sehr selten ist. Daraus folgt, daß sie immer einer definitiven Therapie durch Operation oder Radiojod zugeführt werden sollte.

Pfannenstiel [45] hat abgeschätzt, daß durch Maßnahmen zur Verhinderung von 70% der Jodmangelstrumen in der Bundesrepublik jährlich 1,4 Milliarden DM an Kosten eingespart werden könnten (Tab. 3).

Tabelle 3 Abschätzung der jährlichen Kostenersparnis zur Beseitigung von 70% der Jodmangelstrumen in der BRD (Milliarden DM)

Kosten 1992 (Diagnostik, Therapie, Lohnfortzahlung)	2,2
Kosten für Prävention (Diagnostik, Jodsubstitution bei Risikogruppen)	0,12
Spareffekt	1,4

Pfannenstiel, P., Schilddrüsenreport 1993, Hrsg. E. Merck, Darmstadt

Höheres Lebensalter

Trotz einiger noch bestehender Unklarheiten spricht die Mehrzahl tierexperimenteller und humaner Untersuchungen dafür, daß die Schilddrüsenfunktion auf allen Ebenen mit zunehmendem Lebensalter in Konkordanz mit anderen Funktionen abnimmt (Tab. 4), ohne daß sich eine Hypothyreose entwickelt [Übers. 19, 24, 35, 40, 41, 43]. Hieraus resultiert für die In-vitro-Parameter mit ihrem breiten Normalbereich, der gesteigerten Morbidität im höheren

Tabelle 4 Parameter der Schilddrüsenfunktion mit zunehmendem Lebensalter

Schilddrüsenvolumen	↑ ↓	T ₃ -Umsatz	↓
Knoten	↑	TSH-Konzentration	→ ↓
absolute Jodidaufnahme	↓	TSH-Reserve	↓ →
renale Jodidausscheidung	↓	Grundumsatz	↓ →
T ₄ -Konzentration	→	Ca-ATPase Aktivität	↓
T ₄ -Umsatz	↓	Na/K-ATPase Aktivität	↓
T ₃ -Konzentration	↓	T ₃ -Rezeptoren	→

Mokshagundan u. Barzel 1993, mit Ergänzungen

Lebensalter (Low-T₃-Syndrom) und der höheren Frequenz der Applikation die Schilddrüsenfunktion und die In-vitro-Parameter beeinflussender Medikamente eine höhere diagnostische Unsicherheit. Dies ist um so mißlicher, als eine Hyper- und Hypothyreose im höheren Alter häufig oligo- oder monosymptomatisch verläuft und die höhere Prävalenz kardiovaskulärer, psychischer und Tumorerkrankungen die Spezifität klinischer Symptome mindert.

Als häufigste Schilddrüsenenerkrankung im höheren Lebensalter in Nicht-Jodmangelgebieten gilt die primäre Schilddrüsenunterfunktion mit einer Prävalenz der manifesten Form bis zu 10% und der subklinischen bis zu 17% [Übers. 40, 41]. Ihre Hauptursache ist eine sich meist schleichend entwickelnde Autoimmunthyreoiditis. Es ist aber auch möglich, daß in Jodmangelgebieten, in denen die Thyreoiditisinzidenz eher niedriger liegt, eine lange vorausgegangene Strumektomie oder Radiojodbehandlung als Ursache ebenso häufig ist. Zahlen hierzu fehlen.

Es wurde verschiedentlich empfohlen, auch ab dem 60. Lebensjahr ein Hypothyreosescreening einzuführen. Helfland und Crapo [31] gelangten aber nach ausführlichem Literaturstudium zu der Auffassung, daß dies nicht ökonomisch ist und ein „Daran Denken“ i. S. eines „case finding“ eine höhere Effizienz aufweist.

Nicht ausreichend geklärt ist die Prognose der subklinischen Hypothyreose. Die Arbeitsgruppe von Staub [16, 50] ist der Ansicht, daß man anhand von TSH-Spiegel, Antikörperbefund und T₃-Reserve nach TRH solche Patienten in eine Gruppe mit hohem Risiko einer späteren manifesten Hypothyreose von ca. 60% gegen eine mit niederem von 20% abgrenzen kann. Sie fanden ferner eine Korrelation zwischen TSH und bestimmten Lipoproteinen. Sie leiteten hieraus ein erhöhtes coronares Risiko ab und die Notwendigkeit einer frühen Substitution [1]. Manzoni et al. [42] beobachteten, daß es bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose nach Substitution zu einem signifikanten Anstieg der Gedächtnisleistung und zu einer Abnahme von Verhaltensstörungen kam.

Die häufigste Folge einer Jodmangelstruma im Alter ist die funktionelle Autonomie. Sie kumuliert mit Strumagröße und Nodularität [13]. Bei ihr besteht das Risiko einer sich oft schleichend entwickelnden Hyperthyreose. Ihre Prävalenz ist nicht bekannt. In der euthyreoten Phase liefert ein erniedrigtes TSH bei hochnormalem bis leicht erhöhtem T3 Verdachtsmomente. Nachweis und Abschätzung ihres Schweregrades gelingt durch quantitative Szintigraphie unter exogener oder endogener Suppression [14, 37]. Ihre Prävalenz ist nicht genau bekannt. Bei Abschätzung für die Bundesrepublik anhand eines negativen TRH-Testes gelangten wir zu einer Zahl von etwa 3 Millionen. Die gesteigerte Morbidität mit erhöhter Frequenz der Applikation jodhaltiger Substanzen bedingt bei diesen Patienten das Risiko einer Hyperthyreoseinduktion. Ausreichende Zahlen fehlen. Sie sind schwer zu ermitteln, da sie vom autonomen Volumen sowie von der Höhe und Dauer des Jodidexzesses abhängig sind. Trotz der Tatsache, daß die jodinduzierte Hyperthyreose besonders im Alter nach wie vor eine nennenswerte Mortalität aufweist, wird ihre Inzidenz m. E. eher überschätzt. Denn wir sehen meist nur die Patienten, die nach Jodexzeß eine schwere Hyperthyreose entwickeln, nicht aber solche, die keine oder nur geringe klinische Symptome aufweisen [15]. Auch müßte man bei der hohen Prävalenz der Autonomie in der Bundesrepublik und der jährlichen Applikation von etwa 700 Tonnen jodhaltigen Kontrastmitteln [12] eine höhere Rate jodinduzierter Hyperthyreosen erwarten, als es der klinischen Erfahrung entspricht.

Welche Konsequenzen und Aufgaben für die Zukunft ergeben sich abschließend und zusammenfassend bei der Betrachtung von Schilddrüsenerkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter vornehmlich in der Bundesrepublik für die klinische Praxis?

Tabelle 5 Erfassung von Risikogruppen

Gruppe	Methoden
Frauen mit Fertilitätsstörungen Schwangere	TSH, Anti-TPO-Antik. Sono., Jodurie Anti-TPO-Antik., TSH
Neugeborene Frühgeborene	TSH-Screening, (T4) zusätzlich T4
Kinder in der Pubertät	Sono., Jodurie
Ältere mit Struma vor Jodexzeß ohne Struma	TSH, Szintigramm TSH, „case finding“

1. Die sorgfältige Erfassung von Risikogruppen. Sie sind in Tab. 5 einschließlich der notwendigen Methoden aufgelistet.

2. Die Ermittlung des Langzeiteffektes des Hypothyreosescreening.
3. Die Ermittlung der Prävalenz der funktionellen Autonomie und des Risikos einer Hyperthyreoseinduktion durch Jodexzeß.
4. Die Beseitigung des Jodmangels. Dies wird einen langen Zeitraum in Anspruch nehmen. Es ist aber eine gesundheitspolitische Herausforderung ersten Ranges. Sie würde die unter 1. und 3. genannten Aufgaben überflüssig machen und erhebliche Kosten einsparen.

Literatur

- [1] Althaus, B. U., J. J. Staub, A. Ryff-De Leche et al.: LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin. Endocrin.* 28 (1988) 157–163.
- [2] Bols-Prottsch, M., O. Schober, J. P. Hanker et al.: Schilddrüsen-Funktionsstörungen und Sterilität der Frau. *Zentralbl. Gynäkol.* 115 (1993) 18–23.
- [3] Bautista, A., P. A. Barker, J. T. Dunn et al.: The effects of oral iodinated oil on intelligence, thyroid status and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. *Am. J. Clin. Nutrition* 35 (1982) 127–134.
- [4] Beckers, C.: Iodine economy in and around pregnancy. In: C. Beckers, D. Reinwein (Hrsg.): *The thyroid and pregnancy*, S. 26–33. Schattauer, Stuttgart–New York 1991.
- [5] Becks, G. P., G. N. Burrow: Thyroid disease in pregnancy. In: F. S. Greenspan (Hrsg.): *Thyroid diseases. Medical Clinics North Amer.* 75 (1991) 121–150.
- [6] Bercu, B., D. I. Shulman (Hrsg.): *Advances in perinatal thyroidology. Advances in experimental medicine and Biology*, 299, Plenum Press, New York 1990.
- [7] Bleichrodt, N., J. Garcia, C. Rubio et al.: Developmental disorders associated with severe iodine deficiency. In: B. S. Hetzel, J. T. Dunn, J. B. Stanbury (Hrsg.): *Prevention and control of iodine deficiency disorders*, S. 65–84. Elsevier, Amsterdam 1987.
- [8] Brook, C. G.: The consequences of congenital hypothyroidism. *Clin. Endocrin.* 42 (1995) 431–432.
- [9] Connally, K. J., P. O. D. Pharoah, B. S. Hetzel: Fetal iodine deficiency and motor performance during childhood. *The Lancet* (1979) 1149–1157.
- [10] Delange, F., H. Bürgi: Iodine deficiency disorders in Europe. *WHO Bull.* 67 (1989) 317–325.
- [11] Dussault, J. H., P. Walker (Hrsg.): *Congenital hypothyroidism*. M. Dekker, Butterworths, New York 1983.
- [12] Effenberger, F.: Persönliche Mitteilung.
- [13] Emrich, D., M. Bähre: Autonomy in euthyroid goitre: maladaptation to iodine deficiency. *Clin. Endocrin.* 8 (1978) 257–265.
- [14] Emrich, D., U. Erlenmaier, M. Pohl: Estimation of the autonomously functioning volume of the thyroid. *Europ. J. Nucl. Med.* 20 (1994) 410–414.
- [15] Emrich, D., A. Paulenz: Der Einfluß einer Jodexposition auf die Rekompensationsdauer bei thyreostatischer Behandlung. In: Pickardt, C. R., H. Schleusener (Hrsg.): *Schilddrüse* 1983. S. 145–147. Thieme, Stuttgart 1985.
- [16] Engler, H., J. J. Staub, B. Althaus: Ist eine isolierte TSH-Erhöhung behandlungsbedürftig? *Schweiz. med. Wschr.* 122 (1992) 66–69.
- [17] Foley, T. P.: Maternally transferred thyroid disease in the infant: In: B. Bercu, D. I. Shulman (Hrsg.): *Advances in perinatal thyroidology. Advances in experimental medicine and Biology*, S. 209–216, Plenum Press, New York 1990.

8 Schilddrüsenerkrankungen in verschiedenen Lebensaltern

- [18] Fradkin, J. E., J. Wolff: Iodine-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 62 (1983) 1–20.
- [19] Gambert, St. R., P. D. Tsitouras: Effect of age on thyroid hormone physiology and function. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 33 (1985) 360–365.
- [20] Gerhard I., W. Klass, W. Eggert-Kruse et al.: Diagnostik und Therapie präklinischer Hormonstörungen in der Sterilitätssprechstunde unter besonderer Berücksichtigung der Schilddrüsenfunktion. *Aktuelle Endokrinologie* 9 (1988) 187–222.
- [21] Glinioer, D.: The thyroid function during pregnancy: maternal and neonatal aspects. In: C. Beckers, D. Reinwein (Hrsg.): *The thyroid and pregnancy*. S. 34–43. Schattauer, Stuttgart–New York 1991.
- [22] Glorieux, J.: Developmental outcome of children with congenital hypothyroidism: long term assessment. In: C. Beckers, D. Reinwein (Hrsg.): *The thyroid and pregnancy*, S. 179–188, Schattauer, Stuttgart–New York 1991.
- [23] Glorieux, J., F. A. LaVecchio: Psychological and neurological development in congenital hypothyroidism. In: J. H. Dussault, P. Walker (Hrsg.): *Congenital hypothyroidism*, S. 411–430. M. Dekker, Butterworths, New York 1983.
- [24] Griffin, J. E.: Hypothyroidism in the elderly. *Am J. Med. Sci.* 299 (1990) 334–345.
- [25] Gutekunst, R., H. Smolarek, W. Wächter et al.: Strumaepidemiologie. Schilddrüsenvolumina bei deutschen und schwedischen Schulkindern. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985) 50–54.
- [26] Gutekunst, R., H. Smolarek, U. Hasenpusch et al.: Schilddrüsengröße bei 6–17jährigen Kindern. In: P. Pfannenstiel, D. Emrich, B. Weinheimer (Hrsg.): *Schilddrüse 1985*, S. 337–340. Thieme, Stuttgart 1986.
- [27] Hall, R., J. Köbberling (Hrsg.): *Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess*. Raven Press, New York 1985.
- [28] Hehrmann, R.: Hyperthyroidism and pregnancy. In: D. Reinwein, P. Scriba (Hrsg.): *The various types of hyperthyroidism*. S. 131–139. Urban u. Schwarzenberg, München 1990.
- [29] Heidemann, P. H., P. Stubbe, J. Habermann: Die hypothyreote Jodmangelstruma im Neugeborenenalter. *Dtsch. med. Wschr.* 104 (1979) 423–427.
- [30] Heidemann, P. H., P. Stubbe, K. V. Reuss et al.: Jodausscheidung und alimentäre Jodversorgung bei Neugeborenen in Jodmangelgebieten der Bundesrepublik. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 773–778.
- [31] Helfland, M., L. M. Crapo: Screening for thyroid disease. *Am. Int. Med.* 112 (1990) 840–849.
- [32] Hesse, V.: Orientierende Untersuchungen zur Strumahäufigkeit und Urinjodausscheidung bei Schülern in der DDR. *Dtsch. Gesundh.-Wesen* 33 (1978) 2280–2256.
- [33] Hetzel, B. S., J. T. Dunn, J. B. Stanbury (Hrsg.): *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Elsevier, Amsterdam 1987.
- [34] Hintze, G., D. Emrich, K. Richter et al.: Effect of voluntary intake of iodinated salt on prevalence of goitre in children. *Acta Endocrin.* 117 (1988) 333–338.
- [35] Ingbar, S. H.: The influence of aging on the human thyroid hormone economy. In: B. Greenblatt (Hrsg.): *Geriatric Endocrinology, Aging*, Vol. 5. S. 13–31, Raven Press, New York 1978.
- [36] Jakobson, B. B.: Congenital hypothyroidism: Prescreening experience. In: J. H. Dussault, P. Walker (Hrsg.): *Congenital hypothyroidism*. S. 147–162, M. Dekker, Butterworth, New York 1983.
- [37] Joseph, K., J. Mahlstedt, H. H. Pries et al.: Früherkennung und Abschätzung des Hyperthyreoserisikos autonomen Schilddrüsen Gewebes. *Nuc comp.* 8 (1977) 134–139.
- [38] Kellner, R., B. Haerting, R. Haerting: Untersuchungen zur Epidemiologie der transitorischen perinatalen Hypothyreose (Struma connata). 1. Mitteilung. *Dtsch. Gesundh.-Wesen* 35 (1980) 1403–1408.

- [39] Kellner, R., J. Haerting, B. Grallert et al.: Untersuchungen zur Epidemiologie der transitoren perinatalen Hypothyreose (Struma connata). 2. Mitteilung. *Dtsch. Gesundh.-Wesen* 35 (1981) 214–219.
- [40] Levy, E. G.: Thyroid Disease in the Elderly. In: F. S. Greenspan (Hrsg.): *The Medical Clinics of North America* 75 (1991) 151–167.
- [41] Makshagundan, S. P., U. S. Barzel: Thyroid disease in the elderly. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 41 (1993) 1361–1369.
- [42] Manzoni, F., P. Del Guera, C. A. Pruneti et al.: Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of l-thyroxine treatment. *Clinical Investigator* 71 (1993) 367–371.
- [43] Mariotti, St., G. Barvesino, P. Caturegli et al.: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J. Clin. Endocr. Metab.* 77 (1993) 1130–1134.
- [44] Nobuyunki, A.: Post partum thyroid disease. In: B. Bercu, D. I. Shulman (Hrsg.): *Advances in perinatal thyroidology. Advances in experimental medicine and Biology*, S. 167–180. Plenum Press, New York 1990.
- [45] Pfannenstiel, P.: In: *Schilddrüsenreport 1992 u. 1993*. Hrsg. E. Merck, Darmstadt 1992 und 1993.
- [46] Pharoah, P., F. De Lange, R. Fierro-Benitez et al.: In: J. B. Stanbury, B. S. Hetzel (Hrsg.): *Endemic goiter and endemic cretinism*. S. 395–421. John Wiley & Sons, New York 1980.
- [47] Reinwein, D., G. Benker, M. P. König et al.: Klinische Aspekte der Hyperthyreose in Gebieten unterschiedlicher Jodversorgung. *Schweiz. med. Wschr.* 117 (1987) 1245–1255.
- [48] Reinwein, D., C. Jaspers, C. Kirbas et al.: Thyroxine substitution during pregnancy. In: C. Beckers, D. Reinwein (Hrsg.): *The thyroid and pregnancy*. S. 115–124. Schattauer, Stuttgart–New York, 1991.
- [49] Stanbury, J. B., B. S. Hetzel: *Endemic goiter and endemic cretinism*. John Wiley & Sons, New York 1980.
- [50] Staub, J. J., B. U. Althaus, H. Engel et al.: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissue. *Amer. J. Med.* 92 (1993) 631–642.
- [51] Toublanc, J.-E.: Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm. Res.* 38 (1992) 230–235.

1 Besonderheiten im Säuglingsalter

Neonatales Screening zur Früherkennung der angeborenen Hypothyreose: Therapie, Ergebnisse

A. Grüters

Seit Mitte der siebziger Jahre gibt es in Kanada, einigen Bundesstaaten der USA und auch einigen europäischen Ländern (z. B. in der Schweiz) nationale bzw. umfassende Screeningprogramme zur Früherkennung der angeborenen Hypothyreose. Auch in der Bundesrepublik gab es bereits 1976 regionale Hypothyreosescreeningprogramme, z. B. in Heidelberg, in Tübingen und Berlin. Als erstes Bundesland etablierte Berlin 1978 ein Screening, das zunächst alle Neugeborenen im Westteil Berlins und seit 1991 auch die Neugeborenen der ehemaligen Ostteile erfaßt. Für die gesamte Bundesrepublik wurde das Screening erst 1981 und zwar als kassenärztliche Leistung eingeführt. Daher ist es durchaus an der Zeit, eine kritische Bilanz über das Neugeborenencreening, die frühe Therapie und die hierbei erzielten Ergebnisse zu ziehen. Es soll versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Hat sich die Notwendigkeit eines Screenings bestätigt?
2. Werden alle Neugeborenen in der Bundesrepublik erfaßt?
3. Wie ist die Häufigkeit der angeborenen Hypothyreose?
4. Welche Fehlerquellen gibt es?
5. Wie kann man das Screening verbessern?

Im August 1978 wurde bei einem Mädchen die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion aufgrund klinischer Symptome, einer ausgeprägten Makroglossie, einer Muskelhypotonie und einer statomotorischen Retardierung tragi-scherweise nur einen Monat nach Einführung des generellen Hypothyreose-screenings in Berlin gestellt. Sie hat eine Schule für Lernbehinderte besucht, hat einen IQ von 65 und wird nie für ihren Lebensunterhalt selbst sorgen können. Ihr Schicksal ist das typische einer zu spät behandelten Hypothyreose. Dennoch hatte die Behauptung, daß die Diagnose auch aufgrund der vorhandenen klinischen Symptome frühzeitig gestellt werden könne mit dazu beigetragen, daß das Screening in der Bundesrepublik erst 1981 bundesweit eingeführt wurde.

1995 wissen wir, daß diese Behauptung nicht richtig war. Obwohl Neugeborene mit Hypothyreose bei genauem Betrachten Auffälligkeiten aufweisen, und die Auflistung der Symptome der sich als permanent erwiesenen Hypothyreosen zeigt, daß durchaus am 7.–10. Lebenstag Symptome registriert wurden, als die Neugeborenen wegen eines erhöhten TSH-Wertes vorgestellt wurden und alle 103 Patienten bei der U2 bereits von einem Kinderarzt gesehen worden waren, war nicht bei einem einzigen der klinische Verdacht erhoben worden. Somit ist auch retrospektiv die Entscheidung richtig gewesen, zur Früherkennung der Hypothyreose für alle Neugeborenen die TSH-Bestimmung einzuführen.

Als nächstes stellt sich die Frage, ob denn das Screening auch alle Neugeborenen der Bundesrepublik erfaßt und wie hoch die Inzidenz der angeborenen Hypothyreose in der Bundesrepublik ist. Leider gibt es für die Bundesrepublik im Vergleich mit anderen Ländern Europas hierzu kaum brauchbare Zahlen. Nach all den in den letzten Jahren von Fachgesellschaften oder der kassenärztlichen Bundesvereinigung durchgeführten Befragungen gibt es nur für einen Teil der Neugeborenen die verbindliche Information, daß sie wirklich im Screening erfaßt wurden. Dies resultiert aus dem dezentralen Vorgehen, das auf der Einführung des Screenings als kassenärztliche Leistung beruht. Bei der letzten Umfrage in diesem Jahr ergab sich, daß 57 Labore bekannt sind, die das TSH-Screening durchführen, wovon jedoch nur 24 als ein Zentrum mit mehr als 10 000 Untersuchungen pro Jahr zu betrachten sind. Somit sind auch die Angaben über die Inzidenz mit Vorbehalt zu betrachten. Bei einer Umfrage der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie wurden für die Bundesrepublik Inzidenzen von 1 : 2000–1 : 6000 genannt, 1989 waren die Angaben so unvollständig, daß eine Berechnung nicht gerechtfertigt war. Mit Sicherheit werden mehr als die berichteten 50–60% erfaßt, aber von einer nahezu 100%igen Erfassung wie in den anderen Ländern mit zentralen Screeninglabors darf nicht ausgegangen werden.

Wichtig wäre es auch zu wissen, ob die berichteten Hypothyreosen tatsächlich bestätigte dauernde Fälle sind. Die sogenannten transienten Hypothyreosen und transienten TSH-Erhöhungen sind ein wesentlicher Störfaktor des Screenings. Daher ist die Differentialdiagnose zwischen der permanenten und transienten Hypothyreose die wesentliche Aufgabe, wenn ein Kind mit erhöhtem TSH-Wert im Screening vorgestellt wird, damit eine unnötig lange Behandlung gesunder Kinder vermieden werden kann.

Die häufigste Ursache der vorübergehenden Hypothyreose beim Neugeborenen war in mehr als 95% der Fälle eine Überladung des Feten oder Neugeborenen mit Jod. Besonders häufig betroffen sind Neugeborene, bei denen peri- oder postnatal jodhaltige Kontrast- oder Desinfektionsmittel angewandt wurden. So beobachteten wir ein clusterartiges Ansteigen der Frequenz von er-

höhten TSH-Spiegeln in einer Frauenklinik nach Wechsel des leitenden Geburtshelfers. Es stellte sich heraus, daß er angeordnet hatte, alle Neugeborenen in PVP-Jodlösung zu baden. Nach Einstellung dieser überflüssigen Maßnahme gingen die TSH-Werte dann wieder zurück. Hätte diese Frauenklinik ein eigenes Screening durchgeführt, so wäre es zu einer Verstellung des Normbereichs nach oben gekommen und permanente Hypothyreosen vielleicht übersehen worden.

Seit 1987 war es in Berlin, wo Screening- und Behandlungszentrum an der Kinderklinik eine Einheit darstellen, nicht mehr nötig, ein Kind wegen einer transienten Störung zu behandeln, da bei Hinweisen auf eine Jodkontamination entweder anamnestisch oder aufgrund von Jodbestimmungen im Urin eine abwartende Haltung eingenommen werden konnte, da genügend Erfahrung mit den Screeningwerten und den bewiesenen permanenten Fällen vorhanden war. Leider kann die Frage nach der Häufigkeit der transienten Hypothyreose in der BRD nicht beantwortet werden, da selbst die wenigen Laboratorien, die eine Angabe über die Häufigkeit der als erhöht aufgefallenen Werte machen konnten, die Frage nach der Anzahl der permanenten Hypothyreosen nicht beantworten konnten. Somit muß angenommen werden, daß bundesweit einige Kinder mit der Diagnose der connatalen Hypothyreose dauerhaft behandelt werden, obwohl nur eine transiente Störung vorlag.

Die wichtigsten möglichen Ursachen falsch-negativer Befunde, die durch Beispiele in der Literatur belegt sind, sind folgende:

1. Vertauschung der Blutprobe
2. methodische Probleme, die allerdings selten sind
3. ein nach der Geburt erst manifestes Auftreten der Hypothyreose
4. Suppression der TSH-Sekretion durch Dopamingabe
5. Unreife der TSH-Sekretion bei Frühgeborenen
6. Abnahme der Probe nach Austauschtransfusion
7. bei Geburt noch vorhandene euthyreote Funktion bei Ektopien oder Synthesedefekten.

Wie eine Umfrage der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie ergab, sind die meisten verpaßten Fälle jedoch auf sogenannte logistische Probleme zurückzuführen, die bei einem mehr zentralen Vorgehen zu einem Teil vermeidbar wären. Die Ergebnisse zeigen, daß eine signifikante Anzahl der im Screening entdeckten Kinder zu spät behandelt wird, weil die Proben- und Ergebnisübermittlung lückenhaft ist, während die Labormethodik als weitgehend sicher einzuordnen ist.

Wichtig ist der einzige Fall, der in Berlin in den letzten Jahren zu spät erkannt wurde, weil er ganz deutlich auf die Gefahren hinweist, die sich daraus ergeben, daß ab 1. Januar 1996 die Mütter und Säuglinge nach unkomplizierter

Entbindung bereits am dritten Tag entlassen werden, da die Kassen einen weiteren Aufenthalt nicht finanzieren müssen. Auch die Mutter dieses kleinen Mädchens hat ambulant entbunden und auf die Nachbetreuung durch eine Hebamme verzichtet. Einen Kinderarzt hat sie nicht aufgesucht. Sie wurde erst skeptisch, als das Kind mit knapp zwei Jahren nicht laufen konnte. Eine Nachbarin veranlaßte die Vorstellung beim Kinderarzt, und es wurde bei klassischen Symptomen der Schilddrüsenunterfunktion eine Athyreose diagnostiziert. Die Mutter, die übrigens durchaus differenziert ist, macht sich große Vorwürfe, daß sie nicht früher einen Arzt aufgesucht hat. Daher sollten sich die in der Geburtshilfe tätigen Ärzte und Pädiater im klaren sein, welche große Verantwortung sie tragen, wenn sie eine werdende oder gerade gewordene Mutter über die Notwendigkeit von Vorsorgeuntersuchungen aufklären.

Da es sicher schwierig sein wird, in Kürze verbindlich die Verantwortlichen für die Aufklärung über die Notwendigkeit der Vorsorgeuntersuchungen zu benennen und die Beratung aller Eltern umfassend durchzuführen, empfiehlt sich für das Hypothyreose-Screening ein früherer Tag als der 5. Mit den neueren sensitiven Screeningmethoden haben >98% aller Kinder bereits nach 36 Stunden Werte unter 10 mUTSH/L, so daß ab dem 2. Tag das Screening möglich ist und daher am Entlassungstag durchgeführt werden sollte. Die Probleme für das Screening sind offensichtlich bei der Planung der Budgetierung nicht bedacht worden, daher muß der Gesetzgeber nun darauf aufmerksam gemacht werden, damit er durch Änderung der Richtlinien mit Abnahme der Blutprobe am 3. Tag dafür sorgt, daß nicht noch ein weiterer Einbruch der Qualität des Screenings erfolgt.

In Berlin haben wir somit eine für die Verhältnisse in der BRD privilegierte Situation, die es erlaubt, eindeutige Aussagen über die Häufigkeit der angeborenen Hypothyreose insgesamt und die unterschiedlichen Formen zu machen. Dies wird in der Zukunft umso wichtiger werden, da wir auch die Verantwortung für die genetische Beratung der frühbehandelten Patienten übernehmen müssen. Bislang waren die Patienten häufig so schwer retardiert, daß sie in ihrer Reproduktionsfähigkeit eingeschränkt waren. Die frühbehandelten Patienten werden sich jedoch auch in dieser Hinsicht normal verhalten, und es ist zu erwarten, daß in Zukunft häufiger familiäre Fälle auftreten. Dies gilt zunächst für die Patienten mit vorhandener Schilddrüse, bei denen autosomal rezessiv vererbte Störungen der Biosynthese vermutet werden. Bislang gab es keine Möglichkeit, ohne invasive Maßnahmen wie eine Biopsie diese Diagnosen zu stellen. Mit molekulargenetischen Mutationsscreeningmethoden wie der SSCP oder TGGE bzw. DGGE ist es erstmals möglich, genomische Mutationen von Genen in schilddrüsen-spezifischen Proteinen nachzuweisen. So konnten wir – nach unserem Wissen erstmals – eine Mutation im Exon 8 des TPO-Gen bei 3 unserer im Screening entdeckten Patienten mit einer sporadischen Hypothyreose nachweisen.

Folgende Fragen ergeben sich hinsichtlich der frühen Therapie und ihrer Ergebnisse:

1. Wie früh und mit welcher Dosis wird behandelt?
2. Welche Entwicklung nehmen die Kinder, und welche Faktoren beeinflussen die Entwicklung?

Wiederum kann ich nur Aussagen über Berlin machen, wo der mittlere Behandlungsbeginn am 9. Tag liegt. Bei der letzten bundesweiten Umfrage im Juli konnten auch hierzu keine zuverlässigen Daten eingeholt werden, es ist jedoch anzunehmen, daß in den anderen Bundesländern aufgrund der größeren Einzugsgebiete die Verhältnisse nicht so günstig sind.

Bei der Evaluierung der Therapie müssen alle Faktoren beachtet werden, die die Therapie und damit den Behandlungserfolg – bei unseren Patienten gemessen an einer normalen mentalen Entwicklung – beeinflussen. Dies trifft auch für die Dosis zu. So beobachteten wir sehr früh, daß bei der zunächst angewandten vorsichtigen Dosierung – „aus dem Bauch heraus“ – von 25 µg/Tag es oft 2–3 Monate dauerte, bis die TSH-Spiegel sich normalisierten. Wir wechselten bereits zu Beginn der 80er Jahre auf eine Dosis von 50 µg/Tag, die noch sehr lange von vielen als zu hoch eingeschätzt wurde, aber die TSH-Spiegel innerhalb von 2 Wochen normalisierte.

Die Ansicht, daß hierbei hyperthyreote Zustände auftreten, können wir nicht teilen, da keiner unserer so behandelten Neugeborenen objektive Symptome einer Hyperthyreose bot und die T3-Spiegel meist im Normbereich lagen, auch wenn die T4-Spiegel erhöht waren. Bei 20% der mit 50 µg behandelten Patienten wurde die Dosis daher für einige Wochen auf 25 oder 37,5 erniedrigt. Unterschiede in den Diagnosegruppen gab es nicht.

Dieses Vorgehen wird bestätigt durch eine 1995 durchgeführte Untersuchung aus Canada, die einen signifikant besseren IQ bei Patienten mit höherer Dosis fand. Wie alle Untersuchungen ist diese Arbeit retrospektiv und nicht randomisiert, so daß als weiterer signifikant unterschiedlicher Faktor der frühere Therapiebeginn der Gruppe mit der höheren Dosis sicher ebenfalls Einfluß auf dieses Ergebnis hat.

Betrachtet man die Daten der zahlreichen Studien zum Ergebnis der frühen Therapie, so muß man feststellen, daß nur wenige Faktoren unwidersprochen einen gesicherten Einfluß auf das Ergebnis der Behandlung haben. Nur der Zeitpunkt des Therapiebeginns, das sozioökonomische Umfeld und die Compliance haben unwidersprochenen Einfluß, während zur Art der Hypothyreose, zum Schweregrad, gemessen an T4 bei Geburt, zum Skeletalter und zur Dosis kontroverse Ergebnisse vorliegen. Da all diese Studien für die anderen Faktoren nicht kontrolliert sind, wird derzeit eine von der ESPE initiierte und von der Fa. Henning unterstützte randomisierte Therapiestudie mit un-

terschiedlichen Dosen durchgeführt, um allgemein akzeptierte Therapierichtlinien zu erarbeiten. Wichtig ist jedoch zu erwähnen, daß alle signifikanten Unterschiede im IQ oder EQ in den erwähnten Studien Unterschiede im Normbereich sind.

Bei unseren Patienten konnten wir ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich der Schwere der Hypothyreose oder der Dosis feststellen. Ein interessantes Ergebnis erbrachte eine bei diesen Patienten durchgeführte Geschwisterstudie, die leicht signifikante Unterschiede zugunsten der nicht betroffenen Geschwister ergab. Welche Relevanz haben jedoch diese leichten Unterschiede? Der Schulerfolg unserer Patienten ist bislang überdurchschnittlich. Die 2 Patienten, die eine Sonderschule besuchen, haben ein komplexes Syndrom mit schwerer Muskelhypotonie und Schluckstörungen. Bei beiden Kindern ist die Schilddrüse normal angelegt und die T4-Spiegel nur mäßig erniedrigt. Die Ätiologie der Störung ist nicht geklärt, die schlechte Entwicklung ist mit Sicherheit nicht auf eine besonders schwere oder schlecht behandelte Hypothyreose zurückzuführen. Somit kann man sagen, daß die Entwicklung der frühbehandelten Hypothyreosen – bis auf einige spezielle Ausnahmen – als normal zu bezeichnen ist, zumindest unter optimalen Bedingungen der Diagnostik und Therapie. Daß dies wiederum nicht für die ganze Bundesrepublik gilt, zeigt eine Studie aus Niedersachsen, die im letzten Jahr veröffentlicht wurde. In Niedersachsen erfolgt die Bestätigungsdiagnostik und Therapie nicht durch ein Behandlungszentrum. Nur ein Viertel aller im Screening aufgefallenen Kinder wurde überhaupt erfaßt, der Beginn der Therapie lag bei 20% der Patienten jenseits der 4. Woche oder war gar nicht bekannt. Ebenso unbekannt war die Art der Hypothyreose bei der Hälfte der untersuchten Kinder. 5 von 25 Kindern über 6 Jahren hatten einen IQ von <85 , und 2 der 12 Kinder im Alter von 4–6 Jahren hatten einen IQ von <85 . Im Vergleich hierzu hatte keiner der Berliner Patienten einen IQ unter 95.

Das Hypothyreosescreening stellt eine der erfreulichsten präventivmedizinischen Errungenschaften der Endokrinologie dar. Endokrinologen, Pädiater und Labormediziner sind dazu aufgerufen, sich gemeinsam stark dafür zu machen, daß die Bedingungen dieser so wertvollen Errungenschaft in der Bundesrepublik verbessert und nicht durch Gedankenlosigkeit bei der Umsetzung von Sparmaßnahmen gar gefährdet werden. Darüber hinaus sollten wir den Blick über die Grenzen Deutschlands schweifen lassen. Wir sind gerade in jüngster Zeit wieder einmal als kinderfeindlichstes Land Europas dargestellt worden. Wir könnten unseren Ruf verbessern, wenn wir als eine der reichsten Nationen Europas uns dafür einsetzen, daß ein Screening und eine Behandlung der Hypothyreose auch auf den noch vielen weißen Flächen der Weltkarte des Hypothyreosescreenings möglich wird. Daß diese weißen Flächen vor unserer Haustür liegen, möchte ich Ihnen zum Abschluß an Hand eines Patienten schildern, den wir im Januar 1995 erstmalig sahen.

Roman wurde in der Ukraine geboren, und dort gibt es bis heute kein Screening. Die Diagnose wurde im Alter von 4 Jahren gestellt, nachdem er erst mit 3 Jahren Laufen lernte und seitdem behandelt wurde. Als er im Januar mit seinen Eltern im Alter von 8 Jahren nach Berlin kam, wunderten wir uns, daß er trotz Therapie kein Aufholwachstum gezeigt hatte. Die Analyse seines Schilddrüsenhormonpräparats ergab eine tägliche Dosis von 3,8 µg. Nach unserer Erkenntnis steht in der Ukraine und Weißrußland L-Thyroxin derzeit nicht einmal für alle Patienten mit Thyreoidektomie nach Carcinom zur Verfügung. Neben den wichtigen Aufgaben für die Qualitätssicherung des Screenings in der Bundesrepublik sollten wir uns daher einsetzen, daß diese letztendlich so einfache präventivmedizinische Maßnahme, die auch kostengünstig ist, wenn man sie vom Profitdenken befreit, allen Kindern dieser Welt zugute kommt.

Diskussion

Grußendorf:

Frau Grüters, wer entscheidet, ob ein Screening durchgeführt wird oder nicht?

Grüters:

Daß ein Screening durchgeführt werden soll, ist gesetzlich geregelt in den Kinderrichtlinien. Es ist vorgeschrieben, daß es gemacht werden soll. Aber wo es gemacht werden soll, liegt im Ermessen der Geburtshilfe, wo die Blutentnahme vom Kind stattfindet. An vielen Stellen wird das Screening aus Kostengründen im krankenhouseigenen Labor durchgeführt oder bei einem nuklearmedizinischen oder sonstigen Institut. Es gibt keine Information, wieviele Kinder wirklich erfaßt werden und was aus denen wird, wieviele Hypothyrosen gefunden und behandelt werden.

Schönberg:

Bitte kommentieren Sie die Bemerkung von Herrn Emrich über diese Befunde in London.

Grüters:

Bei über vierhundert Kindern mit angeborener Hypothyreose wurden Entwicklungs- und Intelligenztests gemacht und gefunden, daß in Abhängigkeit von der Schwere der Hypothyreose, gemessen an der T₄-Konzentration bei Geburt von unter 40 Nanomol pro Liter, es zu einem IQ-Verlust von etwa 8 Punkten kommt. Diese Studie ist aber nicht kontrolliert für den Behandlungsbeginn, und der Behandlungsbeginn in Großbritannien variierte von einem

Lebensalter von 1 bis 2 bis zu 5 Wochen. Die Autoren haben in dieser Untersuchung keine Korrelation zum Behandlungsbeginn gemacht. Wenn man ein Kind mit einer Hypothyreose mit einer T_4 -Konzentration unter 40 Nanomol erst mit drei Monaten einer suffizienten Behandlung zuführt, muß man damit rechnen, daß bleibende Defekte resultieren.

Wenzel:

Als Delegierter für die Ärztekammer Berlin hatte ich bereits Anfang der 80er Jahre beim Deutschen Ärztetag beantragt, daß die Deutsche Ärztekammer zentrale Screeningstellen einrichtet. Dieser Antrag wurde durch die Lobby der Laborärzte abgebügelt. Wenn wir Ärzte als Gesamtheit bei dieser so wichtigen Lösung versagen, müßten doch die Politiker aufgerufen sein. Bei dem derzeitigen, einen hohen Anspruch deklarierenden Gesundheitsminister müssen Anträge aller Fachgesellschaften (Pädiatrie, Endokrinologie etc.) zur Einrichtung der zentralen Erfassung eingehen. Ein Ausweg wäre möglicherweise, die Kassen in ihre Verantwortung zu rufen, um Besserung zu erreichen, indem z. B. das BM-Screening nur abgerechnet werden kann, wenn die Koppelung zum Recall vorliegt.

Grüters:

Bislang ist es so, daß die Recall-Untersuchungen (T_4 , TSH im Serum sowie Thyreoglobulin bei den an Screeningzentren gekoppelten Behandlungszentren, also Heidelberg, Berlin und einigen Universitätskliniken) letztendlich auf Kosten der Universität durchgeführt werden. Die niedergelassenen Labors finanzieren gerade über diese Serumbestimmungen (T_4 , TSH) das Screening. Das ist ein ungelöstes Problem. Ich denke, wir haben jetzt – da wir wegen Frühentlassung der Mütter eine Umstrukturierung des Screenings vornehmen müssen – noch einmal die Chance, das Screening in der Bundesrepublik vernünftig zu organisieren. Wir wollen jetzt einen erneuten Versuch starten, das Screening auf ähnlich gute Beine zu stellen wie in der Schweiz.

Schulte:

Frau Grüters, Herr Torresani hat in einem Dia aufgeführt, daß Kontrolluntersuchungen nach zwei Jahren zur Überprüfung der Diagnose in der Schweiz fest vorgesehen sind. Gibt es ein solches Programm bei uns auch? Sind die Kinderärzte angehalten, bei den U-Untersuchungen nach zwei Jahren eine Überprüfung der Diagnose durchzuführen? Wie sind Ihre Erfahrungen mit der Durchführung einer solchen Kontrolluntersuchung mit falsch-positiven Ergebnissen?

Grüters:

Die Arbeitsgemeinschaft *Pädiatrische Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie* hat empfohlen, daß mit zwei Jahren eine Überprü-

fung der Diagnose stattfindet; und bei Kindern, die an Universitätskliniken oder bei Endokrinologen behandelt werden, erfolgt auch in der Regel eine Überprüfung. Es ist nicht im Rahmen der Vorsorge vorgesehen oder geregelt. Es gibt die Empfehlung, aber inwieweit sie umgesetzt ist, wissen wir nicht. Wir in Berlin machen das routinemäßig und haben in den letzten Jahren keine transienten Fälle mehr gehabt, weil wir die Diagnostik zu Therapiebeginn so optimiert haben, daß wir Kinder mit transientser Hypothyreose erst überhaupt nicht mehr behandeln. In den letzten acht Jahren wurden alle Kinder im Auslaßversuch wirklich als permanent hypothyreot bestätigt.

Neugeborenencreening auf congenitale Hypothyreose: Ergebnisse aus der Schweiz

T. Torresani

Einführung

Seit 1977 wird in der Schweiz das Neugeborenencreening auf congenitale Hypothyreose, als Zusatz zum 1965 eingeführten PKU-Screening, durchgeführt. Die bestehende Struktur für die Abnahme und für den Versand der Proben bei den Neugeborenen und für deren Analyse wurde weitgehend übernommen, da sie sich ausgezeichnet bewährt hatte. Aus organisatorischen und wirtschaftlichen Gründen wurde die analytische Arbeit von Anfang an auf zwei gleich große Laboratorien, in Bern und Zürich, verteilt. Durch Einsatz von denselben Labormethoden und durch koordinierten Einkauf von Geräten und Reagenzien lassen sich wesentliche Einsparungen erreichen, die dem Gesamtprogramm zugute kommen. Beide Laboratorien sind eng mit den lokalen Universitätskinderkliniken verbunden.

Die Blutentnahme für die Screeninguntersuchung erfolgt bei den Neugeborenen in der Regel am 3. oder 4. Lebenstag, üblicherweise in der Geburtsklinik. In denjenigen Fällen, wo das Neugeborene sich bereits zu Hause befindet, erfolgt die Blutentnahme ambulant durch eine Hebamme oder eine Gemeindegeschwester.

Methoden

Das Hypothyreosescreening basiert auf der Messung der TSH-Konzentration im Blut. Wir verwenden dazu einen immunfluorimetrischen Test (DELFLIA) mit hoher Spezifität und Empfindlichkeit [1]. Die Analyse wird täglich, inklusive Samstag, durchgeführt. Alle Arbeitsschritte, mit Ausnahme des Stanzens der Filterpapiere, erfolgen weitgehend automatisch und erfordern nur eine Laborfachkraft für ein Probenvolumen von ca. 45 000 Proben pro Jahr.

Die Betreuung der durch das Screening identifizierten Kinder mit Hypothyreose erfolgt grundsätzlich durch niedergelassene Pädiater oder Allgemeinpraktiker. Das Screeningzentrum leistet in den meisten Fällen nur beratende Dienste. In jährlichen Abständen werden aber die Kinder im Screeningzen-

trum durch einen pädiatrischen Endokrinologen nachkontrolliert. Die Reevaluation der durch das Screening gestellten Diagnose erfolgt im Alter von 2 Jahren.

Ergebnisse

In der Periode 1977 bis 1991 wurden gesamtschweizerisch über 1,2 Millionen Neugeborene auf das Vorhandensein einer Hypothyreose untersucht. Bei mehr als 350 Kindern mußte eine Nachuntersuchung auf Grund eines erhöhten TSH-Wertes angeordnet werden, was einer Rückrufrate von 0,03% entspricht. Bei 82,7% der nachuntersuchten Kinder wurde eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin eingeleitet. Die restlichen Kinder wurden als transitorische Hyperthyreotropinämie klassiert. Als Ursache für diese transitorische Erhöhung des TSH kommt vor allem Jodkontamination durch Desinfektionsmittel (Betadine) oder durch Kontrastmittel in Betracht.

Die Reevaluation der Diagnosen hat gezeigt, daß die Hypothyreose bei 88,8% der behandelten Kinder permanent ist. Bei den restlichen 11,2% fand man hingegen eine transiente Hypothyreose. In einigen Fällen war eine schlecht behandelte Hypothyreose bei der Mutter, mit Übertragung von Thyreoidea blockierenden Autoantikörpern, Ursache für die transiente Hypothyreose. In den meisten Fällen aber fanden wir wiederum Jodkontamination als Ursache. Die Inzidenz der primären Hypothyreose beträgt in der Schweiz somit 1 : 4 538, was mit den Inzidenzen anderer Länder mit ausreichender Jodversorgung vergleichbar ist. Das Verhältnis Mädchen/Knaben beträgt 2,4 : 1, was ebenfalls mit anderen Ländern vergleichbar ist. Am häufigsten wurden Schilddrüsenektopen diagnostiziert, gefolgt von Athyrosen. Vereinzelt haben wir auch Dyshormonogenesen gefunden.

Die Analyse der TSH- und T4-Werte bei Diagnosestellung hat gezeigt, daß bei allen Kindern mit permanenter Hypothyreose die TSH-Werte deutlich über der Norm waren (Tab. 1). Bei den Ektopien haben wir aber häufig nur wenig erhöhte Werte gefunden. Bei vielen dieser Patienten waren die T4-Werte zusätzlich nur knapp erniedrigt oder gar im Normbereich.

Die Substitutionstherapie wurde im Durchschnitt der Periode 1977–1991 bei 91,5% aller Kinder ab dem 10. Lebensstag mit einer Dosierung von 50 µg/d begonnen. Durch organisatorische Verbesserungen, Einführung besserer Analytik (DELFLIA Methode anstatt RIA für die TSH-Bestimmung) wurde aber der Beginn der Behandlung konstant vorgezogen. So lag er in der Periode 1977–1983 bei 11,4 Tagen, in der Periode 1984–1991 aber bei 8,95 Tagen. Zur Kontrolle der Therapie verwenden wir wiederum Blutproben auf Filterpapier. In Gegensatz zum Screening werden aber in diesen Proben neben dem

Tabelle 1 TSH- und T4-Mittelwerte und Ranges bei Diagnose bzw. Reevaluation der Diagnose, getrennt nach den verschiedenen Ätiologien: 1. Athyreose, 2. Ektopie, 3. andere

Diagnose (Alter 10 Tage)			
Ätiologie	1.	2.	3.
TSH (mE/l)	497 (125–1035)	337 (15–812)	302 (55–800)
T4 (nmol/l)	38,5 (7–148)	73,3 (22–198)	52,4 (5–156)
Reevaluation (Alter 2 Jahre)			
Ätiologie	1.	2.	3.
TSH (mE/l)	218	199	199
T4 (nmol/l)	18,9	39	45,1

TSH auch T4 und TBG bestimmt. Die Verwendung von Filterpapierproben ermöglicht eine engmaschige Kontrolle der Therapie, da die oft schwierigen venösen Blutentnahmen bei den Säuglingen entfallen.

Bis heute ist uns 1 Fall von verpaßter Hypothyreose bekannt. Dieses Versagen des Screeningsystems kam aufgrund einer unterlassenen bzw. verwechselten Blutentnahme zustande.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Seit 1977 wird in der Schweiz das Screening auf congenitale Hypothyreose erfolgreich durchgeführt. Unser System basiert einerseits auf der Zusammenfassung der TSH-Bestimmung in nur 2 Laboratorien; andererseits wird großer Wert auf die dezentrale Betreuung der Patienten gelegt. Die enge Zusammenarbeit zwischen Screening-Laboratorien, Universitätskinderkliniken und niedergelassenen Pädiatern hat sich in den vergangenen 18 Jahren bewährt.

Die niedrige Rückrufrate und das fast vollständige Ausbleiben von falsch-negativen Resultaten, besonders was die Laboranalytik betrifft, bestätigen einerseits die Richtigkeit des gewählten Screeningparameters (TSH) und andererseits die Qualität der von uns verwendeten TSH-Meßmethode (DELFI A).

Literatur

- [1] Torresani, T., R. Scherz: Neonatal thyroid screening by a non-radioactive method: evaluation of thyrotropin time-resolved fluoroimmunoassay. *Clin. Chem.* 32 (1986) 1013–1016.

Diskussion

Kallee:

Die „normale“ Fehlerquote bei Laborwerten beträgt $\geq 1\%$. Nun haben Sie aber nur einen Fall, der verpaßt wurde. Bedeutet das, daß die behandelnden Ärzte auf Grund des klinischen Befundes Zweifel an der Richtigkeit des Laborwertes hatten und dann noch einmal bestimmen ließen?

Torresani:

Nein, der verpaßte Fall wurde im Alter von ca. 3 Monaten klinisch gefunden, weil es eine klare (kongenitale) Hypothyreose war. Das System ist so: wir machen ein Screening, aber das entbindet die Ärzte nicht, klinisch nachzuschauen, ob bei einem Kind eine Hypothyreose vorliegen könnte. Und warum wir bis heute nur einen verpaßt haben? Weil wir regelmäßig bei der Ärzteschaft anfragen, ob es Fälle von Hypothyreose gibt, die nicht durch das Screening erfaßt wurden. Die Antwort ist immer ein ‚Nein‘. Es kann sein, daß wir noch andere nicht diagnostiziert haben, aber die sind uns nicht bekannt.

Heckhausen:

Es ist diskutiert worden, daß man das TSH auch im Nabelschnurblut bestimmen könnte. Man erhält dann die Werte schneller, und wenn die Werte pathologisch sind, das TSH erhöht ist, kann man aus der Kopfvene während des stationären Aufenthaltes noch Blut entnehmen. Ist dieses Vorgehen, das wir noch weiter praktizieren, obsolet oder, ist das weiterhin in Ordnung?

Torresani:

Ich glaube, wir sollten das Hypothyreosescreening nicht getrennt von den anderen Neugeborenen-Screening-Programmen anschauen. Es ist sehr wichtig, daß das Neugeborenencreening als Gesamtpräventivmaßnahme gemacht wird. Deshalb sollte nur eine Blutentnahme für alle Parameter organisiert werden. Da gibt es Limitierungen, die nicht erlauben, z. B. mit dem Nabelschnurblut auch andere Parameter im metabolischen Sektor mit der gleichen Genauigkeit zu analysieren. Theoretisch könnte man nur für das Hypothyreosescreening mit der entsprechenden Anpassung der Normalwerte schon ein Nabelschnurblutscreening durchführen. Aber ich würde vom Abtrennen des Hypothyreosescreening von den anderen Screeningprogrammen abraten. Man kann mit Blutproben, die zwischen 24 und 36 Stunden nach Geburt gewonnen werden, mit Sicherheit alle die Krankheiten, die ich auf meinem Dia gezeigt habe, mit gutem Erfolg identifizieren und der Behandlung zuführen.

Konsequenzen des Jodmangels im Säuglingsalter

M. Klett

Einleitung

Deutschland zählt zu den Gebieten mit *moderatem Jodmangel Grad 1* der WHO-Klassifikation. Dies entspricht einer täglichen Jodzufuhr von 50–100 µg. Der Unterschied zu der von der WHO empfohlenen Regeldosis muß daher durch geeignete Maßnahmen supplementiert werden. In Deutschland wird seit den siebziger Jahren in größerem Umfang jodiertes Speisesalz zur *freiwilligen Jodprophylaxe* angeboten. Zwischen 70 und 80% der jungen Familien verwenden inzwischen Jodsalz im Haushalt. Es ist jedoch nachgewiesen [24], daß durch einfaches Zusatzsalzen mit jodiertem Speisesalz täglich im Durchschnitt nur 40 µg Jod zugeführt werden. Eine Verbesserung der Jodversorgung verspricht man sich daher von der kommerziellen Verwendung von jodierter Sackware in Form von Jodsalz oder jodiertem Pökelsalz. Ihre Verwendung bei der Herstellung von Brot (+50 µg) und in der Fleischverarbeitung (+40 µg) verbessert die tägliche Jodzufuhr um weitere 90 µg. Sind die genannten Voraussetzungen erfüllt, erhöht sich die Jodzufuhr unter Einbeziehung der häuslichen Verwendung von Jodsalz (+40 µg) um 130 µg und erreicht unter Hinzurechnung der Basisversorgung von 50 µg eine Tagesmenge von 180 µg. Weil die genannten Maßnahmen freiwilliger Natur sind, rangiert die tatsächliche Versorgungssituation der Bevölkerung in der Regel allerdings deutlich niedriger. Internationale Erfahrungen belegen, daß eine ausreichende Jodversorgung sozial ungleicher Bevölkerungsschichten in einer multikulturellen Gesellschaft nur erreichbar ist, wenn die Jodsupplementierung durch eine *vorsorgende Gesetzgebung* auch den weniger informierten Bevölkerungskreisen und Andersdenkenden ohne fehlerhaft interpretierbare individuelle Wahlmöglichkeiten zugänglich gemacht wird. Daß es an den wissenschaftlichen Grundlagen für eine solche Entscheidung nicht mangelt, zeigen nicht nur die in Tasmanien, Österreich und in der Schweiz gesammelten Erfahrungen [1, 2], sondern auch die individuellen Beobachtungen aus der angewandten Medizin, die sehr wohl belegen, daß die sehr moderate Anhebung der Jodversorgung um 100 bis 200 µg täglich selbst für Patienten mit krankhaft veränderter Schilddrüsenfunktion mit keinen Risiken verbunden ist [21].

Lebensabschnitte mit erhöhtem Jodbedarf (Tab. 1)

Während der Schwangerschaft werden der mütterlichen Schilddrüse zusätzliche Leistungen abverlangt, was sich u. a. auch in einer *Größenzunahme* des Organs äußert. Die Volumenzunahme fällt dabei bei mangelhafter Jodversorgung deutlich größer aus als bei Schwangeren, die zusätzlich mit Jod versorgt wurden. Auch die fetale Schilddrüse profitiert von einer zusätzlichen Jodversorgung [7, 17]. So wiesen nach einer Berliner Studie Neugeborene zusätzlich mit Jod versorgter Mütter am 5. Lebenstag ein durchschnittliches Schilddrüsenvolumen von 0,7 ml auf, während nicht zusätzlich versorgte Neugeborene ein mittleres Volumen von 1,5 ml erreichten [17]. Auch während der Stillzeit dauert die erhöhte Beanspruchung der Schilddrüse fort, gleichzeitig besteht ein erhöhter Jodtransfer in Richtung Muttermilch, wo Jodid aktiv angereichert wird und so den gleichfalls erhöhten Bedarf des Neugeborenen deckt [18]. Für die Zeit der Schwangerschaft und Stillzeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) in Übereinstimmung mit der WHO eine *tägliche Jodzufuhr* von insgesamt 250 µg [5]. Unter Berücksichtigung der mit jodiertem Speisesalz zugeführten Jodmenge empfiehlt sich daher für Mütter während Gravidität und Stillzeit die zusätzliche Versorgung mit Jodtabletten, die in der Größenordnung von 200 µg täglich liegen sollte.

Untersuchungen des Jodgehalts in der Muttermilch haben ergeben, daß in Deutschland der *Jodbedarf gestillter Kinder* allenfalls randständig gedeckt ist. Im Vergleich zu kommerziell hergestellten Milchpräparaten enthält Muttermilch mit durchschnittlich 38 µg Jod/dl deutlich weniger als die in kommerziell hergestellten Säuglingsmilchen enthaltenen Mengen (58 µgJodid/dl) [18]. Ein weiterer Lebensabschnitt, der durch erhöhten Jodbedarf gekennzeichnet ist, betrifft die Pubertät. Sie interessiert hier insoweit, als die häufig bei pubertierenden Mädchen beobachtete Struma, sofern sie nicht manifest wurde, während der Schwangerschaft erneut in Erscheinung tritt und sich dann in der Regel dauerhaft manifestiert. Eine wirksame Jodprophylaxe sollte deshalb nicht erst zum Zeitpunkt der Schwangerschaft einsetzen, sondern sollte alle Lebensalterstufen betreffen.

Tabelle 1 Lebensabschnitte mit erhöhtem Jodbedarf

	zusätzliche Jodidmenge
Neugeborene	mindestens 50 µg Jodid/Tag
Pubertät	200 µg Jodid/Tag
Schwangerschaft	200 µg Jodid/Tag
Struma	200–500 µg/Tag

Durch Jodmangel induzierte Funktionsstörungen

Obwohl die Neugeborenenstruma in Deutschland seit Einführung der Jodsalzprophylaxe weitgehend verschwunden ist, finden sich bei Neugeborenen auch heute noch deutliche Anzeichen für das Vorliegen eines Jodmangels. Die Ursachen des Jodmangels sind dabei überwiegend alimentär bedingt, und werden z. B. auch durch in Lebensmitteln vorhandene antithyreoidal wirkende Substanzen verstärkt. Die infolge Jodmangel ausgelösten Auffälligkeiten des Schilddrüsenstoffwechsels werden bei Neugeborenen durch ein *pathologisches Ergebnis im TSH-Screening* aufgedeckt. So weisen Neugeborene aus Jodmangelgebieten durchschnittlich höhere TSH-Werte auf als Neugeborene aus Gebieten mit guter Jodversorgung. Auch die Zahl kontrollbedürftiger TSH-Werte ist in Jodmangelgebieten erhöht und korreliert umgekehrt proportional mit der Jodversorgung. Während bei moderatem Jodmangel nur der Anteil falsch positiver TSH-Ergebnisse ansteigt, die Zahl der Hypothyreosen sich zunächst aber noch nicht verändert, führt zunehmende Jodverarmung zu angeborener Struma und Hypothyreose. Auf den Nachweis einer zu niedrigen Jodausscheidung im Urin wird üblicherweise verzichtet; der Aufwand wäre unangemessen hoch und das Ergebnis möglicherweise durch peri- oder postnatalen Kontakt mit jodhaltigen Präparaten verfälscht. Ist bei Kontrolle noch immer ein erhöhter TSH-Wert vorhanden, dann besteht der Verdacht entweder auf eine Anpassungsstörung, eine transiente Hypothyreose oder eine manifeste angeborene Hypothyreose. Differentialdiagnostisch von Bedeutung ist die *sichere Abgrenzung* der als harmlose TSH-Erhöhung in Erscheinung tretenden *Anpassungsstörung* von der transienten oder manifesten angeborenen *Hypothyreose*, die in allen Ausprägungen vorkommen kann. Nur die konsequente Überwachung der weiteren Entwicklung von TSH und T₄ bzw. fT₄ schützt vor einer Fehldiagnose. Das Untersuchungsintervall sollte in Abhängigkeit vom TSH-Wert zwischen 3 und 7 Tagen gewählt werden. Der TRH-Test ist hierbei nicht hilfreich, weil Neugeborene, vor allem unter Jodmangel, auf TRH überschießend reagieren und Fehldiagnosen die Folge wären. So fand eine dänische Arbeitsgruppe unter schilddrüsengesunden Neugeborenen TSH-Antworten in der Größenordnung bis 100 U/l. Vor der Veranlassung eines *TRH-Tests bei Neugeborenen* wird daher ausdrücklich *gewarnt* [11, 14].

Weil Neugeborene sehr empfindlich auf Jodmangel oder ein plötzlich erhöhtes Jodangebot reagieren, finden sich relativ häufig als Anpassungsstörung bezeichnete kurzdauernde Störungen der Schilddrüsenfunktion, die den Regelkreis zwischen Schilddrüse und Hypophyse betreffen. Am häufigsten werden TSH-Erhöhungen in Verbindung mit euthyreoten Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone T₄ und T₃ beobachtet. Dieses zeitlich befrei-

stete und nicht therapiebedürftige Phänomen wird als Hyperthyreotropinämie bezeichnet und läßt sich problemlos von der sehr viel selteneren transienten Hypothyreose abgrenzen, deren TSH-Erhöhung immer mit hypothyreoten Schilddrüsenhormonwerten einhergeht. Im Unterschied zur Hyperthyreotropinämie ist die transiente Hypothyreose vorübergehend behandlungsbedürftig. Für die Behandlungsdauer entscheidend ist die Kenntnis der Störfaktoren, die als Auslöser für die Hypothyreose in Frage kommen (z. B. Jodexzess). Grundsätzlich ist anzumerken, daß der Schilddrüsenregelkreis unter Jodmangel funktionell an Stabilität verliert, was seine Neigung zu überschießender TSH-Sekretion erklärt, wie sie z. B. unter Stress oder nach Gabe von TRH zu beobachten ist. Wegen der schlechteren Jodversorgung fallen im TSH-Screening bei Neugeborenen in Deutschland etwa *zehnmal mehr* Kinder durch erhöhte TSH-Werte auf als in den viel besser mit Jod versorgten USA [15]. Aus dem gleichen Grund ist die mit dem TRH-Test bei Neugeborenen in den USA erzielte Diskriminierung zwischen Eu- und Hypothyreose auf die Verhältnisse im Jodmangelgebiet Deutschland nicht übertragbar [20].

Jodmangel infolge Fehlernährung

Wesentlich stärker ausgeprägt sind die Folgen des Jodmangels, wenn die natürlicherweise in der Nahrung vorhandene Jodmenge durch *einseitige Ernährung* mit bestimmten Kostformen reduziert wird. Besonders gefährdet sind Vegetarier, die tierisches Eiweiß völlig ablehnen und sich ausschließlich von Rohkost, Körnern und Gemüse ernähren. Da von diesem Personenkreis in der Regel Ergänzungsstoffe in Tablettenform abgelehnt werden, sinkt die tägliche Jodzufuhr auf ein Niveau, das sonst nur noch in bestimmten Entwicklungsländern angetroffen wird. Der ohnehin bestehende *Jodmangel* wird noch *verstärkt*, weil vegetarische Kost zwangsläufig mit einem höheren Gemüsekonsum einhergeht. Die in einigen Gemüsesorten natürlicherweise vorkommenden antithyreoidalen Substanzen (z. B. Nitrate, Cyanglykoside, Thioglykoside) werden deshalb in größerer Menge aufgenommen und führen so zu einer *Verschlechterung der Jodverwertung*. Die in Deutschland weitverbreiteten Kohlsorten stellen eine wichtige Quelle für Zyanate dar, die ihrerseits mit Jod um den Einbau in die Schilddrüse konkurrieren (Tab. 2). Es ist leicht vorstellbar, daß der bei Vegetariern vermehrte Konsum von Gemüse, das auch antithyreoidale Substanzen enthalten kann, zu einer Verstärkung des bestehenden Jodmangels führt. Eine chronische Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen ist die Folge, ein Vorgang, der keinesfalls hypothetisch ist, sondern dessen Aktualität durch entsprechende Fallbeschreibungen belegt ist [12, 16].

Tabelle 2 Natürliche Strumigene in Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel	Typ
Seetang	Jod
Sojaprodukte	
Kohlgewächse: Weißkohl, Blumenkohl, Broccoli, Kohlrabi, Steckrüben, Rosenkohl, Grünkohl	Thioglykoside
Cassava	Cyanoglykoside
Trinkwasser	Flavonoide, Huminstoffderivate, z. B. Phenole, Resorcin, Phtalate

Antithyreoidale Substanzen in Lebensmitteln

Großangelegte Untersuchungen einer belgischen Arbeitsgruppe haben den Zusammenhang zwischen Jodmangel, Strumigenen und der Hypothyreose belegt [22]. Aus diesen Untersuchungsserien läßt sich ableiten, daß die regionale Variabilität der Strumaprävalenz in erheblichem Umfang durch *nahrungsseitige Strumigene* beeinflußbar ist. Zu ähnlichen Feststellungen kam eine Studie aus Kolumbien [6], wo strumigene Substanzen aus dem Trinkwasser die Kropfrate erhöhten. In Konsequenz führen sowohl der Jodmangel als auch die Kombination zwischen Jodmangel und antithyreoidalen Substanzen zur Hypothyreose, deren Ausprägung und Persistenz im Einzelfall das Ausmaß der zu erwartenden Schädigung bestimmt.

Während die infolge von Jodmangel entstehende intrauterine und postnatale Hypothyreose aufgrund einer mangelnden Ausreifung und Myelinisierung zu irreversibler geistiger Behinderung führt, stehen bei erworbener Hypothyreose im späten Säuglingsalter oder in der Kleinkindperiode Wachstums- und Entwicklungsstörungen im Vordergrund der Symptomatik. Klein [13] hat bereits 1972 darauf hingewiesen, daß durch Frühbehandlung angeborener Hypothyreosen eine normale geistige Entwicklung ermöglicht wird. Diese Beobachtung scheint auch Gültigkeit zu haben für die Entwicklung von Kindern, die mit einer Athyreose geboren wurden [10] und dürfte durch den pränatal erfolgenden plazentalen Transfer mütterlicher Schilddrüsenhormone auf das Neugeborene begründet sein [23]. Hingegen wissen wir von den aus Zaire vorgelegten Untersuchungsergebnissen, daß die Folgen von *Jodmangel in Gegenwart antithyreoidaler Substanzen potenziert* werden und im Einzelfall schwerste hypothyreote Schädigungen bis hin zum Kretinismus nach sich ziehen. Weil die Elimination antithyreoidaler Substanzen aus Lebensmitteln technisch nicht möglich ist, muß *prophylaktisch Jod* in ausreichender Menge zugeführt werden, um die Verdrängung am Rezeptor möglichst klein zu hal-

ten. In den betroffenen Gebieten wurde deshalb eine Jodprophylaxe mit Lipiodol® eingeführt, einer öligen Depotform von Jod, die intramuskulär oder in spezieller Galenik auch oral zugeführt wird [22].

Reaktion auf Jodexzess

Wegen der bei Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen sehr viel ungünstigeren Relation zwischen Körperoberfläche und Körpergewicht, liegt der auf das Gewicht bezogene tägliche Jodbedarf im Vergleich zum Erwachsenen relativ hoch. So bewegt sich der Jodbedarf des Neugeborenen um 10–12 µg/kg/Tag, während Erwachsene mit täglich 3–4 µg Jod/kg ausreichend versorgt sind. Auch dieser Umstand kann als Erklärung für die bei Neugeborenen und Säuglingen wesentlich störanfälligere Schilddrüsenfunktion herangezogen werden. *Neugeborene* und Säuglinge reagieren deshalb besonders *empfindlich auf Veränderungen* des Jodangebots. Dies betrifft nicht nur die Unterversorgung mit Jod, sondern auch das meist iatrogen verursachte *Jod-Überangebot*, das überwiegend durch die Verwendung jodhaltiger Antiseptika entsteht (Polyvidon-Jod-Präparate) oder auf die Applikation jodhaltiger Röntgenkontrastmittel zurückgeht. In Abhängigkeit von der Dosis führt ein überhöhtes Jodangebot sehr rasch zu einer recht *dauerhaften Blockade* der Schilddrüsenfunktion. Auch länger andauernde Hypothyreosen können auf diese Weise verursacht werden. Das oft schwer kalkulierbare Jodüberangebot bewegt sich selbst bei einer harmlos erscheinenden Bepinselung des Nabels nämlich bereits im mg-Bereich. Eine vorübergehende *Substitutionsbehandlung* mit 1-Thyroxin ist in diesen Fällen notwendig, um die bei angeborener Hypothyreose bekannte irreversible Störung der Myelinisierung der Markscheiden zu verhindern und so eine Schädigung der Hirnreifung auszuschließen. Die 1-T4-Behandlung kann erst beendet werden, wenn geklärt ist, ob die verursachende Jodüberladung nicht mehr besteht [14].

Geistige Fehlentwicklung unter Jodmangel

Die Diskussion über das Ausmaß von Schädigungsfolgen, die aufgrund von Jodmangel insbesondere während der entwicklungsbedingt besonders empfindlichen frühen Lebensphase eintreten, ist noch nicht abgeschlossen. Bislang publiziert sind Ergebnisse aus dem nordamerikanischen Raum, die auf Unterschiede in Abhängigkeit von der Qualität der Therapie (compliance) hinweisen [19]. Ältere, jedoch gut dokumentierte Langzeitstudien aus Spanien belegen, daß in besonders jodarmen Gebieten nicht nur das Auftreten angeborener Hypothyreosen häufiger beobachtet wird, sondern auch eine Beeinträchti-

gung der *intellektuellen*, besonders aber der *psychomotorischen und funktionellen Entwicklung* festzustellen ist [3]. Die angeführten Ergebnisse werden durch eine neue Untersuchung aus China unterstützt, die in Abhängigkeit vom intrauterinen Jodmangel Entwicklungsdefizite aufzeigt, die nach Jodprophylaxe während der Schwangerschaft nicht in Erscheinung treten [25].

Vergleichende Untersuchungen der Autoren an mit jodhaltigem Öl (Lipiodol®) behandelten Gruppen zeigten im Vergleich mit einer nichtbehandelten Kontrollgruppe, daß unter Lipiodol® eine Normalisierung der neuropsychologischen Testparameter eintritt. Aus den Studien kann überdies abgeleitet werden, daß die beobachteten Störungen mental in einem niedrigeren IQ (100 gegenüber 123) resultieren und sich bezüglich der Leistungsfähigkeit vor allem im feinmotorischen und perzeptiven Bereich manifestieren. Es ist jedoch nicht geklärt, ob die beobachteten Fehlentwicklungen irreversibel oder durch neurophysiologische Behandlung langfristig ausgleichbar sind [3].

Biomonitoring der Jodversorgung

Die Unterschiede in der Jodversorgung, aber auch in der Zufuhr natürlicher Strumigene legen nahe, ein Indikatorsystem zu entwickeln, das sich als Instrument für ein wirksames Monitoring von Jodmangel und antithyreoidalen Substanzen eignet (Abb. 1).

Der *direkte Nachweis* von Jod aus biologischem Material (z. B. Urin- oder Blutproben) ist zwar methodisch sicher, erfordert aber einen relativ hohen Arbeitsaufwand. Wahrscheinlich hat sich deshalb die Methode als Routineverfahren nicht durchgesetzt. Ihr Einsatz bleibt auf Studien begrenzt, in denen es z. B. um den Nachweis von Jodmangel oder Jodüberschuß geht (Tab. 3).

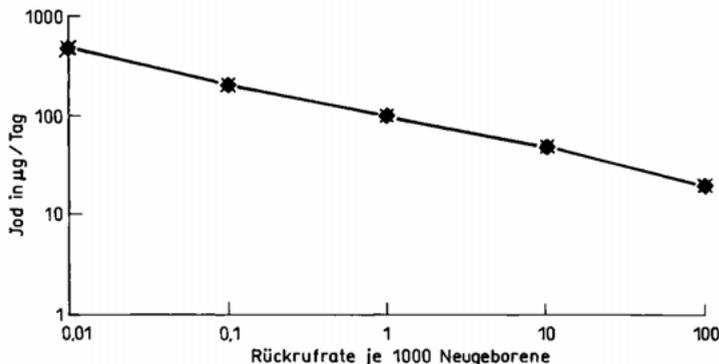


Abb. 1 Biomonitoring der Jodversorgung: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Jodversorgung und Rückrufrate im TSH-Screening bei Neugeborenen.

Unter den *indirekten Möglichkeiten* zum Nachweis von Jodmangel nimmt das *TSH-Screening* bei Neugeborenen einen hohen Stellenwert ein und bietet sich somit als Maß für regionale Vergleiche an. Aus vergleichenden Untersuchungen ist bekannt, daß unter den Bedingungen des Jodmangels in jodarmen Regionen durchschnittlich höhere TSH-Konzentrationen im Neugeborenen-Screening auftreten als unter optimaler Jodversorgung. Auch der Einfluß von Störfaktoren auf die Schilddrüsenfunktion, z. B. durch geburtsbedingte Risiken und Jodüberladung ist ausgeprägter. Die Zahl kontrollbedürftiger Werte im TSH-Screening ist daher ein Maß für die *biologisch wirksame Jodversorgung* der Bevölkerung, die auch den Einfluß etwaiger in der Nahrung oder im Trinkwasser enthaltener antithyreoidaler Substanzen berücksichtigt. Bei der Festlegung des regionalen Jodbedarfs aufgrund der Ergebnisse des TSH-Screening wird damit auch die Größenordnung der geogen oder verhaltensbedingt aufgenommenen antithyreoidal wirksamen Substanzen berücksichtigt und könnte sodann durch gezielte Erhöhung des Jodangebots ausgeglichen werden. Die biologisch wirksame Jodversorgung einer Population könnte auf diese Weise sehr gut *adjustiert und kontrolliert* werden.

Tabelle 3 Indikatoren für Jod-Biomonitoring

Jodmangel (WHO) Jodid µg/Tag	Grad III <25	Grad II >25–50	Grad I >50–100
TSH-Screening	+++*	+++*	+++*
T4-Screening	+++	+	–
T3	+	(+)	–
Thyreoglobulin	+++	+	–
Urinjod	+++	+++	+++
SD-Volumen	++	++	+
Neuropsych. Test	++	+	–

* Preis-Leistungsverhältnis besonders günstig

Literatur

- [1] Adams, D. D., T. Kennedy, J. G. Stewart et al.: Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: Measurements of thyroid stimulating antibodies and thyrotropin. *J. Clin. Endocr.* 41 (1975) 221.
- [2] Als, C., K. Lauber, L. Brander et al.: The instability of dietary iodine supply over time in an affluent society. *Experientia* 51 (1995) 623–633.
- [3] Bleichrodt, N. et al.: Iodine deficiency, implications for mental and psychomotor development in children. In: G. R. DeLong, J. Robbins, P. G. Condliffe (eds.): *Thyroid and the Brain*, pp. 269–287. Plenum, New York, London 1989.
- [4] Delange, F.: Iodine nutrition and congenital hypothyroidism. In: F. Delange, D. A. Fisher, D. Glinde (eds.): *Research in congenital hypothyroidism*, pp. 173–182. Plenum, New York 1989.

- [5] Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr, 5. Aufl. Umschau Verlag Frankfurt/Main 1991.
- [6] Gaitan, E.: Thyroid Disorders: Possible role of environmental pollutants and naturally occurring agents. *Am. Chem. Soc., Div. Environ. Chem.* 26 (1986) 58.
- [7] Glinooer, D., P. DeNayer, F. Delange et al.: A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 258–269.
- [8] Grüters, A., K. P. Liesenkötter, H. Wilgerodt: Persistence of differences in iodine status in Newborns after the reunification in Berlin. *N. Engl. J. Med.* 333 (1995) 29–30.
- [9] Höring, H., H. J. Dobberkan: Nitrat als Manifestationsfaktor der endemischen Struma. In: K. Bauch (Hrsg.): 2. Interdisziplinäres Jodsymposium, S. 106–111. Karl Marx Stadt 1989.
- [10] Illig, R., R. H. Largo, Quin Quing et al.: Geistige Entwicklung bei angeborener Hypothyreose. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 104 (1988) 667–671.
- [11] Jacobsen, B. B., H. Dige-Petersen, L. Hummer: Pituitary thyroid responsiveness to thyrotropin-releasing hormone in preterm and small-for-gestational-age newborns. *Acta Paediat. Scand.* 65 (1976) 433–438.
- [12] Kanaka, C., B. Schütz, K. A. Zuppinger: Risks of alternative nutrition in infancy: a case report of severe iodine and carnitine deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 151 (1992) 786–788.
- [13] Klein, A. H., S. Metzger, F. H. Kenny: Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. *J. Pediatr.* 81 (1972) 912–916.
- [14] Klett, M.: Jodversorgung und Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Neugeborenen. *medwelt* 42 (1991) 54–58.
- [15] Klett, M.: Vortrag anlässlich des 15jährigen Bestehens des Neugeborenen-TSH-Screening, Heidelberg, 30. 1. 1995.
- [16] Krull, F., K. Ohlendorf: Hypothyreote Jodmangelstruma bei 2 Geschwistern als Folge einer alternativen Ernährung. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 141 (1993) 481–482.
- [17] Liesenkötter, K. P., B. Stach, H. Wilgerodt et al.: Earliest prevention of neonatal goiter after iodine prophylaxis during pregnancy. *Europ. J. Endocr.* (in press).
- [18] Manz, F., A. Fuchs, K. Terwolbeck et al.: Jodversorgungszustand gesunder Säuglinge in Deutschland. *Klin. Pädiatr.* 205 (1993) 424–428.
- [19] New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 124 (1994) 383–387.
- [20] Rapaport, R., I. Sills, U. Patel et al.: Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1993) 889–894.
- [21] Schumm-Dräger, P. M.: Jodinduzierte Hyperthyreose. In: D. Reinwein, B. Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse 1993, Therapie der Hyperthyreose, S. 323–342. Walter de Gruyter Berlin, New York 1994.
- [22] Thilly, C., F. Delange, R. Lagasse et al.: Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 (1978) 354–360.
- [23] Vulsmä, T., M. H. Gons, J. M. De Vijlder: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* 321 (1989) 13–16.
- [24] Weber, P., F. Manz, M. Klett et al.: Die Bedeutung von jodiertem Speisesalz für die Jodversorgung von Erwachsenen und Kindern. *Monatsschr. Kinderheilk.* 135 (1987) 137–142.
- [25] Xue-Yi, Xin-Min, J., D. Zhi-Hong, M. A. Rakeman et al.: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. engl. J. Med.* 331 (1994) 1739–1744.

Neugeborenenstruma in den neuen Bundesländern

V. Hesse

Die Jodmangelstruma weist im Kindesalter zwei altersabhängige Maxima auf, diese befinden sich im Neugeborenenalter und in der Pubertät [11, 13]. Ende der 70er und zu Beginn der 80er Jahre betrug die Häufigkeit des Auftretens einer Struma bei Neugeborenen in Westdeutschland 3,1–8,5% [10] und in den heutigen neuen Bundesländern durchschnittlich etwa 5%, wobei Werte zwischen 2,05–12,4% beschrieben wurden [12, 17, 28]. Bei etwa 50% der Neugeborenen mit Struma konnte eine hypothyreote Stoffwechsellage nachgewiesen werden (Tab. 1).

Tabelle 1 Zeichen für Hypothyreose bei Neugeborenen mit Struma connata und Komplikationen in der Peripartalperiode vor Einführung der Jodprophylaxe in den heutigen neuen Bundesländern (Hesse 1994)

	Zahl der Patienten	%	Autoren
subnormale BEI-Werte (<4,0 µg/dl)	93/154	60,4	Hesse et al. 1978, 1988
subnormale T ₄ -Werte	52/103	50,0	Kellner et al. 1987
erhöhte TSH-Werte	143/333	43,0	Kellner et al. 1987
3.–6. Tag p. p.	52/200	26,0	Kellner et al. 1987
5. Tag p. p.	8/ 32	25,0	Rönnefarth 1982
Knochenalterretardierung	58/118	49,0	Hesse et al. 1988
Komplikationen während der Schwangerschaft	59/200	29,5	Hierse, Hesse 1978

Die Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt betragen nahezu 30% [15]. Neben den aufgeführten Komplikationen wurden in Einzelfällen sogar tödliche Ausgänge beschrieben [26].

Ursache der hohen Kropffrequenz war ein ausgeprägter Jodmangel der Mütter und der Neugeborenen, der in beiden Teilen Deutschlands existierte [vergl. auch 16, 25]. Der Jodmangel war so extrem, daß in einer europäischen Studie die niedrigste Jodausscheidung bei Neugeborenen in deutschen Städten (Freiburg mit 11 µg/l und Jena mit 8 µg/l) nachgewiesen wurde. Sämtliche Neugeborenen hatten eine Urinausscheidung unterhalb der Norm (<50 µg/l [5, 6]).

Bei unseren Untersuchungen in Jena fanden wir erwartungsgemäß nicht nur eine extrem verminderte Jodausscheidung der Neugeborenen, sondern auch der Mütter ($19,3 \pm 7,4$ µg/l, n = 57, 1982) und in der Muttermilch ($13,6 \pm 8,2$ µg/l, n = 57, 1983).

Nach Einführung der Jodsalzprophylaxe in den neuen Bundesländern (1983 Salzdodierung mit 20 mg KI/kg, 1985 32 mg KIO₃/kg und Jodierung von Mineralmischungen für die Tierernährung mit 18 mg KIO₃/kg 1986) kam es innerhalb von wenigen Jahren zu einem drastischen Rückgang der Kropfhäufigkeit im Neugeborenenalter, die am Beispiel der an der Universitätskinderklinik in Jena stationär betreuten Patienten aufgezeigt werden soll (Tab. 2).

Tabelle 2 Häufigkeit der Neugeborenenstruma vor und nach Einführung der Jodprophylaxe in den neuen Bundesländern (in der Stadt Jena 1978–1988) (Hesse et al. 1988)

Jahr	Anzahl der Geburten	Neugeborene mit Struma	%
1978	2598	156	6,0
1981	2701	107	3,9
1983	2762	77	2,7
Jodprophylaxe:			
1984	2728	16	0,6
1986	2687	3	0,1
1988	2539	2	0,1

Insgesamt fiel die Strumahäufigkeit der Neugeborenen auf unter 1% ab [3]. Die Anzahl der Belegungstage (mit der Diagnose Struma connata) ging z. B. an der Universitätskinderklinik Jena von 445 (1978) auf 14 (1986) zurück [12].

Ebenso wie die Urinjodausscheidung bei den Müttern (Jena 1982: $19,3 \pm 7,4 \mu\text{gI/l}$, $n = 57$; 1987: $64,6 \mu\text{gI/l}$, $n = 32$) stieg auch die Urinjodausscheidung der Neugeborenen an, wobei die Mittelwerte noch unterhalb der Norm lagen (Tab. 3) und deutliche regionale Differenzen zu erkennen waren.

Tabelle 3 Urinjodausscheidung bei Neugeborenen (5. Lebenstag) vor, während und nach der Durchführung der Jodprophylaxe in den neuen Bundesländern*

Jahr	Ort	n	Jodid $\mu\text{g/l}$	Autoren
1982	Jena	54	$10,6 \pm 6,6$	Hesse et al. 1988
1987	Jena	44	$38,9 \pm 31,9$	Hesse et al. 1989
1991	Berlin	111	$38,8 \pm 16,7$	Hesse et al. 1993
1988	Erlabrunn	50	$33,2 \pm 24,0$	Einenkel, Stach 1992
1991	Erlabrunn	50	$22,8 \pm 13,9$	Einenkel, Stach 1992
1980–1988	Leipzig	57	22,3	Willgerodt et al. 1991
1986–1989	Leipzig	63	34,0	Willgerodt et al. 1991
1992	Leipzig	87	28,2	Willgerodt et al. 1995

* Allgemeine Jodprophylaxe 1983–1989

Die Rückrufrate des TSH-Neugeborenen-Screening reduzierte sich infolge der Reduktion transitorischer Hypothyreosen in Greifswald von 0,7 auf 0,1% [19], das Schilddrüsengewicht verstorbener Neugeborener in Chemnitz von 9 g auf 1,9 g [3] und das sonographisch gemessene Schilddrüsenvolumen auf 2,2 ml [7].

Auffallend war, daß der Jodgehalt der Muttermilch als Ausdruck einer noch unzureichenden Jodversorgung der Mütter nur verzögert anstieg; 1982: $13,6 \pm 8,2 \mu\text{g/l}$, 1987: $19,3 \pm 7,6 \mu\text{g/l}$, 1991: $38 \mu\text{g/l}$ [2, 13]. Dagegen erhöhte sich der Jodgehalt der Kuhmilch von $17 \mu\text{g/l}$ 1985 auf $81 \mu\text{g/l}$ 1989 [1].

Nach dem Übergang auf eine freiwillige Jodsalzprophylaxe, die ohne ausreichende Erläuterungen für die Bevölkerung in den neuen Bundesländern vorgenommen wurde, kam es 1990/1991 zu einem drastischen Rückgang des Verkaufs an jodiertem Haushaltssalz von 84% auf 22%. In verschiedenen Städten fiel die Urinjodausscheidung Erwachsener auf Werte zurück, wie sie vor der Einführung der Jodsalzprophylaxe gemessen wurden [22]. Erfreulicherweise konnte eine Zunahme der Neugeborenenkröpfe aber nicht dokumentiert werden, desgleichen erhöhte sich die Rückrufrate des TSH-Neugeborenen-Screening in Greifswald nicht [22].

Um die Veränderungen der Jodversorgung zu dokumentieren, führten wir in Fortführung unserer 1982 in Jena begonnenen Untersuchungen in Berlin-Lichtenberg seit 1991 ein jährliches Monitoring der Jodausscheidung Neugeborener durch. Die Jodbestimmungen werden mittels modifizierter Cer-Arsenit-Methode [27] vorgenommen.

Die entsprechenden Werte können aus Tab. 4 und Tab. 5 entnommen werden.

Tabelle 4 Urinjodausscheidung bei Neugeborenen (5. Lebenstag) in Berlin-Ost (Lichtenberg) nach Beendigung der generellen Jodprophylaxe und Übergang zur frei wählbaren Jodprophylaxe

Jahr	Urinjod $\mu\text{g/l}$ Median (5–95 Perz.)	n	Schilddrüsenvolumen ml	Autoren
6/1991	<u>34,9</u> (17,9–64,7)	(111)	–	Hesse et al.
11/1991	<u>29,9</u> (6,1–111)	(100)	$1,6 \pm 0,4$ (n = 24)	Hesse et al.
1992	<u>45,0</u> (0–124)	(129)	$1,8 \pm 0,6$ (n = 51)	Hesse et al.
1993	<u>44</u>	(232)	–	Moers et al.
12/1994	<u>65</u> (15–216)	(46)	–	Hesse et al.
5/6/1995	<u>64</u> (27–145)	(42)	$1,18 \pm 0,4$ (n = 25)	Hesse et al.

Tabelle 5 Urinjodausscheidung und TSH-Werte Neugeborener von Müttern mit und ohne Struma. Berlin-Lichtenberg, Juni 1991, 5. Tag p. partum

Neugeborene von Müttern ohne Struma			Neugeborene von Müttern mit Struma		
Jodausscheidung ($\mu\text{g/l}$)		TSH (mE/ml)	Jodausscheidung ($\mu\text{g/l}$)		TSH (mE/ml)
$x \pm s$ (n)	Median (n) (Bereich 5–95 Perz.)	Median (n) (5–95 Perz.)	$x \pm s$	Median (n) (5–95 Perz.)	Median (n) (Bereich 5–95 Perz.)
$39,0 \pm 17,7$ (81)	36,9 (81) (17,9–68,7)	0,97 (81) (0,38–2,16)	$37,7 \pm 14,7$	34,4 (30) (21–67,8)	0,87 (30) (0,35–2,71)

Neugeborenenkröpfe beobachteten wir nicht. Es fällt auf, daß von Juni bis November 1991 eine abfallende Tendenz der Urinjodausscheidung nachzuweisen ist, Medianwerte 34,9 bzw. 29,9 $\mu\text{g/l}$. Der Mittelwert vom Juni 1991 entspricht einem Mittelwert, den wir 1987 bei Jenenser Neugeborenen gemessen hatten ($38,8 \pm 16,7 : 38,9 \pm 31,9 \mu\text{g/l}$). 1992 war eine leichte Anstiegstendenz der Werte nachzuweisen, die 1993 anhielt. In Leipzig kam es zu einem Abfall der Urinjodausscheidungen bei Neugeborenen von 1986–1989 ($33,9 \mu\text{g/l}$) auf $28,2 \mu\text{g/l}$ im Jahre 1992 ($n = 87$, $p < 0,05$ [29]).

Ein Medianwert der Urinjodausscheidung oberhalb der unteren Norm von $50 \mu\text{g/l}$ wurde erstmals im Dezember 1994 nachgewiesen ($65 \mu\text{g/l}$). Dieser Trend hielt in der Mitte des Jahres 1995 an (Medianwert $64 \mu\text{g/l}$ im Mai/Juni 1995, $n = 42$). Das Schilddrüsenvolumen der Neugeborenen betrug 11/1991 $1,6 \pm 0,4 \text{ ml}$ ($n = 24$) und 3/1992 $1,8 \pm 0,6 \text{ ml}$ ($n = 51$) und 1995 $1,18 \pm 0,4 \text{ ml}$ ($n = 25$) (vgl. Tab. 6). Die Urinjodausscheidung der Mütter war 1995 am 5. Tag p. partum noch deutlich erniedrigt ($46,5 \pm 13,6 \mu\text{g/g}$ Kreatinin $n = 38$).

Nach konsequenter Jodtablettenprophylaxe von Schwangeren mit $300 \mu\text{g/Tag}$ konnten Liesenkötter [20] bei Berliner Neugeborenen ein Schilddrüsenvolumen von $0,7 \text{ ml}$ bestimmen, die Vergleichsgruppe hatte ein durchschnittliches Volumen von $1,5 \text{ ml}$ ($0,4$ – $2,6 \text{ ml}$).

Der Vergleich der Jodversorgung Neugeborener im wiedervereinigten Berlin ist von besonderem Interesse. 1991 und 1992 war die Anzahl besonders niedriger Urinjodaausscheidungswerte (<25 bzw. $<50 \mu\text{g/l}$) im Westteil der Stadt höher [9, 13]. Entsprechend war auch die TSH-Rückrufrate des in Berlin zentralisierten Hypothyreose-Neugeborenen Screenings infolge vermehrter transitorischer Hypothyreosen im Westteil der Stadt größer (196 „recalls“ West, 11 Ost). Die durchschnittlichen TSH-Serumwerte waren gleichfalls in den westlichen Stadtbezirken erhöht [9]. 1993 konnten keine wesentlichen Unterschiede der Urinjodausscheidung zwischen den beiden Teilen der Stadt mehr nachgewiesen werden [23].

Tabelle 6 Schilddrüsengewichte bzw. -volumina bei Neugeborenen und Kindern

Neugeborene (Ostdeutschland):

vor Jodprophylaxe (vor 1983):

Chemnitz	8,5 ml	9,2 ± 5,2 ml	n = 1948
Leipzig	2,9 ml	(3,1 g)	n = 9

während der Jodprophylaxe (1987–1990):

Chemnitz 1990/91:	1,8 ml	(2,2 ± 1,8 g)	n = 927
Erlabrunn 1988	2,1 ml	(1,0 – 3,9 ml)	n = 50

nach der Wiedervereinigung (ab 1991):

Berlin (Ost) 1991		1,60 ± 0,40 ml	n = 24
Berlin-Lichtenberg (Ost) 1992		1,80 ± 0,54 ml	n = 51
Berlin-Lichtenberg (Ost) 1995		1,18 ± 0,40 ml	n = 25
Berlin (West) 1992		1,5 ml (0,4–2,6 ml)	n = 71

Pubertät, 13- bis 15jährige Kinder:

1985 Alt-Bundesländer (13 J.)		9,3 ± 5,3 ml		Gutekunst et al. 1988
1987 Gießen	Knaben	7,2 ± 2,2 ml	n = 34	Klingmüller et al.
1987	Mädchen	8,1 ± 2,9 ml	n = 34	ebenda
1989 Erlabrunn		10,7 ± 2,4 ml		
1992 Jena	Knaben	13,5 ± 5,0 ml	n = 24	Rönnefarth et al.
1993	Mädchen	14,2 ± 4,3 ml	n = 40	ebenda

Der Anstieg der Jodausscheidung der Neugeborenen, der Ende 1994 erreicht wurde, könnte als Ausdruck einer stärkeren Jodsalznutzung durch Schwangere gewertet werden. 1994 nahm die Nutzung von jodiertem Sacksalz für Gemeinschaftsverpflegungen drastisch zu (Anstieg von Jodsalz und jodiertem Nitritpökelsalz von 6% 1993 auf 24% 1994). Desgleichen setzten zunehmend mehr Bäcker und Fleischer Jodsalz bei der Fertigung von Back- und Fleischwaren ein.

Der Jodverzehr erwachsener Frauen stieg von 1991 zu 1994 durchschnittlich von 46 auf 80 µg/Tag und der von Männern von 66 auf 102 µg/Tag an [2]. (Der Stichprobenumfang der 1994 einbezogenen Probanden ist in dieser Studie allerdings gering). Die Jodkonzentration der Muttermilch erhöhte sich erstmalig von 38 µg/l im Jahre 1991 auf 86 µg/l im Jahre 1994; $p < 0,001$ [2].

Die Neugeborenenstruma ist der feinste Indikator der Jodversorgung der Bevölkerung. Die vorliegenden Befunde aus den neuen Bundesländern deuten darauf hin, daß die Phase der Verschlechterung der Jodversorgung überwun-

den erscheint und die freiwillige Jodsalzprophylaxe in Deutschland Fortschritte macht. Hinzu kommt die nunmehr klare Empfehlung der gynäkologischen Fachverbände und des ehemaligen BGA zur Jodsubstitution in der Schwangerschaft, die zu einer Verbesserung der Jodversorgung des Feten führen dürften.

Um weitere Fortschritte zu erreichen sollten stillende Mütter 200 µg Jod pro Tag nach der Geburt erhalten. Die Formulamilchen sind mit durchschnittlich 60 µg Jod/l angereichert. Beikost auf Getreidegrundlage und Milchfertigbreie, die jodiert sind, sollten darüberhinaus konsequent als Beikost zur Verbesserung der Jodversorgung des Säuglings genutzt werden [14, 21].

Literatur

- [1] Anke, M., G. Wenk, H. Heinrich et al.: Die Wirkung jodierter Mineralstoffmischungen für Rind und Schwein auf die Jodversorgung und Strumaprophylaxe. *Z. Ges. Inn. Med.* 44 (1989) 41–44.
- [2] Anke, M., B. Groppe, M. Müller et al.: Der Jodgehalt der Lebensmittel und Getränke, der Jodverzehr und Jodstatus Erwachsener Deutschlands von 1988 bis 1994. Arbeitsmaterial des Arbeitskreises Jodmangel Deutschlands 1995.
- [3] Bauch, K. H., W. Seitz, S. Förster et al.: Zur Frage des alimentären Jodmangels in der DDR nach Einführung der interdisziplinären Jodprophylaxe. *Z. gesamte Inn. Med.* 45 (1990) 8–11.
- [4] Bauch, K. H., W. Seitz, S. Förster et al.: Die interdisziplinäre Jodprophylaxe der ehemaligen DDR nach der deutschen Wiedervereinigung und der Stellenwert des jodierten Paket-Speisesalzes für die Verbesserung der alimentären Jodversorgung. Ein Rück- und Ausblick. *Z. gesamte Inn. Med.* 46 (1991) 615–620.
- [5] Delange, F., P. Heidemann, P. Bourdoux et al.: Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol. Neonate* 49 (1986) 322–330.
- [6] Delange, F., H. Burgi: Iodine deficiency in Europe. *Bull. World Health Org.* 67 (1989) 317.
- [7] Eienkel, D.: Sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse bei Neugeborenen. *Pädiatr. Grenzgeb.* 28 (1989) 79.
- [8] Eienkel, D., B. Stach: Zur Effektivität der interdisziplinären Jodprophylaxe bei Neugeborenen. *Sozialpädiatrie* 14 (1992) 21–27.
- [9] Grüters, A., K. P. Liesenkötter, W. Göpel et al.: The screening for congenital hypothyroidism reflects the difference of iodine supply in Berlin. *Exp. Clin. Endocrinol.* 101 (1993) 86.
- [10] Heidemann, P. H., P. Stubbe, K. v. Reuss et al.: Jodausscheidung und alimentäre Jodversorgung bei Neugeborenen in Jodmangelgebieten der Bundesrepublik. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 773–778.
- [11] Hesse, V., G. Bertram-Bewer, H. Edelmann et al.: Orientierende Untersuchungen zur Strumahäufigkeit und Urinjodausscheidung bei Schülern der DDR. *Dt. Gesund. Wesen* 33 (1978) 2280–2286.
- [12] Hesse, V., G. Rönnefarth, I. Sander et al.: Erste Erfolge des Jodierungsprogrammes der DDR-Kropfhäufigkeit und Jodversorgung bei Kindern vor und nach Einführung der Jodprophylaxe. *Kinderärztl. Praxis* 56 (1988) 233–240.
- [13] Hesse, V.: National programme of iodine prophylaxis and neonatal thyroid function. In: F. Delange, J. T. Dunn, D. Glinioer (Hrsg.): *Iodine Deficiency in Europe*. Plenum Press, New York 1993 S. 219–224.

- [14] Hesse, V.: Folgen des Jodmangels aus pädiatrischer Sicht. In: R. Großklaus, A. Somogyi (Hrsg.): Notwendigkeit der Jodsalzprophylaxe, S. 15–27. bga Schriften 3/94.
- [15] Hierse, M.: Die Ergebnisse der Nachuntersuchung von Kindern mit connataler Struma. Diplomarbeit. Fr.-Schiller-Univ. Jena, 1978.
- [16] Homoki, J., J. Birke, U. Loos et al.: Thyroid function in term newborn infants with congenital goiter. *J. Pediatr.* 86 (1975) 753–758.
- [17] Kellner, R., B. Haerting, J. Haerting et al.: Untersuchungen zur Epidemiologie der transitorischen perinatalen Hypothyreose (Struma connata). *Dt. Gesundh. Wesen* 35 (1980) 1403–1407.
- [18] Kellner, R., F. Nagel, R. Schobess et al.: Untersuchungen zu Schilddrüsenunterfunktion von Neugeborenen mit endemischer Struma connata. *Z. klin. Med.* 42 (1987) 217–223.
- [19] Kirsch, G., W. Meng: Jodmangel und Strumaprophylaxe in der DDR. *Z. Klin. Med.* 45 (1990) 2271–2273.
- [20] Liesenkötter, K. P., A. Grütters, W. Göpel et al.: Determination of neonatal thyroid volume by ultrasound in a randomized trial of iodine supplementation during pregnancy. *Exp. Clin. Endocrinol.* 101 (1993) Suppl. 123.
- [21] Manz, F.: Jodmangel und Jodmangelprophylaxe in Deutschland. *Dtsch. Ernähr. Med.* 20 (1995) 68.
- [22] Meng, W., G. Kirsch, A. Schindler et al.: Iodine deficiency is still existent in East Germany. *Exp.-Clin. Endocr.* 101 (1993) 160.
- [23] Moers, A., R. Großklaus, V. Hesse, et al.: Jodversorgungsstatus von Neugeborenen in Berlin. *Kinderarzt* 25 (1994) 932–935.
- [24] Rönnefarth, G.: Untersuchungen zur Struma connata im Jenaer Endemiegebiet, Inaug. Diss., Jena 1983.
- [25] Van Reuss, K. V., O. H. Wieland: Jodmangel, kongenitale Struma und kongenitale Hypothyreose. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 1918–1921.
- [26] Verron, G.: Befund bei Struma congenita. In: V. Hesse (Hrsg.): Endokrinologie im Kindesalter, S. 16–23. *Wiss. Beiträge der Fr.-Schiller-Univ. Jena*, 1976.
- [27] Wawschinek, O., O. Eber, W. Petek et al.: Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels einer modifizierten Cer-Arsenit-Methode. *Berichte der ÖGKC*, 8 (1985) 13–15.
- [28] Willgerodt, H., B. Stach, E. Keller: Die Jodversorgung von Neugeborenen und Erwachsenen nach Einführung der Jodprophylaxe in der ehemaligen DDR – ein Zwischenbericht und Vergleich mit Neugeborenen in Prag/CSFR. *Zschr. Klin. Med.* 46 (1991) 965–968.
- [29] Willgerodt, H.: Jodmangelstruma – Therapie und Präventionsmaßnahmen. Vortrag. *Dt. Ges. für Kinderheilkunde. Krefeld* 7.–10. 9. 1995.

Zum Verhalten der Schilddrüsenmassen perinatal Verstorbenen im Spiegel der alimentären Jodversorgung

*K. Bauch, A. Rockel, H. Waller, A. Forkmann, K. Kempe,
Chr. Schneider*

Die Schilddrüse des Feten und Neugeborenen reagiert auf Jodmangel und Jodexzeß sehr empfindlich [1 a, 8, 12]. Da die Versorgung des Feten bis zur Geburt nur über die Jodaufnahme der Schwangeren garantiert wird, ist das gehäufte Auftreten konnataler Strumen Ausdruck eines Jodmangels der Mutter. Die Häufigkeit der konnatalen Struma kann daher als Gradmesser der Schwere eines Jodmangels gelten. Die Häufigkeit der konnatalen Struma und die Bestimmung des Schilddrüsengewichtes perinatal Verstorbenen gestatten, die Güte der alimentären Jodversorgung über Zeiträume zu verfolgen, wo die sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse noch nicht zur Verfügung stand [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Der Bezug zur Gegenwart kann Effizienz oder Insuffizienz prophylaktischer Aktivitäten zur Beseitigung eines alimentären Jodmangels aufzeigen.

Im Jodmangelgebiet des Regierungsbezirkes Chemnitz, der das mittlere, westliche Erzgebirge und Erzgebirgsvorland umfaßt, sollte dieser Frage nachgegangen werden. Der Untersuchungszeitraum reiche von 1967 bis 1994.

Untersuchungsgut und Methodik

1. Es wurden Entbindungsjournale der Frauenklinik Chemnitz der Jahre 1981 bis 1994 (n = 44 010) hinsichtlich der Eintragungen konnataler Strumen durchgesehen. Die Diagnostik basierte auf Inspektion und Palpation.

2. In den Jahren 1967 bis 1976 wurde im Pathologischen Institut Karl-Marx-Stadt Chemnitz (damaliger Prosektor Dr. med. habil. K. Kraus) die Schilddrüsenmasse bei denjenigen perinatal Verstorbenen bestimmt, deren Schilddrüse makroskopisch vergrößert war (n = 1948). Die Analyse erfolgte anhand der vorliegenden Sektionsprotokolle retrospektiv.

3. Von 1977 bis 1990 wurden generell die Schilddrüsenmassen aller 1222 perinatal Verstorbenen in den Pathologischen Instituten Chemnitz (Chefarzt Priv.-Doz. H. Waller), Aue (Chefarzt Dr. W. Büttner) und Plauen (Chefarzt Dr. K. H. Brauer)* und von 1992 nur noch im Pathologischen Institut Chem-

* Den Chefarzten Dr. Büttner und Brauer sei für Ihre Messungen herzlich gedankt.

nitz prospektiv bestimmt. Entsprechend den damaligen Festlegungen wurde von einer normalen Schilddrüsenmasse des Neugeborenen von $3 \pm 0,2$ g ausgegangen [15 a, 18].

Ergebnisse

1. Die konnatale Struma, wie sie den Geburtshelfern auffiel, ohne daß diese eine spezielle thyreoidale Ausbildung erfahren hatten, sank von 1981 bis 1987/

Tabelle 1 Häufigkeit der konnatalen Struma im Entbindungsgut (n = 44.010) der Frauenklinik Chemnitz (Chefarzt: Prof. Dr. K. Renziehausen) von 1981 bis 1994

Jahr	Geburten n	n	Struma connata %
1981	4.123	63	1,53
1982	4.161	30	0,72
1983	3.924	32	0,82
1984	3.871	36	0,93
1985	3.802	12	0,32
1986	3.774	1	0,03
1987	4.225	–	–
1988	4.161	–	–
1989	3.657	–	–
1990	2.921	–	–
1991	1.702	–	–
1992	1.337	–	–
1993	1.196	–	–
1994	1.126	–	–

1994 auf unter 1% (Tab. 1). In den letzten Jahren sind keine konnatalen Strumen mehr beobachtet worden.

2. Unter 1948 perinatal Verstorbenen fand sich bei 12,8% eine makroskopisch vergrößerte Schilddrüse. Die mittlere Schilddrüsenmasse betrug $9,2 \pm 5,2$ g, die höchste 45 g (Tab. 2). 3,8% hatten Trachealstenosen.

3. Bei der prospektiven Bestimmung der Schilddrüsenmasse aller perinatal Verstorbenen hatten 1978 noch 53,2% eine Schilddrüsenmasse über 3 g, bis 1994 waren es nur noch 1,6%. Im Untersuchungszeitraum 1977 bis 1994 sank die mittlere Schilddrüsenmasse von 6 auf 0,9 g.

Diskussion

Die Häufigkeit der konnatalen Struma und die Schilddrüsenmasse der perinatal Verstorbenen galten seit langem als Parameter zur Beurteilung der Güte

Tabelle 2 Schilddrüsenmassen (g) perinatal Verstorbener 1967–1976 und 1977–1994

Jahr	n	x	Schwankungsbreite	>3 g (%)
1967–1976	1.948	9,0	3,3–45,0	
–1978	237	6,0	0,6–16,0	53,2
–1981	124	2,9	0,3–10,0	33,1
–1984	180	2,6	0,2–10,5	23,9
–1987	402	2,2	0,1–19,4	19,2
–1990	218	1,7	0,2– 5,1	9,6
–1994	61	0,9	0,1– 3,2	1,6

der alimentären Jodversorgung [13, 14, 15, 17, 18]. Der Jodversorgung kommt in der Schwangerschaft besondere Bedeutung zu. In der Schwangerschaft erhöht sich der Jodbedarf. Wenn er nicht hinreichend gedeckt wird, verschärft er sich um einen Schweregrad [2]. Zu- oder Abnahme der Häufigkeit der Struma bei Neugeborenen oder Schwangeren sind die Folge [2, 5].

Die Häufigkeit der visuell diagnostizierten konnatalen Struma bei perinatal Verstorbenen stimmte mit der klinisch diagnostizierten Neugeborener überein [2, 9, 19]. Dank einer in den 80er Jahren besonders nach Einführung der interdisziplinären Jodprophylaxe einsetzenden verbesserten Jodzufuhr

neue Bundesländer	alte Bundesländer
– 1983 allgemeine Strumaprophylaxe: 20 mg KJ/kg Haushalssalz	– 1981 neue Diätverordnung: erst 20 mg KJ/kg, dann 32 mg Jodat/kg Haushalssalz, Freiwilligkeitsprinzip
– 1985 Jodkommission: 84% des <i>Paket-salzes mit 32 mg Kaliumjodat/kg ange-reichert</i>	– 1984 Arbeitskreis Jodmangel
– 1986 <i>jodhaltige Mineralstoffmischun-gen</i> bei Nutztieren	– 1989 <i>Zusatzstoff-Zulassungsverord-nung</i> : Verwendung von jodiertem Spei-sesalz in Großküchen und Lebensmittel-herstellung möglich
– 1990/91 Jodierung der Salzsackware mit 20 mg Jodat/kg. „Freiwilligenprinzip“ führt zum Rückgang des Jodsalzver-brauchs im Haushalt auf etwa 20%	– 1990 40% der Bevölkerung verwenden Jodsatz, zunehmend auch in Bäckereien und Kantinen eingesetzt
– 1993 <i>zweite Jodverordnung: spezielle Kennzeichnungspflicht entfällt</i>	
– 1994 <i>Jodsupplementierung der Säuglings-Fertignahrung</i>	

Abb. 1 Jodprophylaxe in den alten Bundesländern vor und nach der Wiedervereinigung (nach Bauch, K., 1994).

(Abb. 1, Tab. 3) verringerte sich die Häufigkeit der konnatalen Struma. Die mittlere Schilddrüsenmasse von 2,2 g im Jahre 1987 entspricht dem 1988 von Einkenel in unserem Raum sonographisch bestimmten mittleren Schilddrü-

Tabelle 3 Durchschnittliche Jodausscheidung (\pm SEM) in Chemnitz/Sachsen bei 13- bis 15jährigen Schülern 1985–September 1993 (K. Bauch, W. Pfefferkorn, Chr. und O. Müller, B. Sieber, A. Stellmach, W. Seitz)

Untersuchungsdatum	Anzahl n	Jodausscheidung $\mu\text{g/l/g}$ Kreatinin	
Februar 1985	51	$27,7 \pm 1,7$	Beginn der Salzjodierung
Februar 1986	46	$24,7 \pm 1,1$	
März 1986	41	$24,1 \pm 0,9$	
Juli 1986	57	$49,2 \pm 2,8$	Einführung der Jodierung von Futtermaterial- mischungen
September 1986	54	$55,9 \pm 3,3$	
Januar 1987	92	$54,7 \pm 3,2$	
März 1987	44	$63,0 \pm 5,3$	
September 1987	44	$56,2 \pm 3,4$	
Dezember 1987	43	$57,2 \pm 3,4$	
Dezember 1989	107	$74,0 \pm 5,0$	
September 1990	79	$68,8 \pm 6,1$	
September 1992	41	$98,2 \pm 6,6$	
September 1993	33	$83,3 \pm 7,9$	

senvolumen von 2,1 ml [6]. Gleichweise stimmen auch die Schilddrüsenmassen im Jahre 1990 und 1994 (1,7 g und 0,9 g) mit den von Hesse u. Mitarbeitern 1995 in Berlin-Lichtenberg sonographisch bestimmten Schilddrüsenvolumina von $1,18 \pm 0,4$ ml überein [10]. Lediglich 1,6% der perinatal Verstorbenen hatten noch eine Schilddrüsenmasse über 3 g.

Wenngleich heute die normale Schilddrüsenmasse des Neugeborenen mit $1,5 \pm 2,0$ g definiert wird, stört dennoch die Verwendung der von Wegelin und Ross angegebenen Normalmasse von $3,0 \pm 0,2$ g nicht die Beurteilung [15 a, 18]. Letztere wurde bewußt zur besseren Vergleichbarkeit herangezogen.

Die renale Jodausscheidung der Frauen nahm zu (Abb. 2). Im Regierungsbezirk Chemnitz dürften Schwangere nicht nur über die interdisziplinäre Jodprophylaxe, sondern auch über eine sorgfältige medikamentöse Substitution durch Frauenärzte und Geburtshelfer einer verbesserten Jodzufuhr teilhaftig geworden sein.

Schlußfolgerung

1. Wenngleich in der Bundesrepublik Deutschland eine optimale Jodversorgung, gemessen an der renalen Jodausscheidung von unter $100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin, noch nicht erreicht war, hatte sich im Beobachtungszeitraum von 1967 bis 1994 die Jodversorgung wesentlich gebessert.

44 Besonderheiten im Säuglingsalter

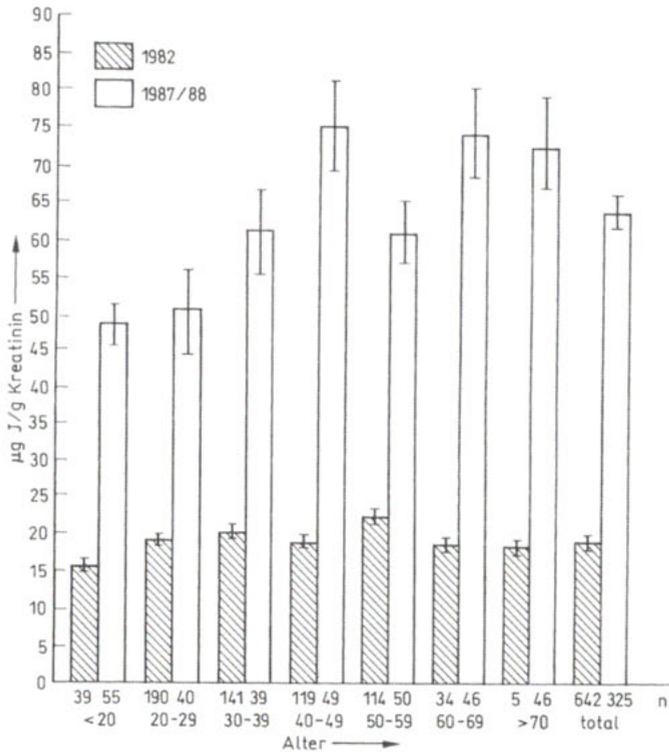


Abb. 2 Renale Jodausscheidung bei 642 (1982) und 325 Frauen (1987/88) im Bezirk Chemnitz/ Karl-Marx-Stadt ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) vor und nach Einführung der Jodprophylaxe in der ehemaligen DDR (Bauch u. Mitarb. 1991).

- Die Verbesserung der Jodversorgung führte bei 98% der perinatal Verstorbenen zu einer normal großen Schilddrüse. Für die Entwicklung des Feten scheint die aktuelle Jodversorgung damit ausreichend zu sein.
- Die Untersuchungen unterstreichen die Effektivität und Notwendigkeit jodprophylaktischer Maßnahmen.

Zusammenfassung

Im Jodmangelgebiet des Regierungsbezirkes Chemnitz (Erzgebirgsregion) wurde von 1981–94 bei 44 010 Neugeborenen die Schilddrüsengröße klinisch, von 1967–77 bei 1948 perinatal Verstorbenen mit makroskopisch vergrößerter Schilddrüse und von 1978–1994 bei allen 1222 perinatal Verstorbenen durch Wägen der Schilddrüsenmasse bestimmt. Unter verbesserter Jodzufuhr sank die Häufigkeit konnataler Strumen von 6–13% auf unter 1%.