

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Der Einfluss von Eisenmangel auf die Schilddrüsenfunktion

Eine retrospektive Querschnittsstudie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gernot Johannes Lorenz
aus
Kempten

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roland Gärtner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christine Spitzweg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2009

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Gärtner danke ich für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die gute Betreuung. Den Gedankenaustausch über spezielle Fragen und Probleme habe ich als sehr hilfreich und bereichernd empfunden.

Mein besonderer Dank gilt Frau Petra Rank, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und durch ihre herzliche, hilfsbereite Art für gute Arbeitsbedingungen und eine persönliche Atmosphäre sorgte.

Ebenso geht ein herzliches Dankeschön an Frau Traore und Frau Glöckner vom endokrinologischen Labor, die mir sowohl die gängigen Radioimmunoassays näher gebracht als auch mich oftmals, beispielsweise beim Kampf gegen die Tücken des Computersystems, tatkräftig unterstützt haben.

Nicht zuletzt vielen Dank an meine Frau und an meine lieben Eltern und Schwiegereltern sowie an meine Schwester und meine Freunde, die ganz individuell ihren Teil zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zusammenhang zwischen Eisenhaushalt und Schilddrüsenstoffwechsel	1
1.2	Fragestellung	2
2	Grundlagen.....	3
2.1	Physiologie der Schilddrüse	3
2.2	Biosynthese der Schilddrüsenhormone	4
2.3	TPO	5
2.4	Hämproteine	7
2.5	Eisenstoffwechsel.....	7
2.5.1	Eisenverteilung im Körper	8
2.5.2	Eisenhomöostase	8
2.5.3	Eisenaufnahme	9
2.5.3.1	Luminale Faktoren	9
2.5.3.2	Mukosale Faktoren.....	9
2.5.4	Regulation	10
2.5.5	Eisenverwertung.....	11
2.6	Eisenmangel.....	11
2.6.1	Prävalenz	11
2.6.2	Ätiologie.....	12
2.6.3	Stadien.....	13
2.6.4	Symptome und Bedeutung für Gesundheitsökonomie.....	13
2.6.5	Therapie.....	14
2.6.6	Eisenversorgung	14
2.7	Jodmangel	14
2.7.1	Jodversorgung	15
2.7.2	Jodmangelstruma.....	15
2.7.3	Jodurie als Parameter der Jodversorgung.....	16
2.7.4	Jodprophylaxe	17
2.8	Andere Einflussgrößen auf die Schilddrüsenfunktion.....	18
2.8.1	Strumigene Substanzen	18
2.8.2	Medikamente	18
2.8.3	Umweltfaktoren.....	19
2.8.4	Extrathyroidale Erkrankungen	19
2.8.4.1	Psychiatrische Störungen	19
2.8.4.2	Schwere Allgemeinerkrankung.....	20
2.8.4.3	Nierenerkrankungen.....	20
2.8.5	Mangelerscheinungen.....	20
2.8.5.1	Selen.....	20
2.8.5.2	Eisen.....	21
2.8.5.3	Vitamin A	21
2.8.6	Exzessive Jodzufuhr	21
2.9	Labordiagnostik von Schilddrüse und Eisenhaushalt	22
2.9.1	Schilddrüse	22
2.9.1.1	TSH.....	22
2.9.1.2	ft3 und ft4.....	23
2.9.2	Eisen	23

2.9.2.1	Ferritin	23
2.9.2.2	Hämoglobin	24
3	Material und Methoden	26
3.1	Studiendesign	26
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.1.2	Patientensuche	26
3.1.3	Stratifizierung	27
3.2	Laborparameter	27
3.2.1	TSH	27
3.2.2	fT4 und fT3	27
3.2.3	Ferritin	28
3.3	Statistik	28
4	Ergebnisteil	29
4.1	Charakteristika der Patientengruppen	29
4.2	Schilddrüsenparameter und Hb	29
4.2.1	TSH	30
4.2.2	fT4	31
4.2.3	fT3	32
4.2.4	Hb	33
4.3	Subgruppenanalyse	33
4.4	Korrelationen	33
4.5	Gewichtung möglicher Confounder	35
4.5.1	Einfluss des Alters	36
4.5.2	Einfluss des Geschlechts	38
4.5.3	Multiple lineare Regression	39
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
5	Diskussion	42
5.1	Kontext zum Tiermodell	42
5.2	Kontext zu Studien am Menschen	43
5.2.1	Gruppenunterschiede	43
5.2.2	Korrelationen	44
5.2.3	Jodmangelstruma und Eisenmangel	44
5.2.4	Hypothyreose und Eisenmangel	46
5.3	Mechanismen der Schilddrüsenbeeinflussung	47
5.3.1	Reduzierte TPO-Aktivität im Eisenmangel	47
5.3.2	Andere Mechanismen	48
5.4	Diskussion der Confounder	49
5.4.1	Alter	49
5.4.2	Geschlecht	50
5.5	Diagnostischer Stellenwert des Ferritin-Spiegels	50
5.6	Schlussfolgerungen	51
6	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
CDC	Center of Disease Control, US-amerikanische Gesundheitsbehörde
Dcytb	Duodenales Cytochrom b
DIT	Dijodtyrosin
DMT1	Divalenter Metall-Transporter 1
DNA	Desoxiribonukleinsäure (acid)
Fe	anorganisches Eisen
Fe ²⁺	zweiwertiges anorganisches Eisenion, zweiwertiges Eisen
Fe ³⁺	dreiwertiges anorganisches Eisenion, dreiwertiges Eisen
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Tetrajodthyronin/Thyroxin
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
Hb	Hämoglobin, Hämoglobinkonzentration im Serum
HCP1	heme carrier protein 1
HYPO	Fraktion hypochromer Erythrozyten
IE	internationale Einheiten
IRP	iron regulatory protein, Eisen regulatorisches Protein
J	Jodid
J bzw. J ₂	elementares Jod
MCH	mean corpuscular hemoglobin, mittleres korpuskulares Hämoglobin
MCV	mean corpuscular volume, mittleres korpuskulares Erythrozytenvolumen
MIT	Monojodtyrosin
NIS	Natrium-Jodid-Symporter

O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
rT3	reverses Trijodthyronin
sTfR	soluble transferrin receptor, löslicher Transferrinrezeptor
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin = Thyroxin
TfR-1	Transferrinrezeptor 1
Tg	Thyreoglobulin
ThOx	Thyrooxidase
TPO	Thyreoperoxidase
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon = Thyreotropin
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
ZPP	Zinkprotoporphyrin
ΔHb	Änderung der Hämoglobinkonzentration
ΔT _{vol} %	prozentuale Änderung des Schilddrüsenvolumens

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: oben: a) Jodoxidation, Jodination; unten: b) Konjugation	5
Abb. 2: Boxplot der TSH-Werte im Vergleich	30
Abb. 3: Boxplot des fT4 im Vergleich	31
Abb. 4: Boxplot des fT3 im Vergleich	32
Abb. 5: Boxplot des Hb im Vergleich.	33
Abb. 6: Scatterplot fT4.....	34
Abb. 7: Scatterplot fT3.....	34
Abb. 8: Scatterplot TSH.....	35
Abb. 9: Scatterplot Hb.....	35
Abb. 10: Scatterplot Alter.....	36
Abb. 11: Boxplot Altersgruppen gegen Ferritin.....	36
Abb. 12: Scatterplot Alter gegen TSH.....	37
Abb. 13: Boxplot der Altersgruppen zu TSH.....	37
Abb. 14: Boxplot Altersgruppen gegen fT4.....	37
Abb. 15: Boxplot Altersgruppen gegen Hb.....	37

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ursachen des Eisenmangels	12
Tab. 2: Epidemiologische Kriterien für die Bestimmung der Jodversorgung.....	17
Tab. 3: Ferritin altersabhängig nach Häufigkeitsverteilung.....	24
Tab. 4: Gruppenstruktur	29
Tab. 5: Laborparameter in Abhängigkeit von der Studiengruppe	29
Tab. 6: Korrelationen der Laborwerte zum Serum-Ferritin-Spiegel und zum Alter	34
Tab. 7: Multiple lineare Regressionen.	39

1 Einleitung

1.1 Zusammenhang zwischen Eisenhaushalt und Schilddrüsenstoffwechsel

Spurenelemente kommen im Organismus in sehr geringen Mengen vor, sind jedoch für die Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen unabdingbar, da sie wesentliche Bestandteile von Proteinen und Enzymen sind. Erworbene Mangelzustände führen zu Krankheiten, wie beispielsweise zu Anämie bei Eisenmangel bzw. zu Struma bei Jodmangel. Ein Mangel kann durch unzureichende Nahrungszufuhr, reduzierte Bioverfügbarkeit oder vermehrten Verlust bedingt sein (Löffler & Petriedes, 2007).

Von den Spurenelementen ist Eisen quantitativ das bedeutendste im Organismus und ist vornehmlich am Sauerstofftransport im Blut und an Redoxreaktionen beteiligt, unter anderem in der Schilddrüse, wo das eisenabhängige Enzym Thyreoperoxidase (TPO) wesentliche Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese katalysiert. Neue Erkenntnisse zeigen, dass ein Eisenmangel die TPO-Aktivität beeinträchtigt (Hess et al., 2002b) und somit Schilddrüsenfunktionsstörungen verursachen könnte.

Die einzig bekannte Bedeutung von Jod ist diejenige für die Schilddrüsenfunktion. Es ist ein essentieller Bestandteil der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (Thyroxin, T4). Ein Mangel führt zu Jodmangelstruma, die in Deutschland endemisch ist. Die Folgeerkrankungen belasten betroffene Patienten und das Gesundheitssystem. Durch eine Jodprophylaxe mit jodiertem Salz konnte in den vergangenen Jahrzehnten die Jodversorgung so verbessert werden, dass laut einem kürzlich erfolgten Gesundheitssurvey die Jodversorgung in Deutschland als ausreichend gilt (Thamm et al., 2007). Der Rückgang und das Verschwinden der endemischen Jodmangelstruma sind in den kommenden Generationen zu erwarten.

Eine Studie an Kindern der Republik Elfenbeinküste, einem Gebiet des Jod- und Eisenmangels, konnte zeigen, dass bei Kindern mit Jodmangelstruma eine alleinige Substitution mit Jod einer Kombinationssubstitution aus Jod und Eisen deutlich unterlegen war (Zimmermann et al., 2000b). In einer Folgestudie in Marokko ließen sich unter kombinierter Eisen und Jodsubstitution ein Rückgang an Hypothyreose und Struma sowie ein Anstieg des Thyroxinspiegels im Vergleich zur alleinigen Jodsubstitution verzeichnen (Zimmermann et al., 2003).

Obwohl alimentärer Jod- und Eisenmangel in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen, könnten diese Erkenntnisse für Schilddrüsenpatienten mit Eisenmangel durchaus bedeutend sein. Stellte sich heraus, dass bereits milde Abstufungen des Eisenmangels die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen, könnten sich daraus diagnostische wie auch therapeutische Konsequenzen ergeben.

1.2 Fragestellung

Da ein kausaler Zusammenhang zwischen ausgeprägtem Eisenmangel und einer beeinträchtigten Schilddrüsenfunktion vorwiegend bei Kindern und in Entwicklungsländern belegt wurde, sollte nun anhand von Patienten der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die von Januar 2002 bis Dezember 2004 wegen einer Schilddrüsenproblematik in Behandlung waren, untersucht werden, ob ein Eisenmangel, definiert durch ein Serum-Ferritin unter $30 \mu\text{g/l}$, mit veränderten Schilddrüsenparametern, insbesondere TSH, fT3 und fT4, einhergeht verglichen mit einer Kontrollgruppe von Schilddrüsenpatienten ohne Eisenmangel (Ferritin $>30 \mu\text{g/l}$). Patienten mit primären Störungen des Schilddrüsenhaushalts wurden ausgeschlossen. So sollte geklärt werden, ob ein Eisenmangel für die Schilddrüsenfunktion bei Patienten in Deutschland von Bedeutung ist und sich daraus eventuell diagnostische und therapeutische Konsequenzen ergeben.

2 Grundlagen

2.1 Physiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert die Hormone Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (T4), auch Thyroxin genannt. Zur Produktion benötigt der Körper Jod, welches über die Nahrung zugeführt wird. Die Schilddrüsenhormone beeinflussen die Zelldifferenzierung und das Wachstum des heranwachsenden Menschen sowie den basalen Stoffwechsel und die Wärmeproduktion. Besonders wirken sich die Schilddrüsenhormone während der fetalen und der frühkindlichen Entwicklungsphase aus. Dies wird deutlich durch das Auftreten des Kretinismus in Jodmangelgebieten mit seinen vielfältigen Störungen, wie z.B. Minderbegabung, Kleinwuchs, Kropf und Taubstummheit. Die Schilddrüsenhormone steigern den Grundumsatz gleichsam aller Zellen im Körper. So erhöhen sie den Sauerstoffverbrauch sowie den Umsatz an Kohlehydraten, Lipiden und Eiweiß und damit auch die Körpertemperatur (De Groot & Hennemann, 2009).

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone wird genauer im Folgekapitel erläutert (Kapitel 2.2, Seite 4f).

Die Schilddrüsenfunktion steht unter dem Einfluss eines komplexen Regulationssystems von Hypothalamus und Hirnanhangdrüse (Hypophyse). Der Hypothalamus sezerniert Thyreotropin-Releasing-Hormon TRH, welches an der Hypophyse zur Ausschüttung von thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) führt. Abhängig von der Konzentration steuert TSH alle wesentlichen Prozesse der Schilddrüsenhormonsynthese und -freisetzung. Zudem setzt es am Thyreozyten, der Schilddrüsenzelle, einen Wachstumsreiz, was bei dauerhaft hohem TSH zu einer Größenzunahme und so zur Struma (Kropf) führt. Der Hormonspiegel im Blut von T3 und T4 senkt an Hypothalamus und Hypophyse die Sekretion von TRH bzw. TSH und schließt so den Regelkreis.

T4 enthält 4 Jodatome und ist das Hauptprodukt der Schilddrüse. T3, das mit 3 Jodatomen bestückt ist, wird nur zu geringem Anteil in der Schilddrüse synthetisiert. Der überwiegende Anteil entsteht intrazellulär in der Körperperipherie durch Abspaltung eines Jodatoms aus T4, was Dejodasen bewerkstelligen. Das von der Schilddrüse sezernierte T3 und T4 wird zu 99% an Plasmaproteine gebunden. Nur der ungebundene Hormonanteil ist biologisch aktiv. T3 ist das aktive Hormon, T4 ist ein Prohormon. Bei der Dejodierung des T4 kann durch Abspaltung eines Jodatoms an anderer Stelle des Moleküls auch das reverse T3 (rT3) entstehen, welches

keine Hormonwirkung besitzt. Bei schweren Erkrankungen oder Erschöpfungszuständen entsteht gegenüber T3 vermehrt rT3, sodass weniger biologisch aktives Hormon vorliegt und der Grundumsatz sinkt.

Freies T3 und T4 gelangen durch einen aktiven carriervermittelten Transport in die Zelle. Dort bindet das Hormon an intrazelluläre Rezeptoren, was die Transkription von zahlreichen Proteinen moduliert und überwiegend stimuliert (Klinke & Silbernagl, 2001).

Ist die Schilddrüsenfunktion der Situation des Organismus angemessen, spricht man von Euthyreose. Produziert die Schilddrüse zu viel Hormon, so besteht eine Hyperthyreose, die sich beispielsweise durch psychomotorische Unruhe, Tachykardie, Hyperreflexie, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust und Diarrhoe äußern kann. Steht dem Organismus zu wenig aktives Schilddrüsenhormon zur Verfügung, kommt es zur Hypothyreose, deren Symptome z.B. Kälteintoleranz, Antriebsarmut, Leistungsschwäche, Gewichtszunahme, Obstipation, Hyporeflexie, Brüchigkeit von Nägeln und Haaren und in besonderer Ausprägung Myxödem (teigige Weichteilschwellung) sind (Harrison et al., 2005).

2.2 Biosynthese der Schilddrüsenhormone

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone geschieht in mehreren Schritten. Zunächst reichert die Schilddrüse das Jod aus dem zirkulierenden Blut in den Thyreozyten an, den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel. Diese Jodanreicherung (engl. trapping bzw. iodination) wird durch aktiven Transport über den Natrium-Jodid-Symporter (NIS) gewährleistet. Das Jodid gelangt passiv über einen Ionenkanal in das Follikellumen entlang eines elektrischen Gradienten. Das an der apikalen Zellmembran verankerte Enzym Thyreoperoxidase (TPO) katalysiert dort die Oxidation des Jodids (J^-) zu J^+ . Dieses bindet an Tyrosin-Reste des Thyreoglobulins (Tg), wie in Abb. 1a zu sehen. Dieses aus ca. 2700 Aminosäuren bestehende Vorläuferprotein der Schilddrüsenhormone wurde zuvor von den Thyreozyten synthetisiert und in das Follikellumen sezerniert. Ebenfalls mithilfe der TPO wird die Konjugation (auch Kondensation) zweier solcher entstandener Monojodtyrosine (MIT) bzw. Dijodtyrosine (DIT) katalysiert, wodurch die an Tg gebundene Form des Trijodthyronin (T3) bzw. Thyroxin (Tetrajodthyronin, T4) entsteht (siehe Abb. 1b). Das iodierter Tg gelangt in Proteosomen eingeschlossen in die Thyreozyten, wird dort in Lysosomen zu T4 und T3 proteolysiert und in dieser Form durch Exozytose aus der Zelle freigesetzt (De Groot & Hennemann, 2009).

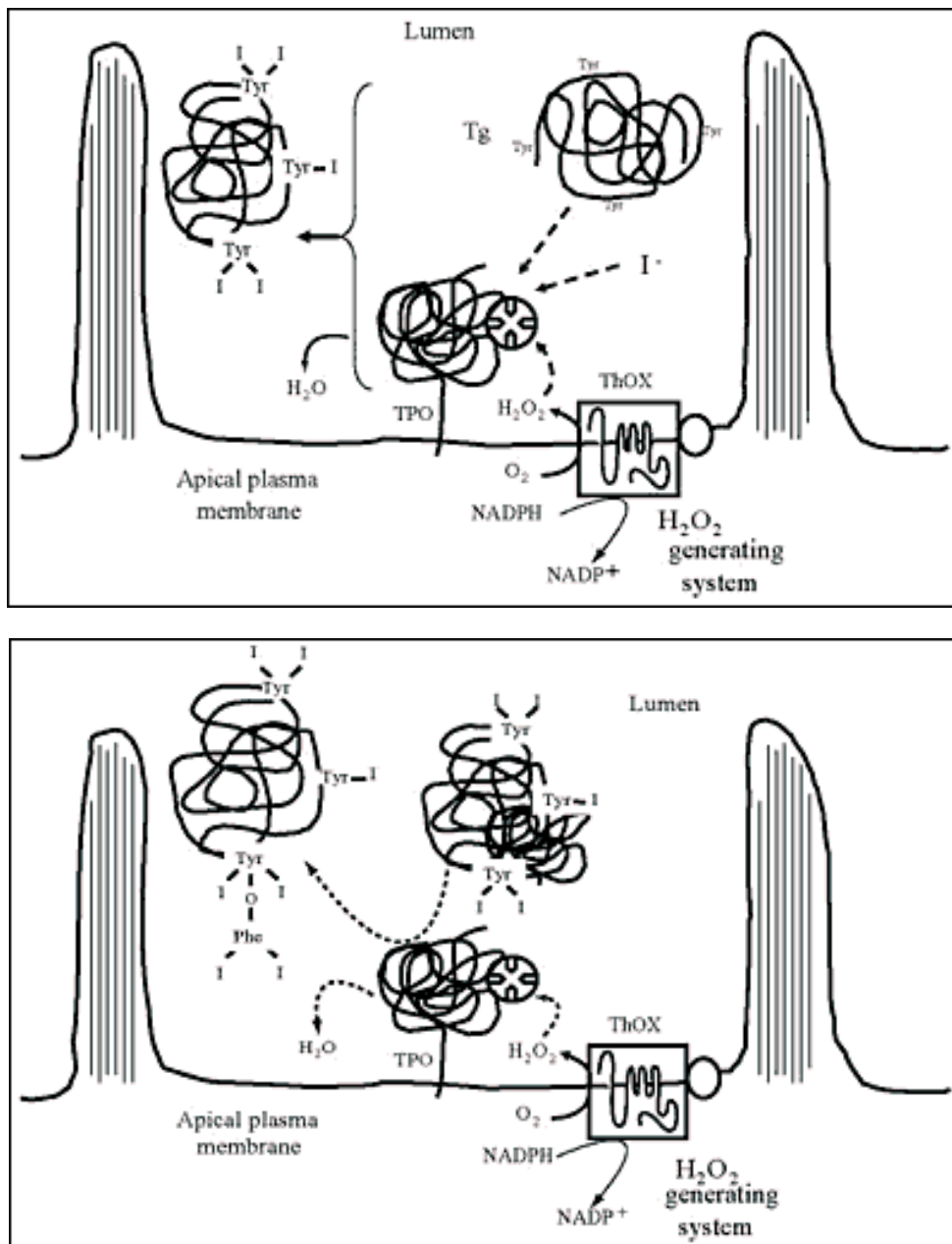


Abb. 1: oben: a) Jodoxidation, Jodination; unten: b) Konjugation (www.thyroidmanager.org)

2.3 TPO

Die Thyreperoxidase (TPO, engl. thyroperoxidase) katalysiert als membrangebundenes Hämprotein die Jodoxidation, die Jodierung von Tg und die Konjugation von MIT und DIT zu T₃ bzw. T₄. Für diese Schritte der Hormonbiosynthese benötigt die TPO ausreichend Jod, Tg und Wasserstoffperoxid (H₂O₂) als Oxidationsmittel (Nunez & Pommier, 1982). Die Synthese von H₂O₂ erfolgt aus intrazellulärem NADPH durch das integrale Membranprotein Thyrooxidase (ThOx) an der apikalen Thyreozytenmembran (www.thyroidmanager.org, Kap. 2). Die Aktivität der TPO und damit die Geschwindigkeit der Hormonbiosynthese hängt unter

physiologischen Bedingungen im Wesentlichen von der Bereitstellung von H_2O_2 ab, wie angenommen wird (Bjorkman & Ekholm, 1988; Corvilain et al., 1991).

Das TPO-Gen kodiert ein 103 Kilodalton schweres Protein mit 933 Aminosäuren (Kimura et al., 1987; zitiert nach J. T. Dunn, 2001). Die Myeloperoxidase und die TPO sind sich sehr ähnlich. Ihre DNA ist zu 46% homolog und ihre Aminosäuresequenz zu 44%. Sie gehören somit zur gleichen Proteinfamilie und funktionieren ähnlich. Die Übereinstimmung nimmt sogar noch zu in der Nähe der Bindungsstelle für die gemeinsame prosthetische Gruppe, die Hämgruppe (de-Vijlder et al., 1988; Magnusson et al., 1987). Dies ist ein Protoporphyrin IX mit einem gebundenen Eisen (Fe). Häm ist für die Funktion der TPO essentiell (Krinsky & Alexander, 1971).

Ist das TPO-Gen defekt, so führt eine Funktionseinschränkung des Enzyms zur Struma, weil TSH über den hypophysären Regelkreis zur Kompensation der geringen Syntheseleistung von T4 und T3 vermehrt ausgeschüttet wird. Über den Wachstumseffekt von TSH kommt es zu einer Vergrößerung der Schilddrüse. Ein völliger Funktionsverlust führt zu congenitalem Hypothyreoidismus und ist ohne T4-Substitution nicht mit dem Leben vereinbar. Man kennt z.B. Gendefekte, die durch eine schwächere Bindungsfähigkeit für die Hämgruppe eine Struma verursachen (Ohtaki et al., 1996).

Viele strumigene Substanzen, wie sie in verschiedenen Kohlarten vorkommen, und Thyreostatika wie beispielsweise Carbimazol blockieren die Funktion der TPO. Alleine oder in Kombination mit Jodmangel führen sie so zur Struma (Löffler & Petriedes, 2007).

Wie alle Stufen der Hormonbiosynthese wird auch die TPO durch TSH kontrolliert. Unter dem Einfluss von TSH steigt u.a. die Expression und Proteinbiosynthese der TPO und es wird vermehrt H_2O_2 , Tg und Jod als Substrate für die TPO zur Verfügung gestellt. Die daraus resultierende verstärkte Hormonbiosynthese führt zu höheren Plasmaspiegeln an T4 und T3. Dies geschieht über die ebenfalls durch TSH angeregte Proteolyse von Tg und die anschließende Exozytose (J. T. Dunn, 2001).

Theoretisch kann ausgeprägter Eisenmangel die TPO-Aktivität in der Schilddrüse erniedrigen und so die Schilddrüsenhormonsynthese beeinträchtigen. Bei Ratten mit Eisenmangelanämie wurde eine eingeschränkte TPO-Aktivität nachgewiesen. Dies bedeutet, dass eine im Eisenmangel beobachtete eingeschränkte Schilddrüsenfunktion zumindest teilweise durch eine reduzierte TPO-Aktivität bedingt ist (Hess et al., 2002b).

2.4 Hämproteine

Die Familie der Hämproteine, zu der auch die TPO gehört, übernimmt im Körper eine Vielzahl lebenswichtiger Funktionen. Hämoglobin (Hb) und Myoglobin dienen dem Sauerstofftransport, Cytochrome übernehmen die Elektronenübertragung in der Atmungskette der Zelle und die Monooxygenasen des Cytochroms P₄₅₀ sind für die Entgiftung des Körpers essentiell wichtig. Darüber hinaus zählen Katalasen, Peroxidasen wie die TPO und Fettsäuredesaturasen zu den Hämproteinen.

All diese Enzyme sind abhängig von der Hämbiosynthese und dem Spurenelement Eisen. Jede Zelle des menschlichen Körpers ist zur Hämbiosynthese befähigt. Ist diese gestört, kommt es zu den komplexen Krankheitsbildern der Porphyrinen.

Jedes Hämprotein ist aus Aminosäureketten aufgebaut, die durch die korrekte Faltung in eine 3-dimensionale Struktur und u.a. über Wasserstoffbrückenbindungen des Histidins die Fähigkeit besitzen eine Hämgruppe zu binden.

Im letzten Schritt der Hämbiosynthese wird zweiwertiges Eisen (Fe^{++}) enzymatisch in das Zentrum des ringartigen Protoporphyrin IX eingebaut. Welche Funktion das Eisenporphyringerüst übernimmt, bestimmt der Proteinanteil der Hämproteine, der auch die nötigen Bindungsstellen für die jeweiligen Substrate der Katalysereaktionen bereitstellt.

Chronischer Eisenmangel betrifft vor allem die Hämoglobinsynthese in den Erythroblasten des Knochenmarks, wo die Hämbiosynthese quantitativ im Körper am bedeutendsten ist. Zu wenig funktionsfähiges Hb führt zur hypochromen, mikrozytären Anämie (Löffler & Petriedes, 2007). Durch Eisenmangel werden auch Hämenzyme, wie z.B. die Cytochromoxidase, die Myeloperoxidase und die Succinat-Ubiquinon-Oxireduktase, in ihrer Aktivität beeinträchtigt (Murakawa et al., 1987).

2.5 Eisenstoffwechsel

Das Spurenelement Eisen ist essenziell für die Funktion aller Zellen. Der Organismus muss sich jedoch vor den toxischen Effekten von Sauerstoffradikalen schützen, die durch Redoxreaktionen mit ungebundenem Eisen entstehen, sodass sich komplexe Redox- und Transportsysteme im Eisenstoffwechsel entwickelt haben. (Löffler & Petriedes, 2007)

2.5.1 Eisenverteilung im Körper

Im gesunden menschlichen Körper sind etwa 3000 bis 5000 mg Eisen vorhanden. Davon sind 2/3 im Hämoglobin der Erythrozyten gebunden. Das übrige Drittel entfällt mit 4,5% auf Myoglobin und mit lediglich 2 % auf die restlichen Hämproteine, wie die oben genannten Cytochrome, Katalasen und Peroxidasen, z.B. die TPO; sowie mit 10 % auf Nichthäm-Eisen, welches an Peptidketten gebunden z.B. in Enzymen der DNA-Synthese vorkommt und somit entscheidend zur Zellproliferation beiträgt, ferner mit knapp 20 % auf das zelluläre Depot Eisen in Form von Ferritin und Hämosiderin und mit 2% auf Transferrin als Transportprotein im Plasma (Löffler & Petriedes, 2007).

2.5.2 Eisenhomöostase

Der Hauptumsatz an Eisen erfolgt über den Lebenszyklus der Erythrozyten. Da sie eine Überlebensdauer von ca. 120 Tagen haben, wird täglich 0,8 % der Gesamtmenge erneuert. Im retikuloendothelialen System der Milz wird dieser Anteil mittels Makrophagen abgebaut und die Eisenmenge dem Plasmapool an Transferrin gebunden überführt, wovon der größte Anteil im Knochenmark von Erythroblasten zur Synthese von Hämoglobin aufgenommen wird. Dabei geht kein Eisen verloren. Überschüssiges Eisen wird in Form von Ferritin und Hämosiderin vor allem in der Leber und im Knochenmark gespeichert. Eisenverluste des Körpers entstehen durch die Abschilferung von Haut- und Schleimhautzellen und bei der Frau durch die Menstruation. Somit ergibt sich ein mittlerer täglicher Eisenverlust von ca. 1 mg beim Mann und ca. 2 mg bei der Frau. Weitere Eisenverluste können durch Blutungen entstehen, wobei der Körper pro 1 ml Blut ca. 0,5 mg Eisen verliert. Ein aktiver Exkretionsmechanismus für Eisen besteht nicht, sodass die Eisenhomöostase im Wesentlichen von der Eisenaufnahme abhängt. Chronischer Eisenverlust führt zu Eisenmangel und Anämie, wohingegen eine übermäßige Resorption zu Hämosiderose und Hämochromatose führt, sodass eine feine Regulation der Resorption erforderlich ist. Der physiologische Eisenverlust von 1-2 mg täglich muss durch die entsprechende Menge Nahrungseisen ausgeglichen werden. Da durchschnittlich 10 % Eisen aus der Nahrung resorbiert werden, folgt daraus ein Bedarf von 10 bis 20 mg Eisen täglich. Bei Eisenmangel kann die Resorptionsrate auf bis zu 40 % steigen (Löffler & Petriedes, 2007).

2.5.3 Eisenaufnahme

Die Eisenaufnahme hängt einerseits davon ab, inwieweit Eisen im Darmlumen durch körpereigene und mit der Nahrung aufgenommene Stoffe gelöst ist. Andererseits müssen funktionierende zelluläre Transportmechanismen der Mukosa vorliegen.

2.5.3.1 Luminale Faktoren

Die Eisenresorption ist im Duodenum am stärksten ausgeprägt und nimmt kontinuierlich in Richtung Ileum ab. Der Großteil des Nahrungseisens liegt als dreiwertiges anorganisches Eisenion (Fe^{3+}) vor oder als Hämeisen in z.B. rotem Fleisch. Fe^{3+} fällt bei normalem pH aus, jedoch wird es durch die Magensäure löslich und kann mithilfe von Chelatoren in Lösung gehalten werden, um im weniger sauren Milieu von Duodenum und proximalem Jejunum resorbiert werden zu können. Als Chelatoren wirken intestinale Enzyme oder Nahrungsbestandteile wie bestimmte Aminosäuren, Zuckersorten, Amine und Amide. Andere Nahrungsbestandteile wie Phytate, Kohlensäure, Phosphate, Oxalate und Tannine bilden mit Fe^{3+} Präzipitate und größere Komplexe und verhindern so die Eisenaufnahme.

Ein Teil des Fe^{3+} wird durch intestinale Enzyme und bestimmte zugeführte Stoffe wie Ascorbinsäure zu Fe^{2+} reduziert, welches bei neutralem pH löslich ist. Jedoch muss es fortwährend reduziert und durch Chelatoren geschützt werden, damit es bei Kontakt mit Sauerstoff nicht oxidiert.

In Ländern mit Fleischverzehr besteht ein Drittel des Nahrungseisens aus Hämeisen, trägt jedoch zu zwei Drittel zum Körpereisen bei. Hämeisen wird bevorzugt resorbiert, da es im pH des Dünndarms auch ohne Chelatoren löslich ist und die Absorption in die Enterozyten durch andere Nahrungsbestandteile nicht beeinträchtigt wird. Das als Hämoglobin oder Myoglobin in der Nahrung vorliegende Hämeisen wird im Darmlumen durch Enzyme von seinem Proteinanteil gelöst und liegt anschließend als Metalloporphyrin im Darmlumen vor (Conrad & Umbreit, 2002).

2.5.3.2 Mukosale Faktoren

Die Eisenaufnahme in die Mukosazelle des Dünndarms erfolgt über drei verschiedene Mechanismen. Fe^{3+} wird durch die membranständige Ferrireduktase Dcytb (duodenales Cytochrom b) in Fe^{2+} umgewandelt und über den Ionentransporter DMT1 (Divalenten Metall-Transporter 1) in die Zelle aufgenommen. Alternativ wird der Integrin-Mobilferrin-Pfad beschrieben, wobei Fe^{3+} in die Zelle eingeschleust wird und erst dort zu Fe^{2+} reduziert wird

(Conrad & Umbreit, 2002). Hämeisen wird endozytiert, was nach neueren Erkenntnissen durch den Rezeptor HCP1 (heme carrier protein 1) vermittelt wird (Shayeghi et al., 2005). Dieses Eisen wird aus dem Prophyrringerüst des Häms durch die Hänoxigenase freigesetzt und steht anschließend dem zellulären Eisenpool zur Verfügung.

In der Dünndarmzelle wird das Eisen als Fe^{2+} durch das Shuttle-Protein Mobilferrin entweder an den zellulären Eisenspeicher Ferritin abgegeben oder an der basolateralen Membran über den Ferroportin-Hephaestin-Komplex zu Fe^{3+} oxidiert, ausgeschleust und an das Eisentransportprotein des Blutplasmas, das Transferrin, gebunden (Löffler & Petriedes, 2007). Im Ferritin gespeichertes Eisen gelangt nicht in den Blutkreislauf, sondern wird nach drei Tagen mit der abgeschilferten Darmepithelzelle über die Faeces ausgeschieden. Ob Eisen dem Körpereisenpool zugeführt oder ausgeschieden wird, entscheidet die Menge an Ferroportin in der basolateralen Membran. Ferroportin ist der einzige Transporter, der zum Export von Eisen aus der Zelle befähigt ist. Volle Körpereisenspeicher führen zu einem Abbau von Ferroportin, sodass weniger Eisen resorbiert wird. Dies bewirkt das hepatische Hormon Heparin. Durch Bindung von Heparin an Ferroportin wird dieser Komplex endozytiert und lysosomal gespalten.

2.5.4 Regulation

Heparin ist das Steuerungshormon des Eisenstoffwechsels. Bindet es an Ferroportin, wird dieser Komplex intrazellulär abgebaut und somit ein weiterer Eisenexport sowohl aus Darmmukosazellen als auch aus Hepatozyten und Makrophagen blockiert. Die Ausschüttung von Heparin wird stimuliert durch hohes Gesamtkörpereisen sowie durch Entzündungsreaktionen und Infektionen, gedrosselt wird sie durch Hypoxie, Anämie, ineffektive Erythropoese und erhöhte Erythropoetin-Spiegel. Über die genaue Regulation der Heparin-Ausschüttung aus der Leber ist bislang wenig bekannt. Jedoch wird Heparin eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Anämie bei chronischen Erkrankungen unterstellt und durch Fehlen oder verminderte Produktion von Heparin lässt sich die Pathogenese der Hämochromatose erklären. Da Heparin auch die Freisetzung von Eisen aus den Makrophagen der Milz und anderen Eisenspeichern hemmt, reguliert es die Menge an zirkulierendem Eisen (L. L. Dunn et al., 2007).

Eine andere Regulation der Eisenresorption in der Dünndarmmukosa stellt die veränderte Genexpression von zellulären Proteinen dar. Bei nahrungsbedingtem Eisenmangel wird die Expression der Gene für DMT1, Dcytb und Ferroportin gesteigert. Andererseits kommt es bei hohen oralen Eisendosen zu einer Downregulation von Dcytb und DMT1 (Löffler & Petrie-

des, 2007). Diese Mechanismen werden durch den zellulären Eisengehalt vermittelt, darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Beeinflussung durch Heparin (L. L. Dunn et al., 2007).

2.5.5 Eisenverwertung

Das resorbierte Eisen zirkuliert mit dem Blut als Fe^{3+} an das plasmatische Transferrin gebunden. Ca. 80% davon wird von den Erythrozytenvorstufen im Knochenmark zur Produktion von Hämoglobin aufgenommen. Die hohe Aufnahmefähigkeit der Erythroblasten ist die Folge einer sehr hohen Dichte an Transferrinrezeptor 1 (TfR-1). Da alle Zellen im Körper Eisen benötigen, ist TfR-1 ubiquitär vorhanden. Er besitzt eine besonders hohe Affinität für ein mit zwei Fe^{3+} -Ionen gesättigtes Transferrin-Molekül. Die Eisenabgabe erfolgt durch rezeptorvermittelte Endozytose in die Zielzelle.

Auf zellulärer Ebene wird der Eisenstoffwechsel durch eisenregulatorische Proteine (IRP-1 und IRP-2) beeinflusst. Durch Bindung an mRNA modulieren sie die Proteinbiosynthese: Bei niedriger intrazellulärer Eisenkonzentration wird die Translation von TfR-1 gesteigert, wodurch mehr Eisen aus dem Plasma aufgenommen werden kann. Ist der intrazelluläre Eisenspiegel gestiegen, wird die Translation von Transferrin gehemmt und stattdessen diejenige von Ferritin und delta-ALA-Synthase-2 gesteigert. Damit wird Eisen der Speicherung und Hämsynthese zugeführt. (Löffler & Petrides, 2007)

2.6 Eisenmangel

Eisenmangel wird definiert als Verminderung des Gesamtkörpereisens. Schwerer Eisenmangel führt zur Eisenmangelanämie, die durch ein Absinken der Hämoglobinkonzentration (Hb) unter 12 g/dl bei Frauen und unter 13 g/dl bei Männern (nach WHO) gekennzeichnet ist.

2.6.1 Prävalenz

Der Eisenmangel ist die Ursache für 80% der Anämien. Er ist die häufigste Mangelkrankung und betrifft nach Schätzung der WHO zwischen 500 Millionen und zwei Milliarden Menschen weltweit, also bis zu einem Drittel der Weltbevölkerung. In Europa und Nordamerika sind ca. 10% der Säuglinge und Frauen im gebärfähigen Alter betroffen, jedoch nur 1-2% der Männer (CDC, 2002; Hallberg et al., 1993). Bei ca. 3 % dieser Säuglinge und Frauen tritt eine Eisenmangelanämie auf. In Europa sind 6-30 % der schwangeren Frauen anämisch (Hercberg et al., 2001), in Deutschland über 10 %, z.B. in einer Studie der Charite Berlin

13,6% (Bergmann et al., 2002). Dagegen haben in einigen Entwicklungsländern bis zu 50% der Vorschulkinder und schwangeren Frauen eine Eisenmangelanämie (WHO, 1999).

2.6.2 Ätiologie

Der Eisenmangel ist bedingt durch ein Missverhältnis zwischen Eisenaufnahme und Eisenbedarf. Dieses kann durch eine verminderte nahrungsbedingte Eisenzufuhr oder verminderte Resorption, einen gesteigerten Bedarf oder Blutverluste entstehen (Harrison et al., 2005). In entwickelten Ländern sind gastrointestinale Blutungen die häufigste Ursache des Eisenmangels, aber auch Menorrhagie und operativ oder traumatisch bedingte Blutverluste sind häufig. Eisenmangel tritt außerdem im Zusammenhang mit vermehrtem Eisenbedarf auf wie in Wachstum und Schwangerschaft. Frauen sind prädisponiert für Eisenmangel aufgrund des erhöhten physiologischen Eisenverlusts durch die Menstruation, geringerer Eisenzufuhr durch geringere Kalorienaufnahme sowie durch die hohen Eisenverluste, die mit Schwangerschaft, Geburt und Stillperiode einhergehen (Hallberg, 1992). In Entwicklungsländern liegt die Hauptursache für Eisenmangel in einer Mangelernährung, auch sind parasitäre Erkrankungen wie Hakenwurminfektionen von Bedeutung (Pasricha et al., 2008). Weitere Ursachen sind in Tab. 1 aufgelistet.

<p>Blutverlust</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen, Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a. • Menstruation • häufige Blutspende • Dialyse • Urogenitaltumoren • pulmonale Hämosiderose
<p>erhöhter Bedarf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Wachstum • Hochleistungssport • chronische intravasale Hämolyse, z.B. bei PNH
<p>verminderte Aufnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> • inadäquate Ernährung • atrophische Gastritis, Achlorhydrie, Magenresektion • Malabsorption, Zöliakie, M. Whipple • chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Tab. 1: Ursachen des Eisenmangels (Hastka et al., 2007)

2.6.3 Stadien

Der Eisenmangel entwickelt sich in mehreren Schritten und kann in 3 Stadien unterteilt werden. Im Stadium I, dem Speichereisenmangel, kommt es aufgrund einer negativen Eisenbilanz zu einer Erschöpfung des im Körper gespeicherten Eisens. Dies wird durch einen erniedrigten Serum-Ferritin Spiegel gemessen. Sinkt dieser unter einen Wert von 15 µg/l, kann man laut Definition kein Eisen im Knochenmark mehr nachweisen (Harrison et al., 2005). Solange der laufende Bedarf durch eine genügende Eisenresorption aufrecht erhalten werden kann, treten noch keine Störungen der Erythropoese auf. Im Stadium II, der eisendefizitären Erythropoese, bei dem die Eisenresorption nicht mehr mit dem Bedarf Schritt halten kann, ist die Versorgung der Erythroblasten im Knochenmark nicht mehr ausreichend, die Hämoglobinkonzentration liegt jedoch noch im Normbereich. Im Stadium II sind zahlreiche pathologische Laborparameter zu messen: Absinken von Serumeisen, Transferrinsättigung, Retikulozytenhämoglobin, verminderte Anzahl von Sideroblasten im Knochenmark sowie Anstieg von löslichem Transferrinrezeptor (sTfR), Zinkprotoporphyrin (ZPP) und hypochromen Erythrozyten (HYPO). Im Stadium III, der Eisenmangelanämie, fällt die Hämoglobinkonzentration unter die Norm ab. Typische Zeichen der Stadien II und III sind die Hypochromie des Blutbildes ($MCH < 28 \text{ pg}$) und der Nachweis von mikrozytären Erythrozytenformen ($MCV < 80 \text{ fl}$) (Harrison et al., 2005; Hastka et al., 2007)

2.6.4 Symptome und Bedeutung für Gesundheitsökonomie

Die klinische Manifestation des Eisenmangels ist abhängig von der Ausprägung und Dauer der Anämie. Chronische Anämie bedingt Allgemeinsymptome wie Leistungsschwäche, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen und Reizbarkeit. Daneben treten Symptome des Gewebeeisenmangels auf wie Mundwinkelrhagaden, Dysphagie, atrophische Glossitis und trophische Störungen der Nägel. Selten werden ein diffuser Haarausfall, Pikazismus und Restless-Legs-Syndrom beobachtet (Harrison et al., 2005). In jüngster Zeit wird auch ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und Schilddrüsenerkrankungen diskutiert (Zimmermann, 2002b).

Die Auswirkungen der Eisenmangelanämie auf die Gesundheit der Bevölkerung sind eine besondere Herausforderung für das Gesundheitswesen und die Ökonomie vor allem in Entwicklungsländern (WHO, 1999). So ist eine ausgeprägte Eisenmangelanämie bei Schwangeren mit einer erhöhten Mortalität während der Schwangerschaft und bei der Geburt verbunden (Brabin et al., 2001). Bei Säuglingen und Kindern führt sie zu Entwicklungs- und Verhaltens-

störungen sowie zu Lernschwäche bei Schulkindern, die allesamt ohne Ausgleich des Eisenmangels persistieren (Grantham-McGregor & Ani, 2001). Bei Erwachsenen beeinträchtigt die Eisenmangelanämie die Arbeitsleistung und somit das Bruttosozialprodukt eines Landes (Haas & Brownlie, 2001).

2.6.5 Therapie

Therapeutisch kann in der Regel ein Eisenmangel nach Beseitigung dessen Ursache durch eine orale Eisensubstitution mit Fe^{2+} -Präparaten behoben werden. Bei einer Eisenresorptionsstörung, bei oraler Unverträglichkeit und generell bei Patienten mit Hämodialyse ist eine parenterale Eisensubstitution mit Fe^{3+} -Präparaten erforderlich.

2.6.6 Eisenversorgung

Die WHO empfiehlt eine tägliche orale Eisenzufuhr von 10 mg für Männer und 20 mg für Frauen. In Deutschland ist die Eisenversorgung zum Teil unzureichend. Beispielsweise erreichen nur 25 % der Frauen im gebärfähigen Alter die empfohlene Tagesdosis, demgegenüber wird die entsprechende bei den Männern zu ca. 90% erreicht (DGNP, 2008). Das Risiko für eine Eisenmangelsituation ist bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum, Bürgern mit Migrationshintergrund und Schwangeren erhöht (CDC, 2002). Lokaler Eisenmangel tritt in Industrienationen nicht auf, da eine ausreichende Kalorienzufuhr und ein überregionales Nahrungsangebot gewährleistet sind. Dagegen gibt es in Entwicklungsländern Endemiegebiete für Eisenmangel.

2.7 Jodmangel

Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass ein Eisenmangel jodmangelbedingte Erkrankungen der Schilddrüse wie beispielsweise die Struma verschlechtert. Deshalb bedarf es einer gesonderten Erörterung des Jodmangels und seiner Folgen.

Jodmangel verursacht ein Spektrum von Störungen, die als Jodmangelerkrankungen zusammengefasst werden, wie z.B. Jodmangelstruma, Hypothyreose, geistige Retardierung, Kretinismus sowie erhöhte Sterblichkeit bei Neugeborenen und Kleinkindern (Delange, 1994). Tritt der Jodmangel in der sensiblen Phase der Gehirnentwicklung auf, also während der Fetalperiode bis etwa 3 Monate nach Geburt, kommt es aufgrund eines Schilddrüsenhormonmangels zu irreversiblen Schäden des Gehirns (WHO, 2004). In Regionen mit hochgradigem Jodmangel, entsprechend einer Jodaufnahme von unter 25 μg pro Tag, können bis zu 10% der

Bevölkerung von Kretinismus betroffen sein. Dieser manifestiert sich in vielfältigen Störungen wie z.B. Minderbegabung, Kleinwuchs, Kropf, Taubstummheit und Hypothyreose. Nach einer Metaanalyse von 19 Studien, die in ausgeprägten Jodmangelgebieten durchgeführt wurden, korrelierte der Jodmangel mit einem um durchschnittlich 13,5 Punkte geringeren Intelligenzquotienten (Bleichrodt & Born, 1994). Jodmangelbedingte geistige Retardierung und Kretinismus haben in Deutschland aber fast keine Bedeutung mehr.

2.7.1 Jodversorgung

Jodmangel ist hauptsächlich durch eine geringe Nahrungsaufnahme von Jod bedingt (Delange, 1994). Er tritt endemisch in Regionen auf, wo der Boden niedrige Konzentrationen an Jod enthält, welches im erdgeschichtlichen Verlauf ausgewaschen wurde. Deshalb sind Feldfrüchte, die in diesen Gebieten wachsen, als Quelle der Jodzufuhr ungenügend (WHO, 2004; Fuge, 1996). Auch Deutschland galt noch bis vor 2 Jahren als eine Jodmangelregion.

Derzeit ist Deutschland durch eine konsequente Jodprophylaxe laut WHO ausreichend mit Jod versorgt. Die Jodausscheidung im Urin beträgt nach einer repräsentativen Studie im Median 117 µg/l und liegt gemäß der Definition der WHO bezüglich der Spanne von 100 bis 200 µg/l im unteren Bereich der Norm (Thamm et al., 2007). Allerdings haben etwa 57% der Jugendlichen eine Jodausscheidung von <100 µg/l, 30% eine Struma und somit noch einen moderaten Jodmangel.

2.7.2 Jodmangelstruma

Die weltweit am häufigsten vorkommende Schilddrüsenveränderung ist die Struma, welche eine sichtbare oder tastbare Vergrößerung der Schilddrüse darstellt. Sie wird zu über 90% durch einen Jodmangel verursacht. Die Struma ist aber nur ein Symptom, dem verschiedene intrinsische oder Umwelt bedingte Faktoren zugrunde liegen können. Ist die Prävalenz einer Struma in einer Bevölkerung über 10 %, spricht man von einem endemischen Auftreten der Jodmangelstruma, was darauf hinweist, dass Umweltfaktoren bedeutend sind. (Lamberg, 1993). Ca. 35% der Weltbevölkerung leben in Jodmangelgebieten und ca. 15 % haben eine Jodmangel-bedingte Struma (WHO, 2004). Das überschießende Wachstum der Schilddrüse wird durch erhöhtes TSH und entscheidend durch intrathyreoidalen Jodmangel verursacht (Gärtner et al., 1996). Vor allem in Entwicklungsländern haben neben dem Jodmangel auch Eiweißmangelernährung und strumigene Nahrungsbestandteile eine Bedeutung für die Häufigkeit und die Ausprägung der Struma sowie anderer Jodmangelerkrankungen. Auch hat ein Mangel an den Spurenelementen Selen und Eisen eine negative Auswirkung auf den Schild-

drüsenstoffwechsel. All diese Ernährungsumstände können die Effizienz einer Jodprophylaxe negativ beeinflussen. (Hess et al., 2002).

Eine Struma lässt noch keine Rückschlüsse auf den Schilddrüsenfunktionszustand oder auf die zugrundeliegende Schilddrüsenerkrankung zu. So kann auch eine Schilddrüsenüberfunktion, –entzündung und –entartung für die Ausbildung einer Struma verantwortlich sein. Häufigste Ursache ist jedoch der endemische Jodmangel. Abhängig von ihrer Größe kann die Struma zu lokalen Kompressionserscheinungen z.B. an der Luftröhre und ggf. zu Stridor und Einflusstauung führen. Bei längerem Bestehen einer Jodmangelstruma kann es zu einem knotigen Umbau der Struma kommen (Struma nodosa). Diese Knoten können maligne entarten oder es kann sich ein autonomes Adenom entwickeln, welches unabhängig vom Regelkreis der Schilddrüse T3 und T4 produziert (Gross et al., 1994). Die Jodmangelstruma und deren Folgeerkrankungen verursachten beispielsweise noch im Zeitraum zwischen 1981 und 2001 in Deutschland Kosten von ca. einer Milliarde Euro pro Jahr, jedoch erwartet man, dass diese volkswirtschaftliche Belastung durch die flächendeckend ausreichende Jodprophylaxe rückläufig ist.

2.7.3 Jodurie als Parameter der Jodversorgung

Die Jodversorgung einer Bevölkerungsgruppe lässt sich am besten durch die Bestimmung der Jodausscheidung im Urin (Jodurie) einschätzen (WHO, 2001b). Ungefähr 90% der aufgenommenen Jodmenge wird über den Urin ausgeschieden (Nath et al., 1992). Die Jodurie unterliegt täglichen und tageszeitlichen Schwankungen. Deshalb ergibt die Messung der Jodurie im Spontanurin keinen verlässlichen Wert für eine einzelne Person. Jedoch wird die Bestimmung der medianen Jodurie im Spontanurin als Maß der Jodversorgung einer Bevölkerungsgruppe in epidemiologischen Erhebungen empfohlen und verwendet, da sich durch eine ausreichend große Anzahl an Proben (>30) die Streubreite der Messwerte ausgleicht. Schulkinder im Alter von 6 bis 12 Jahren haben sich als geeignete Referenzgruppe herausgestellt um die Jodversorgung der Gesamtbevölkerung zu beurteilen. Die Jodversorgung wird von der WHO als optimal eingestuft, wenn die mediane Jodurie zwischen 100 und 200 µg/l liegt und dabei sich weniger als 50 % der Werte unter 100 µg/l und weniger als 20 % unter 50 µg/l finden. Die Jodversorgung und der Jodmangel werden anhand der Jodurie graduell eingeteilt (siehe Tab. 2). Um die Jodurie zu bestimmen sind mehrere Labortestmethoden verfügbar, die im Wesentlichen auf der Sandell-Kolthoff-Reaktion beruhen, die von der katalytischen Aktivität von Jodid abhängig ist. Ein weiteres Kriterium zur Einschätzung des Jodmangels ist die Strumaprävalenz. Um Größe und Struktur z.B. im Verlauf einer Jodprophylaxe treffen zu können

ist die klinische Beurteilung der Struma jedoch zu ungenau und die sonographische Erfassung der Schilddrüse erforderlich (WHO, 2001b).

Mediane Jodurie ($\mu\text{g/l}$)	Jodaufnahme	Jodversorgung (Jodmangelgrad)
<20	ungenügend	Schwerer Jodmangel (Grad III)
20-49	ungenügend	mäßiger Jodmangel (Grad II)
50-99	ungenügend	leichter Jodmangel (Grad I)
100-199	adäquat	optimale Jodversorgung (Grad 0)
200-299	mehr als adäquat	Risiko des jodinduzierten Hyperthyreoidismus bei sensiblen Gruppen binnen 5-10 Jahren nach Einführung von Jodsalz
≥ 300	exzessiv	Risiko der Gesundheitsgefährdung (jodinduzierter Hyperthyreoidismus, autoimmunogene Schilddrüsenerkrankungen)

Tab. 2: Epidemiologische Kriterien für die Bestimmung der Jodversorgung anhand der medianen Jodurie von Schulkindern (6-12 Jahre) (WHO, 2001b)

2.7.4 Jodprophylaxe

Pionierarbeit zur Bekämpfung des Jodmangels wurde erstmals in den 1920er Jahren von der Schweiz und den USA geleistet, wo gesetzliche Rahmenbedingungen für die Jodprophylaxe geschaffen wurden (Meng & Scriba, 2002). Dadurch stellten sich Erfolge insbesondere in der Bekämpfung des Kretinismus ein (Bürgi et al., 1990). Die Erkenntnis der weltweiten Dimension der Jodmangelerkrankungen führte erst in den 1990er Jahren zu umfassenden Jodprophylaxeprogrammen der WHO. Die Jodierung von Salz wurde als effiziente Methode der Prophylaxe etabliert. So wurde Jodsalz in Privathaushalten verwendet und hielt auch in der Nahrungsmittelindustrie, in Großküchen und in der Landwirtschaft Einzug (WHO, 2001b). Da in Deutschland der Gebrauch von Jodsalz freiwillig ist, war die alleinige Verwendung im Haushalt als Jodprophylaxe unzureichend. Erst 1989 wurde durch eine Gesetzesänderung der Einsatz von Jodsalz in Großküchen und in der Lebensmittelproduktion geordnet (Meng & Scriba, 2002). Dadurch besteht derzeit eine nahezu adäquate Jodaufnahme der Deutschen, jedoch sind weiterhin die gesundheitlichen Folgen des früheren Jodmangels vorhanden. Eine Gefahr der Jodüberladung aufgrund der Prophylaxe besteht nach der aktuellen Datenlage nicht, weshalb die Fortführung der Jodprophylaxe in diesem Ausmaß empfohlen wird (Thamm et al., 2007).

2.8 Andere Einflussgrößen auf die Schilddrüsenfunktion

Der Hormonstoffwechsel und der Regelkreis der Schilddrüse unterliegen zahlreichen endogenen und exogenen Einflüssen. Wichtige Einflussgrößen sind strumigene Substanzen, Medikamente, Umweltfaktoren, extrathyroidale Erkrankungen und Mangelerscheinungen.

2.8.1 Strumigene Substanzen

Neben einem Jodmangel können auch andere Stoffe zu einer Vergrößerung der Schilddrüse führen, die als strumigene Substanzen bezeichnet werden. Strumigene und deren Vorstufen kommen in der Brassica-Familie vor, zu der verschiedene Kohlsorten gehören, und in mehreren Grundnahrungsmitteln in Entwicklungsländern. Die in den Kohlsorten enthaltenen Thioglykoside werden zu Thiocyanaten und Thioharnstoff-Derivaten (Thionamide) verstoffwechselt, die auf mehreren Ebenen die Schilddrüsenhormonsynthese behindern. Diese Effekte sind nur teilweise durch eine ausreichende Jodzufuhr kompensierbar. Thioglykoside kommen beispielsweise auch in Cassava, einer essbaren afrikanischen Wurzel, in Mais, Bambussprossen, Süßkartoffeln und Limabohnen vor, die als Grundnahrungsmittel verwendet werden. In gewissen Steppenregionen stellt die Pearl-Hirse ein Hauptnahrungsmittel dar. Sie enthält ebenfalls Thioglykoside, seine strumigene Wirkung beruht jedoch vor allem auf C-Glykosylflavonen, die vorwiegend wie das bekannte Thyreostatikum Propylthiouracil die Enzymfunktion der TPO und somit die Hormonsynthese hemmen. Wird eines der erwähnten Nahrungsmittel zur überwiegenden Energiezufuhr einer Bevölkerung verwendet, kann es zu Strumaprävalenzen bis zu 60 % kommen, wobei sich eine Potenzierung dieser Effekte in Jodmangelgebieten zeigte (Gaitan, 1990). Aufgrund des vielseitigen Nahrungsangebots haben diese Substanzen in Deutschland kaum eine Bedeutung für die Genese der Struma.

2.8.2 Medikamente

Einige Medikamente sind bekannte Strumigene. Thioharnstoffe, wie z.B. Thiamazol, Carbimazol und Propylthiouracil, sind von pflanzlichen Strumigenen abgeleitete Medikamente und werden als Thyreostatika bei Hyperthyreose eingesetzt. Bei Überdosierung oder zu langer Anwendung können sie zu einer Struma führen (Cooper, 2005). Dies gilt gleichermaßen für Perchlorat, das die Jodaufnahme in die Schilddrüse kompetitiv hemmt und zur Schilddrüsenblockade eingesetzt wird (Wyngaarden et al., 1953). Das Metallion Lithium wird zur Therapie manisch-depressiver Störungen eingesetzt. Es akkumuliert in der Schilddrüse, hemmt die Hormonexkretion und wirkt auf diese Weise strumigen (Berens et al., 1970). In Venezuela

wird eine Strumaendemie bei hoher geologisch bedingter Lithiumkonzentration im Trinkwasser beschrieben (Gaitan, 1990).

Zahlreiche Medikamente beeinflussen die Schilddrüsenfunktion auf den verschiedenen Ebenen. So bewirken bestimmte Hormone und Medikamente eine Abnahme bzw. Zunahme an Serumtransportproteinen der Schilddrüsenhormone oder verdrängen sie aus ihrer Bindung. Dies führt allerdings nur zu kurzfristigen Änderungen der gemessenen freien Hormonkonzentrationen und im Allgemeinen zu keinen Beeinträchtigungen. Z.B. erhöhen Östrogene die TBG-Konzentration, Androgene und Glucocorticoide (Cortison) erniedrigen sie. Salizylate, Furosemid und Heparin beispielsweise binden kompetitiv an die Transportproteine. Andere Medikamente wie z.B. Glucocorticoide, Propylthiouracil, Amiodarone und Carbamazepin beeinflussen den Schilddrüsenmetabolismus durch eine Konversionshemmung von T4 zu T3. Wieder andere Medikamente können den Regelkreis der Schilddrüse oder die zelluläre Wirkung der Schilddrüsenhormone stören. Die Interaktionen können zum Teil eine laborchemische Beurteilung des Schilddrüsenhormonstoffwechsels beeinträchtigen.

2.8.3 Umweltfaktoren

Umweltfaktoren können die Schilddrüsenfunktion modulieren. Ein Kältereiz verursacht bei Kleinkindern eine übermäßige Ausschüttung an TSH, dieser Effekt ist nach den ersten Lebensjahren weit weniger ausgeprägt. Hitze hat eine gegenteilige Auswirkung, die jedoch nicht so stark ist. Geringe Veränderungen von TSH und Schilddrüsenhormonen ließen sich dementsprechend in den kälteren Jahreszeiten nachweisen. In großen Höhen passt sich der Organismus infolge einer Hypoxie durch erhöhte TSH- und Hormonspiegel an. Fasten führt zu einem Abfall des T3 Spiegels und einem reziproken Anstieg an reversem T3, was durch eine selektive Hemmung der 5'-Deiodase in peripheren Geweben bedingt ist. Dies wird im Sinne eines „Nieder-T3-Syndroms“ (NTS) als eine Art Energiesparmechanismus des Organismus gedeutet (De Groot & Hennemann, 2009).

2.8.4 Extrathyroidale Erkrankungen

2.8.4.1 Psychiatrische Störungen

Bei psychiatrischen Patienten konnten unter höchster emotionaler Belastung erhöhte Schilddrüsenwerte gemessen werden, wohingegen bei schweren Depressionen eher niedrige Werte für TSH und fT3 beobachtet wurden (De Groot & Hennemann, 2009).

2.8.4.2 Schwere Allgemeinerkrankung

Bei Schwerstkranken wird sowohl der Regelkreis als auch der Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone hochgradig beeinträchtigt. Dadurch kommt es vordergründig zu einem T3-Abfall wie beim NTS, jedoch fällt auch T4 und TSH ab. Dieser Zustand wird als „nonthyroidal illness“ (NTIS) bezeichnet (De Groot & Hennemann, 2009).

2.8.4.3 Nierenerkrankungen

Bei der terminalen Niereninsuffizienz kommt es zu einem Abfall von T3 und fT3. Im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen werden jedoch meist keine erhöhten Spiegel von reversem T3 gemessen. Ein zusätzliches nephrotisches Syndrom führt zu einem renalen Verlust von Serumtransportproteinen, die mit Schilddrüsenhormon beladen sind. Patienten mit Niereninsuffizienz entwickeln häufig eine Struma und Hypothyreose (Iglesias & Di Ez, 2008).

2.8.5 Mangelerscheinungen

In Entwicklungsländern besteht ein hohes Risiko für vielfältige, oftmals kombinierte Mangelerscheinungen an Spurenelementen und Vitaminen. Dies beruht auf einseitiger Verwendung von Grundnahrungsmitteln mit geringem Nährwert (WHO, 2001a). Zusätzlich sind der Verbrauch und der Verlust an diesen Substanzen durch Infektionskrankheiten erhöht. Dabei steht die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch die Spurenelemente Iod, Eisen, und Selen sowie durch Vitamin A im Fokus.

2.8.5.1 Selen

Selen ist Bestandteil lebenswichtiger Enzyme im menschlichen Organismus, die als Selenoproteine bezeichnet werden. Dazu gehören die Glutathion-Peroxidase und die Superoxid-dismutase, die zum antioxidativen Schutz der Zellen beitragen. In der Schilddrüse schützen solche Selenoperoxidasen die Thyreozyten vor Wasserstoffperoxid (H_2O_2), das dort physiologisch als Substrat der Hormonsynthese vorkommt. Selen ist außerdem Kofaktor des Enzyms 5'-Deiodase, dessen wesentliche Funktion die Konversion von T4 zu T3 ist. Ein Selenmangel kann deshalb sowohl zu einer Konversionsstörung als auch zu einer Schädigung und Zerstörung der Schilddrüsenzellen führen (De Groot & Hennemann, 2009). Mit einem gleichzeitigen Auftreten von schwerem Selen- und Jodmangel ist die Entstehung der myxödematösen Form des Kretinismus assoziiert, wie z.B. in Zaire (Vanderpas et al., 1990). Bei Selenmangel treten auch gehäuft Thyreoditiden auf. In einer Studie an deutschen Patienten mit Autoim-

munthyreoiditis konnte durch eine Selensubstitution die entzündliche Aktivität in der Schilddrüse gesenkt werden und die Lebensqualität verbessert werden (Gärtner et al., 2002).

2.8.5.2 Eisen

Da Eisen Kofaktor der TPO ist, kann ein Eisenmangel mit oder ohne Anämie eine eingeschränkte Funktion der TPO und somit der Schilddrüsenhormonsynthese verursachen. Bei Versuchen an Thyreozyten konnte eine eingeschränkte Invitro-Aktivität der TPO unter Eisenmangelbedingungen belegt werden (Krinsky & Alexander, 1971). Studien an Kindern der Republik Elfenbeinküste, einem Gebiet des Jod- und Eisenmangels, konnten zeigen, dass bei Kindern mit Jodmangelstruma eine alleinige Substitution mit Jod einer Kombinationssubstitution aus Jod und Eisen deutlich unterlegen war (Zimmermann et al., 2000b). Weitere Aspekte bedürfen einer ausführlichen Diskussion im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie.

2.8.5.3 Vitamin A

Vitamin A (Retinol) ist von Karotinoiden abgeleitet und erfüllt im Körper wichtige Funktionen, wie z.B. das Farbsehen und die Regulation der Proteinbiosynthese durch Aktivierung von Zellkernrezeptoren in Form der Retinsäure in nahezu allen Geweben. Die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Vitamin A Mangel geschieht auf mehreren Ebenen. Es gibt Hinweise darauf, dass ein Mangel an Vitamin A am Thyreozyten die Jodaufnahme und die Thyreoglobulinsynthese hemmt. Andererseits soll es in der Peripherie zu erhöhten Spiegeln von T3 und T4 und zu einer Konversionshemmung kommen. Außerdem sei die Aufnahme des Hormons in die Zelle und seine Aktivität an Kernstrukturen behindert. Zentral wird der Regelkreis an Hypothalamus und Hypophyse gestört und es kommt trotz erhöhtem T4 zu einer unzureichenden Suppression von TSH. Dieses bedingt ein erhöhtes TSH, welches strumigen wirkt (Hess & Zimmermann, 2004; Zimmermann, 2007a). Eine Vitamin A Substitution führte bei afrikanischen Kindern mit Jod- und Vitamin A Mangel zu einer Verminderung von TSH und zu einem prozentualen Strumarückgang (Zimmermann et al., 2007b).

2.8.6 Exzessive Jodzufuhr

Eine exzessive Jodzufuhr kann zu Struma, Hypothyreose und Thyreotoxikose führen. Eine akute Jodüberladung, wie sie früher zur „Plummerung“ präoperativ in der Strumachirurgie durchgeführt wurde, bewirkt eine Blockade der Schilddrüsenfunktion, die normalerweise nach einer Woche wieder aufgehoben ist. Nach seinen Erstbeschreibern wird dieses Phänomen Wolff-Chaikoff-Effekt genannt. Zu diesem Phänomen kommt es, sobald die Jodaufnahme

einen gewissen Schwellenwert erreicht hat, was zu einem abrupten Stopp der Jodaufnahme und der Schilddrüsenhormonsekretion führt. Auf molekularer Ebene wird der Wolff-Chaikoff-Effekt vermutlich durch das Jodlipid 2-Jodhexadecanal (2-IHDA) vermittelt, welche als eine Art der Jodorganifizierung im Thyreozyten entstehen. Dieser Mechanismus ist Teil der jodvermittelten Autoregulation der Schilddrüse (Gärtner & Dugrillon, 1998). Exzessive Jodzufuhr (Jodurie > 300 µg/l) über längere Zeit kann durch einen toxischen Effekt zu einer anhaltenden Blockierung der Schilddrüse führen, was Hypothyreose verursachen und durch ein konsekutiv erhöhtes TSH strumigen wirken kann, wie z.B. in Teilen der Jiangsu-Provinz Ostchinas beobachtet wurde (Zhao et al., 2000). Besonders gefährdet für die Entwicklung einer ausgeprägten Hypothyreose mit Myxödem sind Patienten mit Autoimmunthyreoiditis und mit behandeltem Morbus Basedow (Radiojodtherapie bzw. Strumektomie), da das sogenannte Escape-Phänomen als physiologische Gegensteuerung aus der Schilddrüsenblockade nicht zu greifen scheint (De Groot & Hennemann, 2009).

Eine exzessive Jodzufuhr kann im Gegensatz zur jodbedingten Schilddrüsenblockade auch eine ausgeprägte Schilddrüsenüberfunktion mit stark erhöhter Hormonausschüttung bedingen. Eine solche Hyperthyreose wird auch als Thyreotoxikose bezeichnet, die lebensgefährlich sein kann. Davon sind vor allem Patienten mit Schilddrüsenautonomie und M. Basedow betroffen, bei denen eine erhöhte Jodzufuhr zur vermehrten Produktion und Ausschüttung von Schilddrüsenhormon führt, die sich jedoch einer Gegenregulation durch verminderte TSH-Spiegel entziehen (De Groot & Hennemann, 2009).

2.9 Labordiagnostik von Schilddrüse und Eisenhaushalt

2.9.1 Schilddrüse

Zur Beurteilung der vorliegenden Studie waren nur TSH, fT3 und fT4 als Schilddrüsenparameter maßgebend, sodass auf die Beschreibung anderer Parameter verzichtet wird. Als Referenzbereich wurden die im Klinikum Innenstadt verwendeten Normbereiche angegeben.

2.9.1.1 TSH

TSH wird in der Hypophyse (Hirnanhangdrüse) ausgeschüttet und regt in der Schilddrüse Jodaufnahme, Jodeinbau, Hormonsynthese und Hormonausschüttung an. Bei ausreichendem Serumspiegel von freiem Thyroxin (fT4) wird die TSH-Sekretion gedrosselt, dabei korreliert die TSH-Konzentration invers und exponentiell mit der von fT4. Die Normwerte sind für das

Klinikum Innenstadt 0,3-4,0 $\mu\text{IE/ml}$. Ein TSH-Wert über 4 $\mu\text{IE/ml}$ deutet auf eine Hypothyreose hin, wohingegen ein Wert unter 0,3 $\mu\text{IE/ml}$ auf eine Hyperthyreose hinweist. Im Normbereich kann man von einer euthyreoten Stoffwechsellage ausgehen. Zu einer genaueren Differenzierung bedarf es vor allem bei von der Norm abweichenden Werten einer ergänzenden Bestimmung von T3 und T4 (Thomas, 2008).

2.9.1.2 fT3 und fT4

Zur Beurteilung des Schilddrüsenhormon-Haushalts hat sich die Messung von freiem T3 und freiem T4 im Serum durchgesetzt. Die Bestimmung der zu über 99% an Serumproteine gebundenen Hormone ist nur noch in besonderen Fragestellungen gefordert.

fT4 stellt die stoffwechselaktive Fraktion des T4 im Serum dar und spiegelt die aktuelle Hormonproduktion, -sekretion und -elimination wider. Der Normbereich wird angegeben bei 0,8-1,8 ng/dl. Erhöhte Werte werden in Zusammenhang mit erniedrigtem TSH als Hyperthyreose gedeutet. Erniedrigte Werte bei erhöhtem TSH bedeuten eine Hypothyreose.

Ca. 80 % des zirkulierenden T3 wird in peripheren Geweben durch Konversion, d.h. Abspaltung eines Jod-Atoms durch die 5'-Deiodase, aus T4 gebildet. Die restlichen 20 % werden direkt von der Schilddrüse sezerniert. fT3 hat die 5-fache Hormonwirkung von fT4. Der gemessene fT3 Spiegel erlaubt Aussagen über die Konversionsleistung und über den Gehalt peripherer Gewebe an fT3. Der Referenzbereich liegt für fT3 bei 2,3-4,3 pg/ml. Erniedrigte Werte werden bei ebenfalls erniedrigtem fT4 als Hypothyreose gedeutet. Bei normalem fT4 spricht ein erniedrigtes fT3 für eine Konversionsstörung, wie sie beispielsweise bei schwerer Allgemeinerkrankung beobachtet wird. fT3 wird normalerweise überproportional hoch gegenüber ebenfalls erhöhtem fT4 bei einer Hyperthyreose gemessen. Bei 5 bis 10 % der Hyperthyreosen ist allerdings ausschließlich das fT3 erhöht (Thomas, 2008).

2.9.2 Eisen

Da für die vorliegende Studie Ferritin und Hämoglobin als Laborparameter ausschlaggebend waren, wird auf eine Beschreibung anderer Parameter des Eisenstoffwechsels verzichtet.

2.9.2.1 Ferritin

Ferritin ist ein in allen Körperzellen vorkommendes Speicherprotein für Eisen. Im Blutserum lässt sich Ferritin ebenfalls nachweisen, wobei dessen Herkunft nicht vollständig geklärt ist, jedoch mit der Menge des im retikuloendothelialen System gespeicherten Eisen gut korreliert.

Das Serum-Ferritin lässt Schlüsse auf die im Ferritin gespeicherten Eisenreserven des gesamten Organismus zu (Thomas, 2008). Der Normbereich ist geschlechtsabhängig und altersabhängig und liegt für Frauen zwischen 15 bis 200 µg/l und für Männer zwischen 30 und 300 µg/l (Löffler & Petriedes, 2007), wobei die Angaben des Normbereichs in der Literatur und bezüglich des Alters sehr unterschiedlich ausfallen (siehe Tab. 3). Im Labor des Klinikums Innenstadt wird einheitlich für beide Geschlechter der Referenzbereich mit 30 bis 300 µg/l angegeben. Bei einem Serum-Ferritin von unter 16 µg/l sind die Eisenspeicher definitionsgemäß entleert, wie z.B. von Hallberg (1993) anhand von Knochenmarksausstrichen evaluiert. Für ein erhöhtes Serum-Ferritin sind die Gründe heterogen. Oberhalb des Referenzbereichs kann eine Eisenüberladung, wie z.B. bei Hämochromatose beobachtet, vorliegen. Relativ erhöhte Werte für Serum-Ferritin werden aufgrund seiner Eigenschaft als Akut-Phase-Protein auch bei entzündlichen, inflammatorischen und malignen Prozessen gemessen. Dies bedeutet, dass ein normaler Wert einen Eisenmangel bei akuten und chronischen Erkrankungen nicht ausschließt und erhöhte Werte nicht zwangsläufig eine Eisenüberladung bedeuten (Thomas, 2008).

	Alter	Ferritin µg/l
Nabelschnurblut	> 34. SSW	> 70
Säuglinge	0,5 Mon.	90 – 628
	1 Mon.	144 – 399
	2 Mon.	87 – 430
	4 Mon.	37 – 223
	6 Mon.	19 – 142
	9 Mon.	14 – 103
	12 Mon.	1 – 99
Kinder	2 – 15 J.	9 – 59
	16 – 18 J.	10 – 63 12 – 78
Erwachsene	20 – 60 J.	9 – 140 18 – 360
	19 – 95 J.	≥ 13
	28 – 96 J.	≥ 21

Tab. 3: Ferritin altersabhängig nach Häufigkeitsverteilung: Zentrale 95 % Masse. Adaptiert nach Thomas (2008)

2.9.2.2 Hämoglobin

Das Hämoglobin liegt zellgebunden in Erythrozyten vor und befähigt sie zum Sauerstofftransport. Das Hämoglobin-Molekül besteht aus 2 α -Proteinketten und 2 β -Proteinketten, die jeweils eine Hämgruppe mit einem aktiven Eisenzentrum binden und somit für 4 Sauerstoffmoleküle (O₂) eine Bindungsstelle bereithält. Ca. 2/3 des Körpereisens liegt an Hämoglobin gebunden in den Erythrozyten vor (Löffler & Petriedes, 2007). Die Hämoglobin-

Konzentration (Hb) gibt Auskunft über die Menge an Sauerstoffträgern im Blut und lässt Rückschlüsse über die Menge an Erythrozyten und über den Eisenhaushalt zu. Der Normbereich ist geschlechtsabhängig und liegt für Frauen zwischen 12 und 16 g/dl und für Männer zwischen 13 und 18 g/dl (Worwood, 1997). Für das Klinikum Innenstadt gelten folgende Normwerte: ♀ 12,0 - 15,5 und ♂ 14,0 – 17,5. Erniedrigte Werte bedeuten eine Anämie, die durch Blutungen, Hämolyse oder gestörte Erythropoese, wie z.B. bei Mangelernährung und chronischen Erkrankungen, verursacht sein kann. Im Zusammenhang mit einem Eisenmangel, z.B. anhand von erniedrigten Ferritin-Spiegeln gemessen, spricht man von einer Eisenmangelanämie. Ein erhöhtes Hb bedeutet eine Polyglobulie, die durch erhöhte Erythropoese entsteht und z.B. bei chronischer Hypoxie und Polyzythämia vera auftritt. Bei der Messung sind relative Hb-Veränderungen durch Plasmavolumenschwankungen im Sinne von Verdünnungs- bzw. Konzentrationseffekten zu beachten (Thomas, 2008).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die retrospektive Querschnittsstudie wurde durchgeführt anhand des Patientenkollektives der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwigs-Maximilians-Universität München.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden die Patienten der Endokrinologischen Ambulanz eingeschlossen, die wegen einer Schilddrüsenproblematik im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2004 in Behandlung waren. Bei diesen wurde eine Schilddrüsen-Sonographie durchgeführt und die Laborwerte Hb, Serum-Ferritin, TSH, fT3, fT4 und TPO- sowie Tg-Antikörper bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in einem Arztbrief festgehalten.

Die Patienten sollten zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 10 und 85 Jahren alt sein und sich in einer derzeit euthyreoten Stoffwechsellage befinden mit einem gemessenem TSH Spiegel zwischen 0,4 und 4 μ IU/ml.

Schwerwiegende Allgemeinerkrankungen, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus und eine Nierenfunktionseinschränkung wurden als Ausschlusskriterien definiert. Ferner durften die Studienpatienten zum Untersuchungszeitpunkt keine floride Autoimmunthyreoiditis haben, definiert anhand der Antikörperspiegel und dem sonographischen Befund. Patienten, die Thyreostatika einnahmen oder eine Schilddrüsenhormonsubstitution erhielten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Somit bezieht sich unsere Erhebung auf euthyreote Patienten mit und ohne Eisenmangel, definiert am Serum-Ferritin $<30 \mu\text{g/l}$, die wir hinsichtlich ihres Schilddrüsenhormonprofils miteinander verglichen. Demnach sind die Zielvariablen dieser Studie die Laborwerte TSH, fT3 und fT4. Begleitvariable sind das Hb und die Schilddrüsenerkrankung, insbesondere der Befund einer Struma.

3.1.2 Patientensuche

Mithilfe des Programms Find 2.0 wurden die Arztbriefe der Jahre 2002 bis 2004 auf das festgelegte Patientenkollektiv hin durchsucht. Es wurden Boolesche Parameter benutzt um die Suche weiter einzugrenzen. Gute Ergebnisse lieferte z.B. folgende Suche:

“thyr & Prof. Gärtner ohne {Namen anderer Ärzte}“.

Durch die Kombination mit dem Suchbegriff „& Ferritin“ konnten Patienten mit Eisenmangel identifiziert werden.

Die gefundenen Arztbriefe wurden bezüglich der Ausschlusskriterien bewertet. Zusammen mit den dazugehörigen Labordaten aus dem Intranet der Klinik wurden die Daten erfasst.

3.1.3 Stratifizierung

Insgesamt wurden 215 Patienten registriert. Da floride Krankheitsbilder der Schilddrüse den in der Studie beobachteten Schilddrüsenstoffwechsel zu sehr beeinflussen, wurde das Protokoll geändert. So wurden nur noch Patienten beachtet, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer euthyreoten Stoffwechsellage befanden und keine klinischen Zeichen einer floriden Schilddrüsenerkrankung zeigten. Insgesamt waren dies 188.

Entsprechend unserer Fragestellung wurden die Patienten in Gruppen mit unterschiedlichem Serum-Ferritin-Spiegel eingeteilt. Als niedrigen Ferritin-Spiegel definierten wir Werte bis einschließlich 30 µg/l, als normal entsprechend der Laborvorgaben zwischen 30 und 300 µg/l. So erhielten wir jeweils 94 Patienten in den beiden Gruppen.

3.2 Laborparameter

3.2.1 TSH

Das TSH wurde durch das automatische Laborsystem ADVIA® Centaur™ mit dem dafür vorgesehenen, im Handel erhältlichen TSH-Assay bestimmt. Es ist ein nach der Sandwichmethode funktionierendes direktes Chemilumineszenzverfahren. Dabei binden für TSH spezifische Antikörper, die mit dem Chemilumineszenz-Marker Acridiniumester markiert sind, an das TSH. Gleichzeitig binden andere Antikörper an TSH, die auf paramagnetischen Partikeln sitzen und es so ermöglichen, die Antigen-Antikörper-Komplexe im Reagenzglas zu fixieren. Durch Zugabe von Säure und Base setzt sich die Chemilumineszenz-Reaktion in Gang. Die gemessenen relativen Lichteinheiten sind proportional zum Serum-TSH.

3.2.2 fT4 und fT3

fT4 und fT3 wurden jeweils mit einem kompetitiven Immunoassay bestimmt, welches ebenfalls mit der Chemilumineszenz-Technologie des ADVIA® Centaur™ Systems arbeitet. Da fT4 und fT3 als Antigene um die Bindung an der Festphase mit künstlichen, chemilumines-

zenz-markierten Antigenen konkurrieren, sind sie umgekehrt proportional zu den gemessenen relativen Lichteinheiten.

3.2.3 Ferritin

Ferritin wurde analog zur Bestimmung des TSH mit einem Chemoluminiszenzverfahren nach der Sandwichmethode mit dem ADVIA® Centaur™ System gemessen.

3.3 Statistik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 ausgewertet. Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben ermittelt. Für die Altersgruppen mit 4 Kategorien wurde die Kruskal-Wallis-Analyse verwendet. Darstellungen der beschreibenden Statistik, wie Boxplots und Scatterplots wurden ebenfalls durch SPSS generiert. Mittelwerte sind jeweils mit ihrer Standardabweichung ($\pm \sigma$) angegeben. Lineare bivariate Zusammenhänge wurden mithilfe des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r und des zugehörigen statistischen Tests dargestellt. Für die Gewichtung der Einflussstärke mehrerer unabhängiger Variablen diente die multiple lineare Regression, auch multivariate Analyse genannt.

4 Ergebnisteil

4.1 Charakteristika der Patientengruppen

Die Patienten wurden nach dem Serum-Ferritin-Spiegel eingeteilt. Dabei fielen jeweils 94 in die Gruppe mit niedrigen ($\leq 30 \mu\text{g/l}$) und normalen ($30 - 300 \mu\text{g/l}$) Ferritin-Werten.

Diese beiden Gruppen sind heterogen in ihrer Altersstruktur und ihrer Geschlechterverteilung. Sie unterscheiden sich nicht wesentlich in der Zusammensetzung der Schilddrüsenerkrankungen.

	Studien-Gruppe	
	Ferritin $\leq 30 \mu\text{g/l}$	Ferritin $> 30 \mu\text{g/l}$
Patientenzahl	94	94
Alter	$38,0 \pm 12,9$	$46,3 \pm 15,7$
Anzahl der Männer	1	24
Struma	34	48
Autoimmunthyreoiditis	38	39

Tab. 4: Gruppenstruktur

Inwieweit diese Unterschiede von Bedeutung sind, wird in Kapitel 4.5 beschrieben.

4.2 Schilddrüsenparameter und Hb

Die Ergebnisse der Laborparameter im Überblick:

	Ferritin $\leq 30 \mu\text{g/l}$		Ferritin $> 30 \mu\text{g/l}$		Signifi- kanz	Referenzwerte
TSH ($\mu\text{gU/l}$)	$1,40 \pm 0,69$	N=94	$1,32 \pm 0,73$	N=94	0,310	(0,4-4,0)
ft4 (ng/dl)	$1,13 \pm 0,17$	N=94	$1,20 \pm 0,17$	N=94	0,003	(0,8-1,8)
ft3 (pg/ml)	$3,06 \pm 0,37$	N=93	$3,17 \pm 0,38$	N=94	0,021	(2,3-4,3)
Hb (g/dl)	$12,8 \pm 1,4$	N=69	$13,8 \pm 1,3$	N=53	$< 0,001$	♀(12,0-16,0) ♂(13,5-17,5)

Tab. 5: Laborparameter in Abhängigkeit von der Studiengruppe. Es wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

4.2.1 TSH

Bei den TSH-Werten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Ferritin-Gruppen festgestellt werden. In der Gruppe mit niedrigen Ferritin-Werten lag das TSH bei $1,40 \pm 0,69$ $\mu\text{gU/l}$ und in der Kontrollgruppe bei $1,32 \pm 0,73$ $\mu\text{gU/l}$.

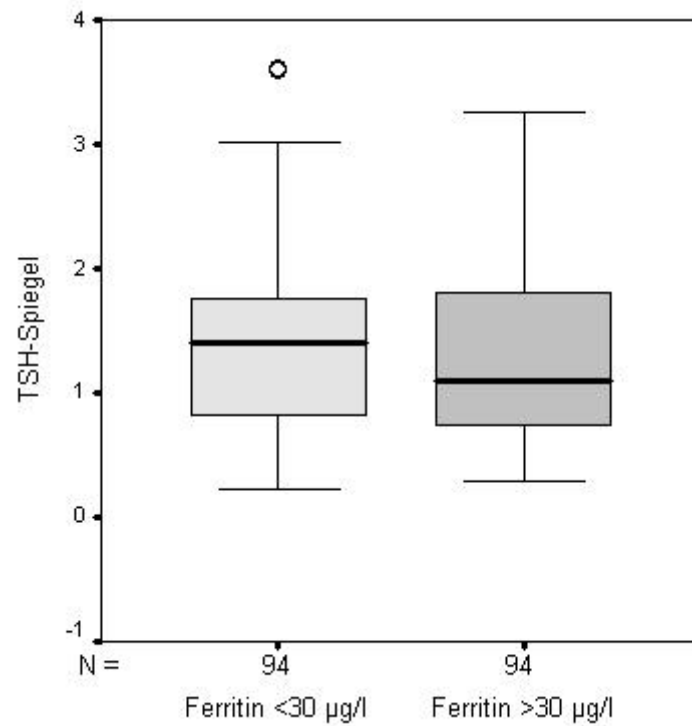


Abb. 2: Boxplot der TSH-Werte im Vergleich

4.2.2 FT4

Für Thyroxin ergaben sich signifikant ($p < 0,01$) niedrigere Werte in der Niedrig-Ferritin-Gruppe. In dieser lagen sie bei $1,13 \pm 0,17$ ng/dl im Vergleich zu $1,20 \pm 0,17$ ng/dl in der Kontrollgruppe.

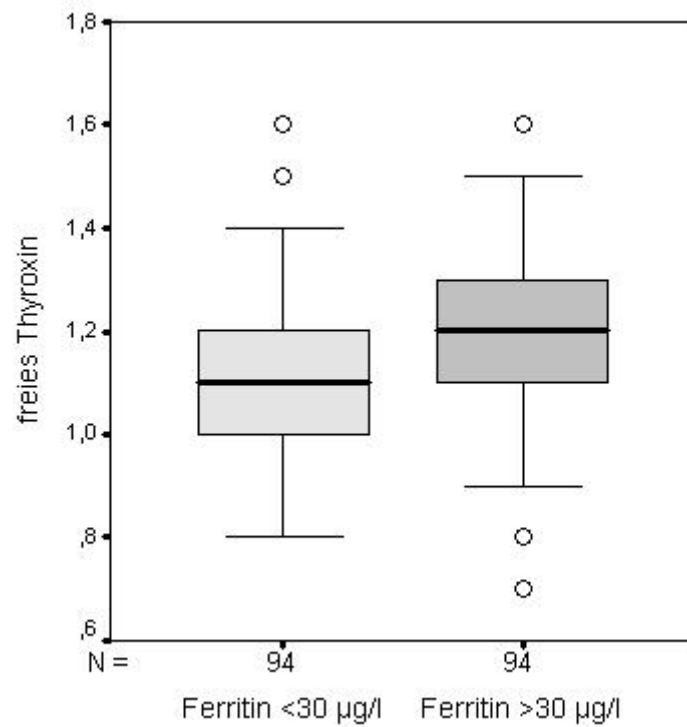


Abb. 3: Boxplot des FT4 im Vergleich

4.2.3 FT3

Trijodthyronin war in der Gruppe mit niedrigem Ferritin-Spiegel signifikant ($p < 0,05$) unterhalb der Werte der Kontrollgruppe. Es lag bei $3,06 \pm 0,37$ pg/ml, während es bei normalem Ferritin im Mittel bei $3,17 \pm 0,38$ pg/ml gemessen wurde.

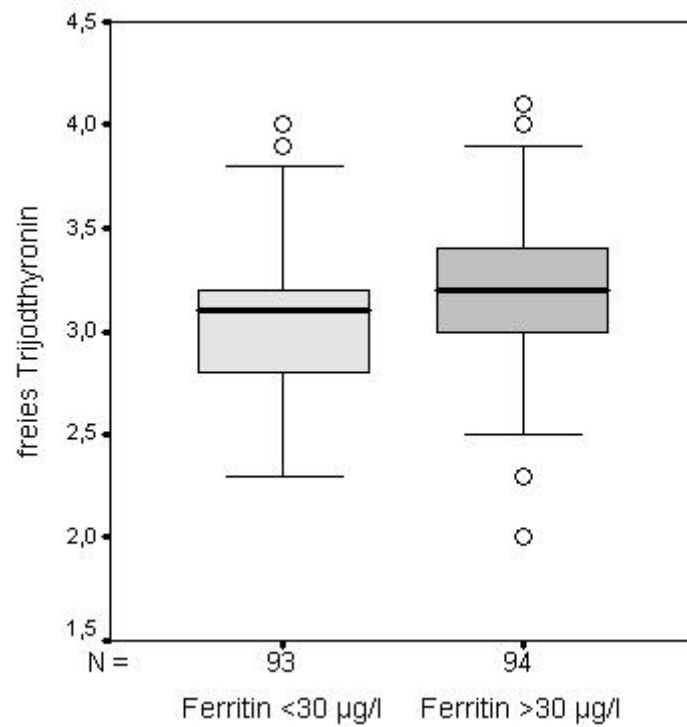


Abb. 4: Boxplot des FT3 im Vergleich

4.2.4 Hb

Zum Vergleich hier die Werte des Hämoglobins in Abhängigkeit vom Ferritin-Spiegel. Hochsignifikant ($p < 0,001$) unterscheiden sich die Hb-Werte der beiden Ferritin-Gruppen. Bei niedrigen Ferritin-Spiegeln ließen sich Hb-Werte von $12,8 \pm 1,4$ g/dl (N=69) messen und in der Kontrollgruppe von $13,8 \pm 1,3$ g/dl (N=53).

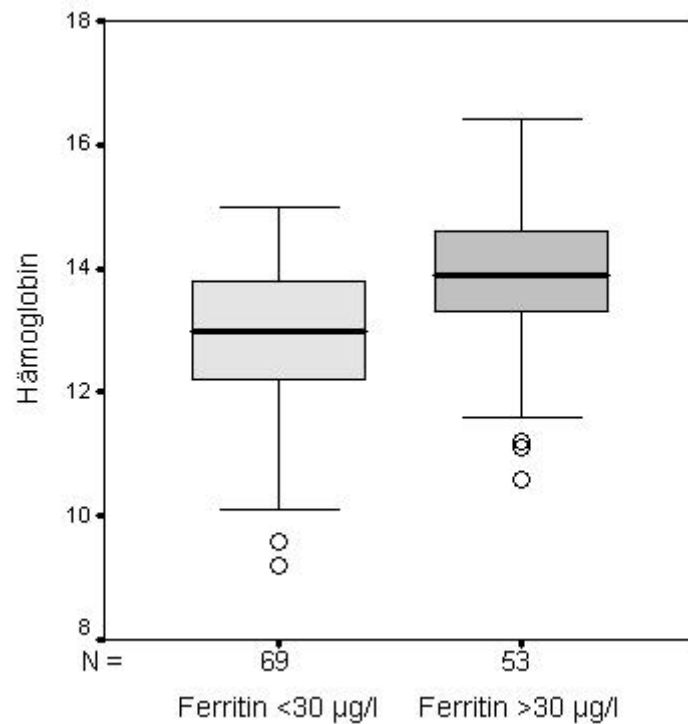


Abb. 5: Boxplot des Hb im Vergleich.

4.3 Subgruppenanalyse

Eine weitere Unterteilung der Niedrig-Ferritin-Gruppe ist nicht weiterführend. Die Mediane und die Streuung der Schilddrüsenparameter unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit Ferritin-Werten unter $15 \mu\text{g/l}$ und zwischen 15 und $30 \mu\text{g/l}$.

4.4 Korrelationen

Ob es signifikante Zusammenhänge zwischen dem Serum-Ferritin-Spiegel und den ausgewählten Laborparametern gibt, wurde anhand von Korrelationen bestimmt. Diese sind gemeinsam mit den altersbezogenen Korrelationen in der folgenden Tabelle aufgelistet.

		Serum-Ferritin	Alter
Serum-Ferritin	Korrelationskoeffizient r	1	0,299**
	Sig. (2-tailed)	.	0,000
	N	188	188
TSH	Korrelationskoeffizient r	-0,075	-0,271**
	Sig. (2-seitig)	0,309	0,000
	N	188	188
ft4	Korrelationskoeffizient r	0,213**	-0,040
	Sig. (2-seitig)	0,003	0,582
	N	188	188
ft3	Korrelationskoeffizient r	0,264**	-0,168*
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,022
	N	187	187
Hb	Korrelationskoeffizient r	0,414**	0,124
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,175
	N	122	122

** signifikant bei Signifikanzniveau $p < 0,01$
* signifikant bei Signifikanzniveau $p < 0,05$

Tab. 6: Korrelationen der Laborwerte zum Serum-Ferritin-Spiegel und zum Alter. Pearsonscher Korrelationskoeffizient r und zugehöriger zweiseitiger Signifikanztest.

Es zeigen sich signifikante ($p < 0,01$), positive Korrelationen des Serum-Ferritin mit ft4, ft3 und Hb, jedoch nicht mit TSH. Die Zusammenhänge sind von geringer Stärke für ft4 und ft3 bezogen auf den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten. Aus dem Bestimmtheitsmaß r^2 geht hervor, dass für diese beiden Werte nur ca. 4-7% der Varianzen durch die Regressionsgerade erklärt wird. Dies verdeutlichen auch die folgenden Scatterplots.

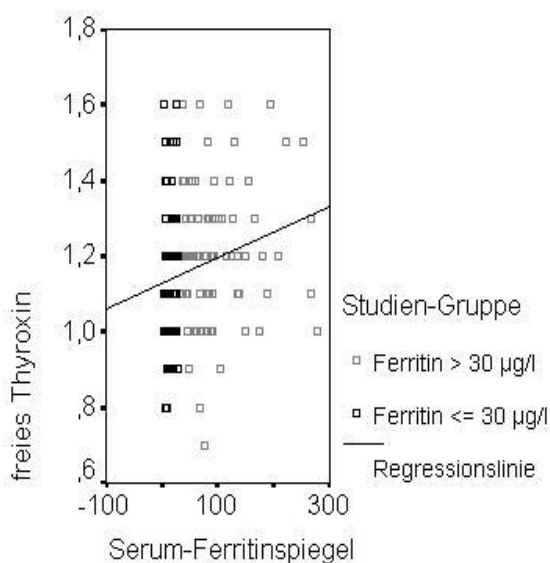


Abb. 6: Scatterplot ft4

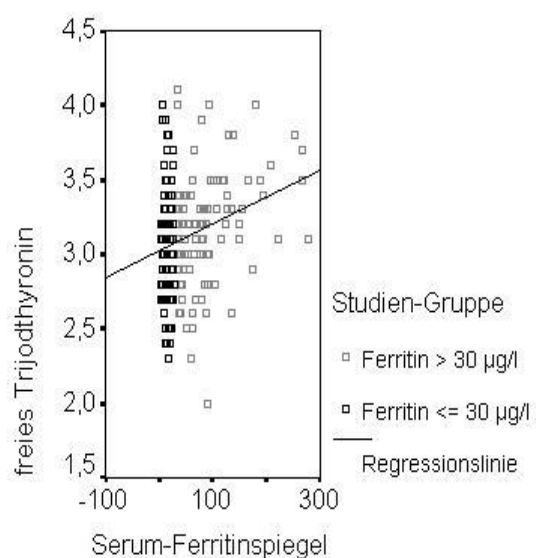


Abb. 7: Scatterplot ft3

Es besteht folglich kein eindeutiger linearer Zusammenhang in dem Sinn, dass $fT4$ und $fT3$ in dem Maß sinken, in dem weniger Serum-Ferritin gemessen wird.

Auch in einer Subgruppenanalyse mit Personen unter $100 \mu\text{g/ml}$ Ferritin fällt der Korrelationskoeffizient r nicht stärker aus, womit eine Linearität in diesem Wertebereich ebenfalls unwahrscheinlich wird.

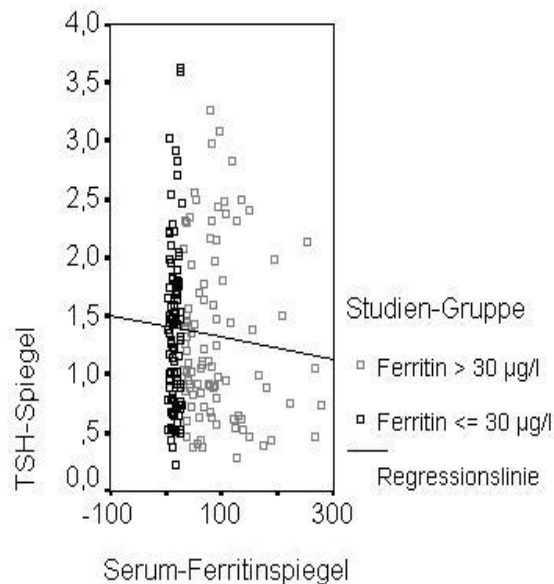


Abb. 8: Scatterplot TSH

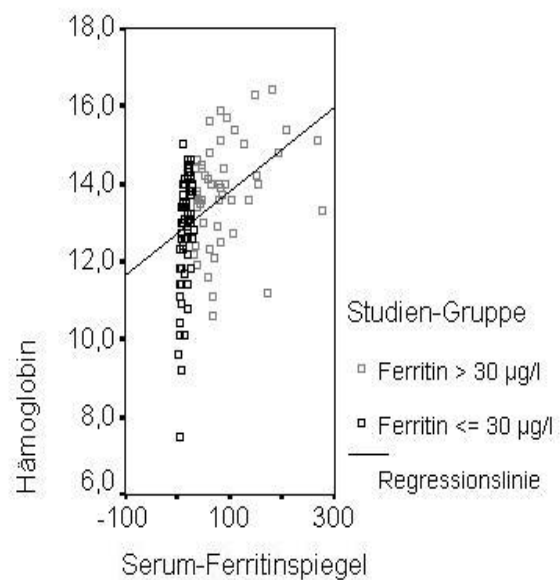


Abb. 9: Scatterplot Hb

Aus dem TSH-Scatterplot geht hervor, dass tendenziell der TSH-Spiegel höher bei niedrigem Ferritin ist als bei normalem. Jedoch zeigt die obige Korrelationstafel, dass dieser Zusammenhang nicht signifikant ist und somit auch zufällig zustande gekommen sein kann.

Zum Vergleich ist der Hb-Scatterplot abgebildet. Aus diesem ist ersichtlich, dass ein stärkerer linearer Zusammenhang zum Ferritin besteht als zu den Schilddrüsenparametern. Der Korrelationskoeffizient ist dementsprechend höher bei $r=0,41$ und durch das Bestimmtheitsmaß r^2 sind somit ca. 17% der Varianzen durch dieses Regressionsmodell erklärt.

4.5 Gewichtung möglicher Confounder

Wie in Tab. 4 (Seite 29) gezeigt, unterscheiden sich die beiden Ferritingruppen deutlich in ihrer Altersstruktur und ihrem Geschlechterverhältnis. Dies könnte für eine statistische Verfälschung verantwortlich sein und bedarf der näheren Betrachtung.

4.5.1 Einfluss des Alters

Die obige Korrelationstafel (siehe Tab. 6, Seite 34) gibt Auskunft über einen mittelstarken ($r=0,3$), signifikanten ($p<0,001$) linearen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Serum-Ferritin. Dies zeigt sich auch daran, dass der Altersmittelwert der Studiengruppe mit niedrigem Ferritin 8 Jahre unter dem der anderen Gruppe liegt (siehe Tab. 4). Dies ist nicht verwunderlich, bedenkt man, dass in den westlichen Industrienationen wie Deutschland bei Frauen die wesentliche Ursache für Eisenmangel und niedriges Serum-Ferritin die verstärkte Regelblutung ist. Etwa 10% der Frauen im gebärfähigen Alter leiden unter Eisenmangel. Die Prävalenz sinkt für Frauen über 50 Jahren auf 5%, bei Männern beträgt sie 1% (Thomas, 2008). Da also niedriges Serum-Ferritin häufiger bei Frauen unter 50 Jahren auftritt, ist die entsprechende Studiengruppe durchschnittlich jünger als die Gruppe mit normalem Ferritin. Das entspricht einer repräsentativen Stichprobe dieser Kollektive. Zur Veranschaulichung im Folgenden der dazugehörige Scatterplot:

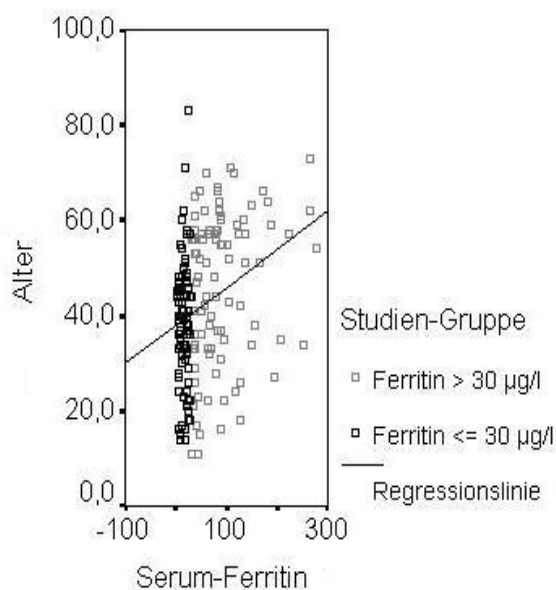


Abb. 10: Scatterplot Alter

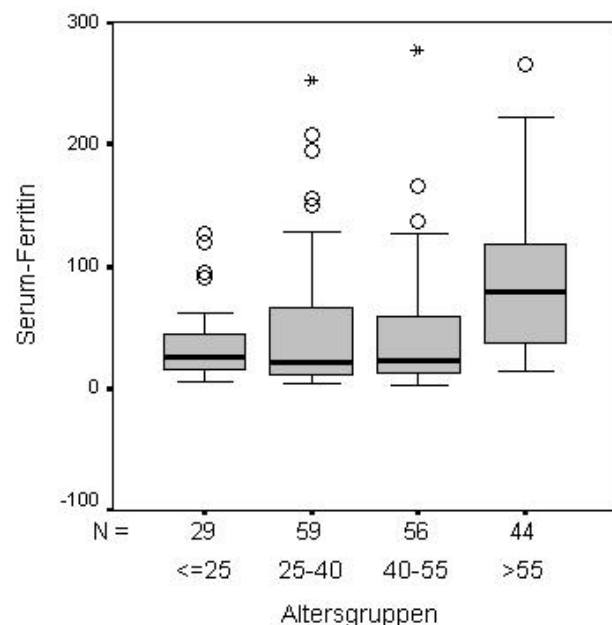


Abb. 11: Boxplot Altersgruppen gegen Ferritin

Das Alter korreliert außerdem signifikant ($p<0,001$) negativ mit TSH, wie Tab. 6 zeigt. D.h. in der Stichprobe dieser Studie nimmt das TSH bei älteren Menschen ab. Diese Beobachtung bestätigt sich im Scatterplot und im Boxplot (vgl. Abb. 12, Abb. 13). Im nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test unterscheiden sich die 4 Altersgruppen signifikant ($p<0,01$) voneinander bezüglich TSH.

Es gibt keine Änderung der Schilddrüsenparameter bezüglich des Lebensalters außer einer Abnahme des ft_3 bis zum 20. Lebensjahr, welches im Kindes- und Jugendalter relativ erhöht

gemessen wird. Die TSH-Unterschiede bezüglich des Alters in diesem Studienkollektiv sind nicht geklärt.

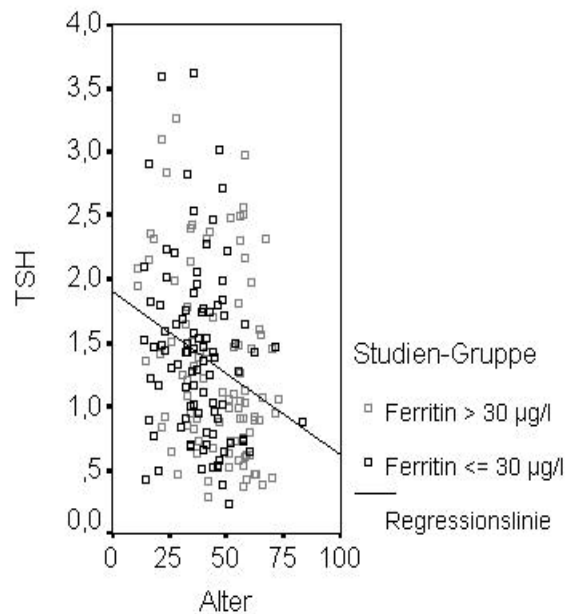


Abb. 12: Scatterplot Alter gegen TSH

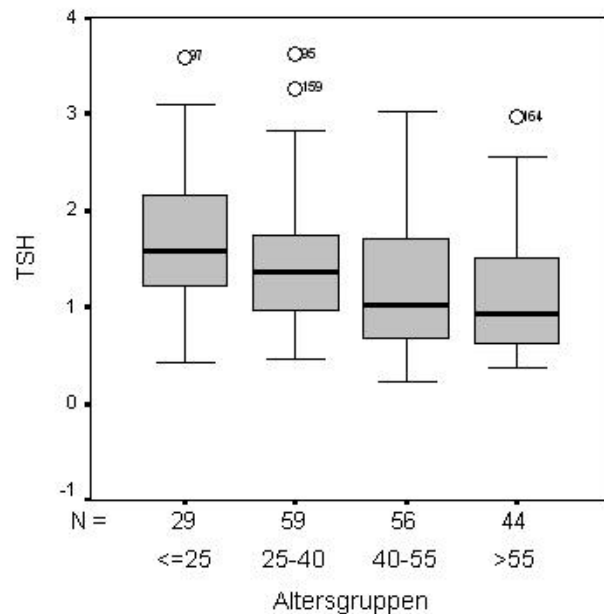


Abb. 13: Boxplot der Altersgruppen zu TSH

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und ft4 bzw. Hb, wie ebenfalls aus Tab. 6 ersichtlich. Die Mediane unterscheiden sich auch optisch nicht deutlich, wie die zugehörigen Boxplots vermitteln:

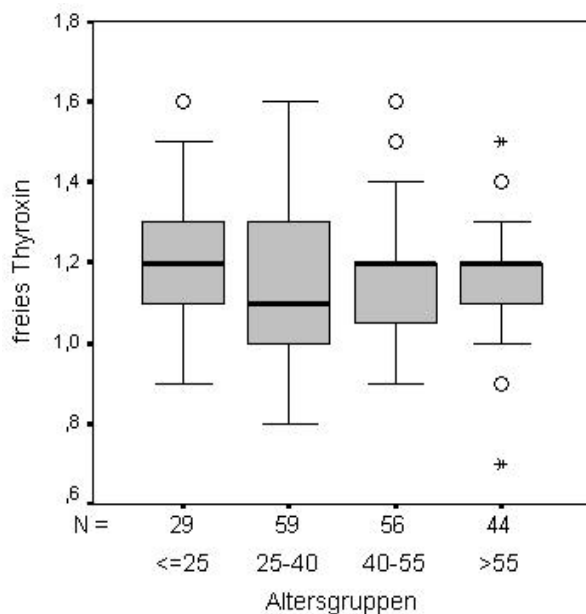


Abb. 14: Boxplot Altersgruppen gegen ft4

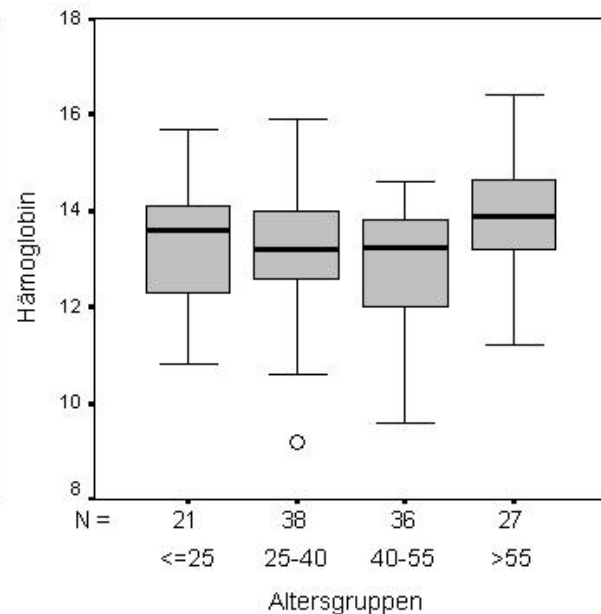


Abb. 15: Boxplot Altersgruppen gegen Hb

Die Korrelation zwischen Alter und ft3 ist signifikant ($p < 0,05$) negativ bei einem schwachen Zusammenhang mit $r = -0,17$. Somit sind durch das Bestimmtheitsmaß r^2 knapp 3% der Varianz durch dieses Regressionsmodell erklärt. Deutlicher ist der Altersgruppenunterschied be-

züglich ft_3 im Boxplot. Ebenso gibt der Kruskal-Wallis Test einen signifikanten ($p=0,001$) Unterschied bei den Altersgruppen an.

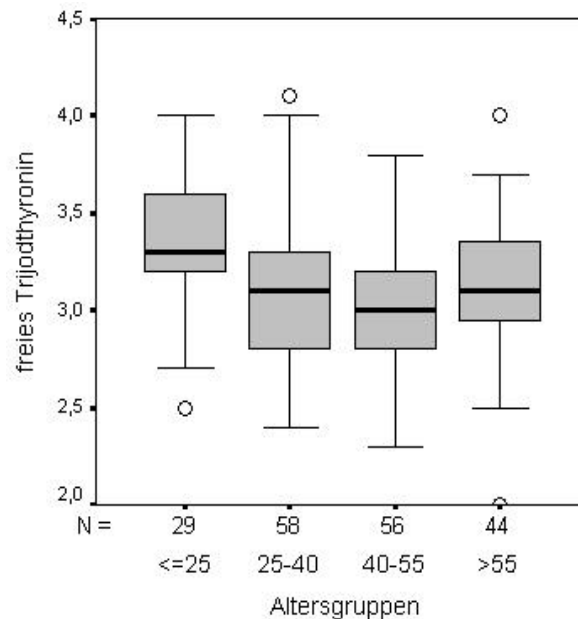


Abb. 16: Altersgruppen gegen ft_3

Abschließend ist zu bemerken, dass die Aussagen bezüglich des Einflusses des Alters auf die hier relevanten Laborparameter nicht eindeutig sind und deshalb erneut in der Diskussion (Seite 42ff) aufgegriffen werden.

4.5.2 Einfluss des Geschlechts

Es herrscht eine Strukturungleichheit der Geschlechtsverteilung zwischen den nach Serum-Ferritin eingeteilten Studiengruppen (vgl. Tab. 4, Seite 29). Während es nur ein Mann und 93 Frauen in der Gruppe mit niedrigem Ferritin sind, sind es 24 Männer und 70 Frauen in der Vergleichsgruppe. Wie diese Stichproben repräsentativ abbilden, gibt es mehr Frauen als Männer, die wegen einer Schilddrüsenproblematik in Behandlung sind und wiederum mehr Frauen als Männer, die an Eisenmangel leiden, messbar am Serum-Ferritin.

Lässt man in diesen Stichproben die Männer bei der statistischen Berechnung außen vor, so verlieren die Gruppenunterschiede der Schilddrüsenparameter allerdings weitgehend ihre Signifikanz. Ebenso ergeht es den Korrelationen dieser Laborwerte zum Serum-Ferritin. Es stellt sich die Frage, ob die Männer die Ergebnisse verfälschen.

Abgesehen von einer Schwangerschaft gibt es keinen generellen Geschlechtsunterschied bei TSH, ft_3 und ft_4 (Thomas, 2008). Der Einschluss von Männern in die Statistik scheint folglich vertretbar.

Wie stark der Einfluss des Geschlechts im Vergleich zum Alter und zu Serum-Ferritin auf diese Stichprobe ist, kann die multiple lineare Regression dieser Variablen auf den jeweiligen Schilddrüsenparameter bzw. auf das Hb zeigen.

	r ²	Sig. im F-Test	Variablen	B	Beta	T	Signifikanz
TSH	0,074	0,003	(Konstante)	1,878		7,415	0,000
			Serum-Ferritin	0,000	0,000	-0,002	0,998
			Alter	-0,013	-0,271	-3,562	0,000
			Geschlecht	0,025	0,012	0,135	0,893
ft3	0,154	0,000	(Konstante)	3,078		23,65	0,000
			Serum-Ferritin	0,002	0,244	2,786	0,006
			Alter	-0,006	-0,240	-3,288	0,001
			Geschlecht	0,183	0,164	1,957	0,052
ft4	0,064	0,007	(Konstante)	1,120		17,68	0,000
			Serum-Ferritin	0,001	0,184	2,002	0,047
			Alter	-0,001	-0,095	-1,244	0,215
			Geschlecht	0,053	0,102	1,158	0,248
Hb	0,238	0,000	(Konstante)	11,068		18,31	0,000
			Serum-Ferritin	0,006	0,243	2,448	0,016
			Alter	0,007	0,074	0,852	0,396
			Geschlecht	1,404	0,306	3,223	0,002

Tab. 7: Multiple lineare Regressionen.

Multiple lineare Regressionen versuchen eine abhängige Variable, hier z.B. TSH, in Form einer Gleichung aus einer Konstanten und den unabhängigen Variablen zu beschreiben, hier Serum-Ferritin, das Alter und das Geschlecht. Ist eine Variable in dem Erklärungsmodell nicht signifikant, kann deren linearer Einfluss ausgeschlossen werden.

Der Einfluss des Geschlechts auf TSH und ft4 ist demnach für die Stichprobe (N=188) auszuschließen. Knapp muss man die Auswirkung des Geschlechtsunterschieds auf das ft3 ablehnen ($p < 0,05$). Hingegen spielt das Geschlecht eine Rolle für einen linearen Zusammenhang mit Hb (N=122), wie zu erwarten war.

Das Geschlecht kommt folglich als wesentlicher Confounder der Statistik nicht mehr in Frage.

4.5.3 Multiple lineare Regression

Aus obiger Tabelle Tab. 7 sind noch weitere Gewichtungen zwischen den möglichen Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenparameter ersichtlich.

TSH

Betrachtet man neben Serum-Ferritin noch weitere lineare Faktoren, erhält man wie bereits in den Korrelationen die Aussage, dass deren Einfluss auf TSH ausgeschlossen werden kann. Allerdings zeigt dieses Regressionsmodell für $r^2=7,2\%$ der Varianzen signifikant, dass TSH im Alter innerhalb der Normgrenzen abfällt, wie bereits oben beschrieben (vgl. Boxplot TSH, Abb. 13).

fT3

Das gemeinsame Regressionsmodell aus Serum-Ferritin, Alter und Geschlecht erklärt 15% der Varianz des fT3 signifikant ($p<0,001$), wobei der Einfluss von Serum-Ferritin und des Alters etwa gleich stark sind. Dies wird noch Gegenstand der Diskussion sein.

fT4

Die multiple lineare Regression zeigt, dass fT4 von Serum-Ferritin beeinflusst wird, nicht jedoch vom Alter und vom Geschlecht. Allerdings ist das Modell insgesamt schwach, da es nur 6,4% der Varianz signifikant erklärt.

Hb

Zum Vergleich erfolgt die Betrachtung des Hb. Für 23,8% der Werte ist das gemeinsame Regressionsmodell sinnvoll, wobei der Einfluss des Alters ausgeschlossen wird und die Beeinflussung durch das Geschlecht und durch Serum-Ferritin statistisch gesichert ist.

Die multiplen linearen Regressionen liefern vor allem redundante Aussagen, seien hier aber der Vollständigkeit halber erwähnt.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Vergleich der Ferritin-Gruppen fallen signifikante Unterschiede im fT4 und fT3 auf. Man findet jeweils geringere Werte in der Gruppe mit niedrigem Ferritin. Die Gruppen unterscheiden sich nicht im TSH.

Es gibt signifikante positiv lineare Zusammenhänge zwischen Serum-Ferritin und fT3 bzw. fT4, welche jedoch nur als ein schwaches Erklärungsmodell angesehen werden können. Eine Abhängigkeit des TSH von Serum-Ferritin besteht nicht.

Die Beeinflussung der Ergebnisse durch die unterschiedliche Geschlechtsverteilung kann ausgeschlossen werden. Der Einfluss der Altersstruktur ist hingegen für TSH und fT3 deutlich und bedarf einer Bewertung durch die Literatur.

Diese Studie kann eine geringgradig negative Beeinflussung des Schilddrüsenhaushaltes durch einen Eisenmangel für das Kollektiv einer westlichen Endokrinologischen Ambulanz bestätigen.

5 Diskussion

5.1 Kontext zum Tiermodell

Die vorliegende Studie belegt den Einfluss des Eisenmangels auf die Schilddrüsenfunktion anhand eines deutschen Kollektivs von Schilddrüsenpatienten.

Die Auswirkungen der Eisenmangelanämie auf die Schilddrüsenfunktion wurden an Ratten genauer studiert. Dabei fand man eine abgeflachte TSH-Antwort auf TRH-Stimulation, was auf eine Regulationsstörung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene zurückgeführt wurde (J. L. Beard et al., 1990; John L. Beard et al., 1998). Außerdem stellte man reduzierte Serumspiegel von fT3 und fT4 sowie eine verminderte Bindung von T3 am Zellkern fest (Smith et al., 1994). Ursächlich kommt für eine geringere Menge an nukleär gebundenem T3 eine verminderte Konversionsleistung, vermindertes T4 als Substratmangel für die Konversion zu T3 oder eine Bindungsstörung von T3 an nukleären Wirkorten in Frage. Eine solche T3-Bindungsstörung ist eher unwahrscheinlich, da sich bei Ratten mit Eisenmangelanämie, bei denen erniedrigte T3-Werte mit gestörter Thermoregulation festgestellt wurden, die Thermoregulation unter parenteraler T3-Substitution normalisierte (Dillman et al., 1980). Eisenmangelanämie führte zu einer verminderten Aktivität der hepatischen 5'-Deiodase, die für ca. 50% der peripheren Konversion von T4 zu T3 bei Ratten verantwortlich ist (J. Beard et al., 1989; Smith et al., 1994; Brigham & Beard, 1995). Da diese Aktivität aber unter Substitution von T4 ansteigt, könnte ein im Eisenmangel verminderter T4 Spiegel eine wesentliche Ursache für die Beobachtung sein (Brigham & Beard, 1995). Beard et al. zeigten, dass Eisenmangelanämie die hepatische 5'-Deiodase-Aktivität nur minimal verändert. Gegen eine Konversionsstörung spricht ebenfalls, dass bei Eisenmangel die Umsatzraten, das heißt die verbrauchte Menge Hormon pro Stunde, von T4 und T3 vermindert waren und dass sich diese jeweils unter T4-Substitution normalisierten. Dies lässt auf einen intakten peripheren Hormonstoffwechsel schließen (John L. Beard et al., 1998). Somit bleibt als mögliche Ursache für den gestörten Schilddrüsenhormonhaushalt bei Eisenmangel neben zentralregulatorischen Störungen auch eine beeinträchtigte Hormonsyntheseleistung der Schilddrüse. Als Beleg für eine eingeschränkte Schilddrüsenhormonsynthese fand man bei Ratten eine durch Eisenmangelanämie reduzierte TPO-Aktivität. Das eisenabhängige Hämprotein TPO ist ein wesentliches Enzym für die Schilddrüsenfunktion, da es die ersten zwei Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese, Jodisation und Jodination, katalysiert (Hess et al., 2002b).

5.2 Kontext zu Studien am Menschen

5.2.1 Gruppenunterschiede

Anhand von Schilddrüsenpatienten einer deutschen Schilddrüsenambulanz konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit niedrigem Serum-Ferritin ($\leq 30 \mu\text{g/l}$) fT4 und fT3 Spiegel signifikant niedriger waren im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht in den TSH Spiegeln.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurde bei Probanden mit einer Eisenmangelanämie von durchschnittlich $7,5 \text{ g/dl}$ Hb und bei einer zweiten Gruppe mit Eisenmangel ohne Anämie über ca. 10 % niedrigere T3 Spiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe berichtet (Martinez-Torres et al., 1984). Eine andere Studie konnte erhöhte TSH Spiegel bei Eisenmangel mit und ohne Anämie zeigen, während erniedrigte T3 und T4 Spiegel nur bei der Anämie-Gruppe (Hb durchschnittlich $11,0 \text{ g/dl}$) nicht jedoch bei der Eisenmangel-Gruppe ohne Anämie und bei der Kontrollgruppe festgestellt wurden. Eine Eisensubstitution über 3 Monate in der Eisenmangelanämie-Gruppe führte zu einem signifikanten Anstieg des mittleren T3 Spiegels (12%), welcher allerdings weiterhin unterhalb dem der Kontrollgruppe und der Eisenmangel-Gruppe ohne Anämie lag (J. L. Beard et al., 1990). Bei gesunden jugendlichen Mädchen mit Eisenmangel ohne Anämie hatte eine Eisensubstitution eine Erhöhung von fT4 bei gleichbleibenden Werten für TSH und fT3 zur Folge (Eftekhari et al., 2005). In Marokko führte eine kombinierte Jod-Eisen-Substitution bei Schulkindern mit einer hohen Prävalenz für Jodmangelstruma und Eisenmangelanämie (jeweils $> 60 \%$) zu durchschnittlich höheren fT4-Werten und zu einem niedrigeren Prozentsatz an Hypothyreosen im Vergleich zu alleiniger Jodsubstitution. Die TSH-Werte hingegen unterschieden sich nicht (Zimmermann et al., 2002a).

Davon abweichend haben andere Arbeitsgruppen bei Eisenmangel keine Veränderungen der Stoffwechsellage der Schilddrüsenhormone festgestellt. So konnten in einer epidemiologischen Erhebung an 2917 Schulkindern im Iran trotz einer stark erhöhten Strumaprävalenz in der Eisenmangelgruppe (Serum-Ferritin $< 12 \mu\text{g/dl}$) keine signifikanten Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe ($\geq 12 \mu\text{g/dl}$) nachgewiesen werden (Azizi et al., 2002). In einer anderen Studie an Schulkindern mit Struma war vor einer geplanten Jodsubstitution in der Eisenmangelanämiegruppe (durchschnittlich: Hb $9,7 \text{ g/dl}$, Serum-Ferritin $16,1 \mu\text{g/l}$) TSH nicht erhöht und T4 nicht erniedrigt im Vergleich zur Strumagruppe ohne Eisenmangel (Zimmermann et al., 2000b). Auch führte eine placebokontrollierte Eisen-

substitution bei anämischen Schulkindern, die eine Struma hatten und unter Jodprophylaxe standen, zu keinen signifikanten Unterschieden in den Serumkonzentrationen von TSH und T4 zwischen den beiden Gruppen sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Studie. Die Strumagröße und Prävalenz nahm hingegen in der Eisensubstitutions-Gruppe signifikant ab (Hess et al., 2002a). Dies impliziert, dass sich die Struma unabhängig vom TSH Spiegel unter Eisensubstitution verkleinerte. Somit ist hier kein direkter Zusammenhang zwischen TSH und Strumagröße im Eisenmangel gegeben. Die strumigene Wirkung des Eisenmangels scheint also nicht TSH-vermittelt zu sein.

5.2.2 Korrelationen

Unsere Studie zeigte schwache, aber signifikante Korrelationen des Serum-Ferritin mit fT3 ($r=0,26$, $p<0,001$) und fT4 ($r=0,21$, $p=0,003$), jedoch nicht mit TSH. Im Vergleich dazu bestand bei pakistanischen Strumapatientinnen ($n=69$) im gebärfähigen Alter eine starke, signifikante Korrelation zwischen Eisenstatus und Schilddrüsenhaushalt. Niedriges Serumeisen war mit hohem TSH ($r=0,85$, $p=0,01$) und niedrigem fT3 ($r=0,95$, $p=0,003$) und fT4 ($r=0,98$, $p=0,007$) assoziiert (Kandhro et al., 2008). In unserem deutschen Studienkollektiv der Schilddrüsenpatienten könnten die statistischen Zusammenhänge deshalb schwächer sein, weil in Deutschland aufgrund einer besseren Ernährungssituation weder der Eisenmangel, noch die Jodmangelstruma im Mittel so stark ausgeprägt sind wie in Entwicklungsländern, z.B. in Pakistan.

Hingegen ließen sich in anderen Studien keine dementsprechenden Korrelationen nachweisen. So ergaben sich in einer Studie an 330 Schulkindern im durchschnittlichen Alter von 14 Jahren in einem Gebiet mit leichtem Jodmangel in der Türkei keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Serum-Ferritin der zum Teil anämischen Kinder und TSH, fT3 und fT4 (Yavuz et al., 2004).

5.2.3 Jodmangelstruma und Eisenmangel

Auch sind die Aussagen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Eisenhaushalt und der Strumaprävalenz kontrovers. In einer epidemiologischen Studie an Schulkindern im Iran, die eine Jodprophylaxe erhielten, war ein niedriges Serum-Ferritin ($<12 \mu\text{g/dl}$) mit einer 4-fach erhöhten Prävalenz für Struma vergesellschaftet (Azizi et al., 2002). Auch war bei Schulkindern der Elfenbeinküste das Strumarisiko bei Eisenmangelanämie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Eisenmangel um das ca. 2-fache erhöht (Zimmermann et al., 2000a). Dagegen wurden bei äthiopischen Kindern keine Zusammenhänge zwischen dem Eisenhaushalt

und der Strumaprävalenz bzw. den Schilddrüsenhormonspiegeln festgestellt (Wolde-Gebriel et al., 1993). Allerdings war der Eisenhaushalt durch eine hohe Prävalenz an parasitären Erkrankungen, wie z.B. durch Helminthosen und Malaria, nur eingeschränkt beurteilbar, da sich die gemessenen Konzentrationen von Serumeisen und Serum-Ferritin infektionsbedingt verändern können. Laut dieser Studie habe nutritiver Eisenmangel im Gegensatz zu Vitamin A und Iodmangel für Äthiopien keine wesentliche Bedeutung. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied der Strumaprävalenz zwischen anämischen und nichtanämischen Kindern und Erwachsenen auf den Philippinen, wo Eiweißmangelernährung und Vitamin A Mangel als wesentliche Einflussgrößen ausgemacht wurden (Florentino et al., 1996). Dieser Sachverhalt deutet darauf hin, dass nicht die Anämie per se sondern eine eisenmangelbedingte Anämie bzw. der Eisenmangel eine strumigene Wirkung hat.

In Interventionsstudien wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Eisenmangel und Strumapersistenz belegt. In der Republik Elfenbeinküste führte eine Jodsubstitution bei Schulkinde-
r mit Struma und zusätzlicher Eisenmangelanämie zu einer deutlich geringeren Strumaregression als bei der Kontrollgruppe ohne Eisenmangel (Zimmermann et al., 2000a). Eine anschließende zusätzliche Eisensubstitution in der Anämiegruppe führte zu einem bemerkenswerten Rückgang der Struma (Zimmermann et al., 2000b). Dies zeigt, dass eine Eisensubstitution die Effizienz einer Jodprophylaxe bei anämischen Kindern verbessert, was in einer kontrollierten Studie bestätigt werden konnte (Hess et al., 2002a). Während der Substitution nahm die Strumagröße und Prävalenz in der Eisensubstitutions-Gruppe signifikant ab. Verglichen mit der Placebogruppe fielen diese Parameter außerdem signifikant stärker ab. Daraus wurde geschlossen, dass eine erhöhte Eisenmangelprävalenz die Effizienz einer Jodprophylaxe auch in anderen Endemiegebieten der Jodmangelstruma reduzieren könnte. Sowohl in dieser als auch in einer anderen Studie an anämischen Kindern, die eine Substitution mit Salz erhielten, das sowohl mit Eisen als auch mit Jod versetzt war, korrelierte der Anstieg des niedrigen Hb signifikant mit der prozentualen Abnahme des Schilddrüsenvolumens (Zimmermann et al., 2003).

Diese Studien beziehen sich auf Entwicklungsländer, deren Situation sich deutlich von derjenigen in Deutschland unterscheidet. Noch bis vor 10 Jahren galt Deutschland als Jodmangelgebiet mit endemischer Jodmangelstruma. Derzeit ist Deutschland durch eine konsequente Jodprophylaxe laut WHO ausreichend mit Jod versorgt (Thamm et al., 2007). Somit ist zu erwarten, dass die Strumaprävalenz weiter abnimmt. Jedoch sind die Jodmangelstruma und ihre Folgen derzeit noch relevante Krankheitsbilder, da die Rückbildungsrate im Erwachsenenalter sehr gering ist. In unserer Gesellschaft ist normalerweise auch die Eisenversorgung

kein generelles Ernährungsproblem. Jedoch ist ein Eisenmangel besonders bei Frauen z.B. durch eine verstärkte Menstruationsblutung, eine niedriger kalorische Ernährung und eine zum Teil eisenarme Kost nicht selten. Ein Eisenmangel kann bei vorbestehender Struma eine zusätzliche strumigene Wirkung haben. Dazu ließen sich aber in unserer Studie keine Aussagen treffen.

5.2.4 Hypothyreose und Eisenmangel

Wie in der vorliegenden und in anderen Studien gezeigt, kann es zu relativen Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Eisenmangel kommen. In der Tendenz sind höhere Werte für TSH und niedrigere Werte für fT4 und fT3 beschrieben. Werden die jeweiligen Normwerte über- bzw. unterschritten, würde dies eine Hypothyreose bedeuten, die sich auch klinisch manifestieren könnte. Eisenmangelbedingte Hypothyreosen scheinen jedoch eine Rarität zu sein. So konnten Tienboom et al. (2003) in einer Studie an Kleinkindern (1-3 Jahre) mit Eisenmangelanämie (Hb durchschnittlich 9,3 g/dl) zeigen, dass die Schilddrüsenhormonspiegel und TSH-Werte vor und nach Eisensubstitution im Normbereich blieben und keine Hypothyreosen auftraten. Daraus wurde geschlossen, dass frühkindliche Entwicklungsstörungen, z.B. geistige Retardierung, wie sie bekanntermaßen bei Eisenmangelanämie auftreten, nicht über eine Hypothyreose vermittelt sind. Dagegen führte in Marokko eine kombinierte Jod-Eisen-Substitution bei Schulkindern mit einer hohen Prävalenz für Jodmangelstruma und Eisenmangelanämie (jeweils > 60 %) zu durchschnittlich höheren T4-Werten und zu einem niedrigeren Prozentsatz an Hypothyreosen (T4 < 65 nmol/l) im Vergleich zu alleiniger Jodsubstitution, ohne dass sich allerdings die TSH-Werte unterschieden (Zimmermann et al., 2002a). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Eisenmangel die Entwicklung einer Hypothyreose im Jodmangel begünstigt. In unserer wie auch in anderen Studien liegen trotz Eisenmangel die Schilddrüsenparameter jedoch im Normbereich und hypothyreote Hormonkonstellationen sind nicht nachweisbar. Ob sich eine Hypothyreose manifestiert, scheint sowohl vom Grad des Jodmangels als auch von zusätzlichen Faktoren abhängig zu sein, wie z.B. dem Ausmaß der Eisenmangelanämie. Jedoch ist dazu in der Literatur wenig bekannt.

Eisenmangel bedingt einerseits Störungen des Schilddrüsenhaushalts, jedoch ist andererseits auch eine Beeinträchtigung des Eisenstoffwechsels bei einer Hypothyreose bekannt. So kann eine ausgeprägte Hypothyreose einen Eisenmangel verursachen. Bei thyreoidektomierten Ratten war die Eisenresorption aufgrund einer Hypothyreose herabgesetzt und ließ sich durch eine Schilddrüsenhormonsubstitution wieder normalisieren (Donati et al., 1973). Auch konnte die Hormonsubstitution bei hypothyreoten anämischen Patienten die Eisenmangelanämie ver-

bessern (Horton et al., 1976). Beim Menschen wird eine Eisenresorptionsstörung in der Hypothyreose mit einer beobachteten Achlorhydrie in Verbindung gebracht (Seino et al., 1978). Über welche Mechanismen Hypothyreose einen Eisenmangel bzw. eine Anämie verursacht, ist jedoch nicht hinreichend bekannt.

5.3 Mechanismen der Schilddrüsenbeeinflussung

5.3.1 Reduzierte TPO-Aktivität im Eisenmangel

Es wurden bereits einige Einflussmöglichkeiten des Eisenmangels auf die Schilddrüsenfunktion diskutiert. Besonders wichtig scheinen in diesem Zusammenhang die Erkenntnisse über die TPO als zentrales Enzym der Schilddrüsenhormonsynthese. Auch die vorliegende Studie geht von der Annahme aus, dass Eisenmangel die TPO-Funktion beeinträchtigt und so zu messbaren Änderungen des Schilddrüsenhaushaltes führt. Bei Ratten konnte in Abhängigkeit von der Ausprägung der Eisenmangelanämie ein signifikanter schrittweiser Abfall des durchschnittlichen T4 und der TPO-Aktivität festgestellt werden. Auch kam es zu einem Abfall des T3, jedoch war dieser Effekt nicht dosisabhängig (Hess et al., 2002b). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde auch beim Menschen gezeigt. So konnte bei Schulkindern, die zum Teil anämisch waren, eine starke signifikante Korrelation ($r^2=0,606$; $p<0,001$) zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem prozentualen Rückgang des Schilddrüsenvolumens ($\Delta T_{vol}\%$) unter Jodsubstitution gezeigt werden, d.h. je niedriger das Hb, desto schlechter war das Ansprechen auf die Jodsubstitution (Zimmermann et al., 2000a). In der Folgestudie ergab eine zusätzliche placebokontrollierte Eisensubstitution eine negative Korrelation zwischen dem Ausgangswert des Hb und des $\Delta T_{vol}\%$ in beiden Gruppen. Der Anstieg des Hb (ΔHb) unter Eisensubstitution korrelierte positiv mit dem $\Delta T_{vol}\%$ (Hess et al., 2002a). Das ΔHb hatte bei anämischen Kindern, die eine Substitution mit Salz erhielten, das sowohl mit Eisen als auch mit Jod versetzt war, einen signifikant hohen Vorhersagewert für das $\Delta T_{vol}\%$ (Zimmermann et al., 2003).

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Eisenmangels und der Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion kann durch die Eisenabhängigkeit der TPO erklärt werden. Durch in vitro Studien wurde belegt, dass die TPO-Aktivität direkt von der vorhandenen Häm-Menge abhängig ist. Der Einbau von Häm bewirkt eine Aktivierung des Vorläuferproteins der TPO und seine Translokation aus dem Endoplasmatischen Retikulum zur apikalen Zelloberfläche des Thyreozyten. Erst dort kann die TPO ihre Wirkung entfalten (Fayadat et al., 1999). Häm

seinerseits entsteht durch eine Bindung von Eisen an das Protoporphyrin IX, dem letzten Schritt der Häm biosynthese (Löffler & Petriedes, 2007). Die Wichtigkeit des Häms für die TPO-Aktivität wird auch durch genetische Untersuchungen bei kongenitaler Hypothyreose bestätigt, wobei bestimmte Gendefekte im TPO-Gen mit komplettem Verlust der Hämbindung an die TPO erfasst wurden (Ohtaki et al., 1996).

Für andere Hämproteine, wie z.B. das Cytochrom C und das Myoglobin im Skelettmuskel, konnte im Rattenmodell gezeigt werden, dass sie in gleichem Ausmaß durch den Eisenmangel beeinträchtigt waren wie die Hämoglobinkonzentration. Dies war nicht nur bei schwerer sondern auch bereits bei leichter Eisenmangelanämie der Fall (Siimes et al., 1980), aber auch schon bevor die Speichereisenreserven in Milz und Leber aufgebraucht waren (Dallman et al., 1982). Die Menge an funktionsfähigem TPO könnte sich analog zum Häm enzym Cytochrom C mit Abfall des Hb reduzieren. In der Enzymkinetik ist die Menge eines Enzyms direkt proportional zu der seiner Aktivität.

Eine verbesserte TPO-Aktivität wird zwar für den Rückgang des Schilddrüsen volumens unter Eisensubstitution bei anämischen Kindern als mögliche Erklärung angesehen (Hess et al., 2002b), jedoch ist über den Mechanismus bislang nichts bekannt. Allein eine verbesserte Schilddrüsenhormonsynthese erklärt diesen Sachverhalt nicht hinreichend.

5.3.2 Andere Mechanismen

Neben der Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion über die TPO-Aktivität stehen noch andere mögliche Mechanismen zur Diskussion. Wie bereits in den Studien an Ratten erläutert, könnte Eisenmangel die zentralnervöse Regulation der Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen (John L. Beard et al., 1998). Eine Beeinflussung durch im Eisenmangel gestörte dopaminerge Neurone des mesolimbischen Systems ist möglich, aber bisher nicht ausreichend belegt (J. L. Beard, 2001). Auch wird nach wie vor eine reduzierte T₃-Bindung an hepatische nukleäre Rezeptoren (Smith et al., 1994) und eine mögliche Konversionshemmung durch eine reduzierte 5'-Deiodase-Aktivität erwogen (John L. Beard et al., 1998). Eisenmangelanämie könnte auch den Schilddrüsenstoffwechsel durch ein geringeres Sauerstoffangebot beeinträchtigen, wie unter Hypoxie beobachtet (Galton, 1972; Surks, 1969). In einer akuten Hypoxie stiegen T₄ und T₃ Spiegel an (Basu et al., 1995), während sie bei chronischer Hypoxie sanken und rT₃ vermehrt nachgewiesen wurde (Moshang et al., 1980).

5.4 Diskussion der Confounder

5.4.1 Alter

Da eine Strukturgleichheit in den beiden Studiengruppen (Serum-Ferritin $<$ bzw. $>$ 30 $\mu\text{g/l}$) nicht vorliegt, ist eine differenzierte Betrachtung der Altersunterschiede und der Geschlechterverteilung erforderlich (vgl. Tab. 4, Seite 29).

In der vorliegenden Studie besteht ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Serum-Ferritin. Der Altersmittelwert liegt in der Niedrig-Ferritin-Gruppe ca. 8 Jahre unter dem der Kontrollgruppe. Dies kann hier durch den häufigeren Eisenmangel bei Frauen im gebärfähigen Alter durch die Menstruationsblutung erklärt werden (Thomas, 2008).

TSH

Da ein Altersunterschied in den beiden Gruppen vorliegt, wurde untersucht, ob dieser die Ergebnisse verfälschen könnte. Die vorliegenden Daten ergeben eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter und TSH, d.h. je älter Patienten durchschnittlich zum Untersuchungszeitpunkt waren, desto niedriger war das TSH. Hingegen unterscheiden sich die durchschnittlichen TSH-Werte der beiden Studiengruppen nicht voneinander. Denkbar ist also, dass ein möglicher TSH-Unterschied der Studiengruppen durch altersbedingte Veränderungen des TSH Spiegels verschleiert wird. Dem widerspricht einerseits, dass in der Literatur der TSH Spiegel nicht wesentlich altersabhängig ist, zumindest im Erwachsenenalter, und andererseits bei euthyreoten Erwachsenen unwesentliche relative TSH-Anstiege in zunehmendem Alter beschrieben sind (Baloch et al., 2003), also ein Trend, der im Vergleich zu unseren Ergebnissen gegenläufig ist.

Es liegt im Bereich der Spekulation, zu erwägen, warum hier niedrigere TSH Spiegel im Alter gemessen wurden. Möglich ist z.B. ein niedriges TSH aufgrund von beginnenden latenten Schilddrüsenautonomien bei Jodmangelstruma.

fT4

Unsere Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und fT4. Auch die einschlägige Literatur beschreibt keine altersabhängigen Veränderungen des freien und gebundenen T4 (Baloch et al., 2003; Thomas, 2008), somit kann der Einfluss des Alters auf Aussagen, die das fT4 betreffen, vernachlässigt werden.

fT3

Auch für fT3 kennt man keine wesentlichen Zusammenhänge mit verschiedenen Altersgruppen jenseits des zwanzigsten Lebensjahres, jedoch kann fT3 davor leicht oberhalb des üblichen Normbereichs zu finden sein (Baloch et al., 2003). In der vorliegenden Studie jedoch besteht eine schwache, signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und fT3. Gerade die Altersgruppe unter 25 hat ein im Median höheres fT3 als die restlichen Gruppen, wobei 17 von 29 der unter 25-jährigen Patienten unter 20 Jahren waren. Dieses Ergebnis entspricht also in etwa den Aussagen der Literatur.

Betrachtet man nun aber die signifikant niedrigeren fT3-Werte in der durchschnittlich jüngeren Niedrig-Ferritin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, muss man feststellen, dass der Altersunterschied zu keinen falschen Aussagen bezüglich des signifikanten fT3-Unterschieds geführt hat. Wäre dies der Fall, hätte der Altersunterschied zu höheren fT3 Werten in der Niedrig-Ferritin-Gruppe geführt. Folglich kann der Einfluss des Alters auf das Studienergebnis bezüglich fT3 vernachlässigt werden.

5.4.2 Geschlecht

In unserer Studie ist nur ein Mann zusammen mit 93 Frauen in der Niedrig-Ferritin-Gruppe, wohingegen 24 Männer und 70 Frauen die Kontrollgruppe bilden. Diese Strukturungleichheit der Studiengruppen wirft die Frage auf, ob der Geschlechtsunterschied die Aussagen der Studie verfälscht, zumal bei einer Berechnung ohne die Männer die Signifikanzen bezüglich der Gruppenunterschiede verloren gehen. Da aber außer in der Schwangerschaft keine generellen Geschlechtsunterschiede in TSH, fT3 und fT4 bestehen (Thomas, 2008), ist ein Einschluss der Männer in die Studie vertretbar.

In der multiplen linearen Regression bezogen auf Serum-Ferritin, Alter und Geschlecht kann in der vorliegenden Studie der Einfluss des Geschlechts auf TSH, fT4 und fT3 ausgeschlossen werden.

5.5 Diagnostischer Stellenwert des Ferritin-Spiegels

Als Parameter für den Eisenhaushalt wurde in unserer Studie Serum-Ferritin bestimmt. Er wird in epidemiologischen Untersuchungen sehr häufig verwendet, jedoch mit sehr unterschiedlichen Angaben für den Grenzwert, der einen Eisenmangel definiert. Hierzu haben Hallberg et al. (1993) eine Evaluation der Ferritin-Spiegel durch Eisenanfärbungen von Kno-

chenmarksproben vorgenommen und etablierten einen Grenzwert von $<16 \mu\text{g/l}$ mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 98%. Bei abfallendem Serum-Ferritin beginnen bereits oberhalb dieses Grenzwertes die hämatologischen Parameter Transferrin-Sättigung, Hb, MCV und MCH abzusinken, was auf eine eisendefizitäre Erythropoese (Stadium II des Eisenmangels) hinweist. Deshalb besitzt ein Serum-Ferritin-Wert unter $16 \mu\text{g/l}$ als alleiniger Parameter zur Bestimmung eines relevanten Eisenmangels eine hohe Validität und kann ohne die Verwendung weiterer Laborparameter für Studienzwecke herangezogen werden. In unserer Studie verwendeten wir einen Grenzwert von $30 \mu\text{g/l}$, für den Hallberg et al. eine Sensitivität von 94% angeben, das heißt nur 6% der Fälle mit Eisenmangel haben einen Wert oberhalb von $30 \mu\text{g/l}$. Die Subgruppenanalyse der Individuen unter $30 \mu\text{g/l}$ in unserer Studie, unterteilt in eine Gruppe mit einem Serum-Ferritin unter 15 und eine Gruppe zwischen 15 und $30 \mu\text{g/l}$, ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Schilddrüsenparametern, was den Grenzwert von $30 \mu\text{g/l}$ rechtfertigt. Da Ferritin ein Akutphaseprotein ist, können normale oder erhöhte Werte in akuten oder chronischen Erkrankungen einen Eisenmangel verschleiern. In solchen Situationen kann ein Eisenmangel nur bestätigt werden, wenn zusätzlich andere Parameter, wie z.B. hypochrome Erythrozyten oder löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR), herangezogen werden (Hastka et al., 2007). Da schwerwiegende anderweitige Erkrankungen von unserer Studie ausgeschlossen waren, genügte die Bestimmung des Serum-Ferritins.

5.6 Schlussfolgerungen

Eisenmangel beeinträchtigt die Schilddrüsenfunktion. Dieser kausale Zusammenhang wurde durch mehrere Studien belegt. Unsere Studie gibt Anlass zu der Vermutung, dass dies auch für Deutschland und einen bereits milden Eisenmangel zutrifft, da signifikante Zusammenhänge zwischen dem Schilddrüsenhaushalt und dem Eisenmangel bestehen. Die im Eisenmangel beobachteten Schilddrüsenparameter besitzen zwar per se noch keinen Krankheitswert, jedoch in Verbindung mit anderen Schilddrüsenerkrankungen, wie z.B. Jodmangelstruma oder Autoimmunthyreoiditis, können sie zu Beeinträchtigungen der Schilddrüsenfunktion führen. Außerdem kann der Eisenmangel in Verbindung mit einem Jodmangel strumigen wirken, sodass in der Sekundärprävention der Struma die Eisensubstitution bei Eisenmangelzuständen von Bedeutung ist.

Die aktuelle Studienlage hinsichtlich des Einflusses des Eisenmangels auf die Schilddrüsenfunktion lässt folgende Tendenzen erkennen: Je stärker der Eisenmangel bzw. der Grad der

Eisenmangelanämie ist, desto ausgeprägter scheinen die negativen Effekte auf die Schilddrüse zu sein, vor allem bezüglich Strumaentwicklung und erniedrigten T4-Werten. Je stärker der Jodmangel ist, desto negativer scheinen die Auswirkungen des Eisenmangels auf die Schilddrüse zu sein. Unsere Studie kann lediglich relativ niedrigere fT4 und fT3 Spiegel im Eisenmangel belegen.

Eisenmangel ist eine von vielen Mangelerscheinungen, die die Schilddrüsenfunktion und die Strumaentwicklung beeinflussen. Jedoch beeinträchtigt Eisenmangel am stärksten den zu erwartenden Rückgang der Struma unter Jodsubstitution in Jodmangelgebieten. Für Vitamin A Mangel beispielsweise konnte kein unabhängiger Effekt auf die Strumaregression ausgemacht werden. Auch für Zink gibt es Hinweise für eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, jedoch konnte bislang keine Humanstudie einen eindeutigen kausalen Zusammenhang hinsichtlich einer strumigenen Wirkung bzw. der Veränderung des Schilddrüsenhaushalts im Zinkmangel belegen (Hess & Zimmermann, 2004). Da Eisenmangel außerdem ein weltweites Problem und häufig mit Jodmangel vergesellschaftet ist, muss dem ausgeglichenen Eisenhaushalt ein hoher Stellenwert für eine regelrechte Schilddrüsenfunktion beigemessen werden. Für den Erfolg einer Jodprophylaxe dürfen neben dem Eisenmangel jedoch auch andere wesentliche strumigene Faktoren wie zum Beispiel thioharnstoffhaltige Grundnahrungsmittel in bestimmten Ländern nicht außer Acht gelassen werden. Der Eisenmangel ist in Deutschland kein generelles Ernährungsproblem, sondern betrifft eher einzelne Individuen. Auch andere strumigene Faktoren sind aufgrund der ausgewogenen Ernährung unerheblich.

Um einen Eisenmangel zu diagnostizieren, ist Serum-Ferritin ein geeigneter Screeningparameter, vorausgesetzt es liegen keine schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen vor. Hinsichtlich der Frage, ab welchem Eisenmangelstadium die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt ist, gibt es keine befriedigende Antwort. Ein reiner Speichereisenmangel (Stadium I) kann bedeutungslos sein, wenn der tägliche Bedarf an Eisen über die Nahrung gerade noch gedeckt werden kann und somit funktionelle Beeinträchtigungen sowohl der Erythropoese als auch anderer eisenabhängiger physiologischer Prozesse unwahrscheinlich sind. Hingegen ist deren Beeinträchtigung in der eisendefizienten Erythropoese (Stadium II) in Anlehnung an das Tiermodell (Dallman et al., 1982) durchaus wahrscheinlich. Inwieweit dies aber auch die Schilddrüsenfunktion betrifft ist unklar. In der Eisenmangelanämie (Stadium III) sind eisenabhängige Prozesse im Ausmaß der Hb-Veränderung beeinträchtigt, was am Menschen für die Strumaregression und die T4 Spiegel ebenfalls gezeigt wurde (Zimmermann et al., 2003). Um also eine einwandfreie Schilddrüsenfunktion zu gewährleisten, ist eine eisendefizitäre Erythropoese zu vermeiden. Wie beschrieben, kann diese jedoch schon bei Serum-Ferritin-Werten

über 15 µg/l beginnen. Dieser Wert markiert die Grenze, ab welcher die Knochenmarkseisen-speicher definitionsgemäß entleert sind. Folglich sollte eine Eisensubstitution zum Beispiel bei Werten unter 30 µg/l durchgeführt werden. Diese Grenze ist durch die vorliegende Studie begründet, in der die medianen fT4 und fT3 Spiegel in den Niedrig-Ferritin-Subgruppen <15µg/l und 15-30µg/l in gleichem Ausmaß erniedrigt waren, vergleicht man diese mit den medianen Werten der Kontrollgruppe >30µg/l.

Unserer Studie liegt die Annahme zu Grunde, dass die Funktion des wichtigen eisenabhängigen Schilddrüsenenzym TPO durch einen Eisenmangel beeinträchtigt ist und dies der wesentliche pathophysiologische Mechanismus des gestörten Schilddrüsenhaushalts ist. Studien zeigen eine starke signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des Eisenmangels und dem Grad der Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion (Hess et al., 2002a; Zimmermann et al., 2003), die in der „TPO-Hypothese“ eine plausible Erklärung findet, da die TPO-Aktivität wie diejenige anderer Hämenzyme mit fortschreitendem Eisenmangel sinkt (Hess et al., 2002b; Dallman et al., 1982). Um weitere Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge des Eisenmangels mit der TPO-Funktion zu erlangen, wären beispielsweise Messtechniken zur Bestimmung der TPO-Aktivität in vivo wünschenswert. Auch könnte die Bestimmung der TPO-Aktivität in vitro bei eisendeprivierten Schilddrüsenzellen bzw. –Follikeln Aufschluss geben. Zur Verdeutlichung dieses Zusammenhangs könnten ebenfalls Studien beitragen, die in Gebieten mit Jod- und Eisenmangel eine kombinierte Substitution von Jod und Thyroxin (T4) mit einer kombinierten Jod- und Eisensubstitution bezüglich des Strumarückgangs vergleichen. Denn der pathophysiologische Zusammenhang zwischen einer im Eisenmangel eingeschränkten TPO-Aktivität und der Strumapersistenz ist letztlich nicht geklärt. Sollte die unter Eisensubstitution gesteigerte TPO-Aktivität verantwortlich für die Strumaregression sein, könnte eine T4-Substitution ähnlich wirken.

Inwieweit die zentralnervöse Regulation im Eisenmangel den Schilddrüsenhaushalt beeinflusst, ist noch nicht ausreichend geklärt. Bekannt ist lediglich, dass die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation abgeflacht ist (John L. Beard et al., 1998) und dass dopaminerge Neurone beeinträchtigt sind (J. L. Beard, 2001).

Unsere Ergebnisse belegen den negativen Einfluss des Eisenmangels auf den Schilddrüsenhaushalt in Deutschland. Eisenmangel betrifft besonders sensible Gruppen, das heißt Schwangere, Heranwachsende und Frauen im gebärfähigen Alter. Vor allem bei diesem Personenkreis ist die Bestimmung des Serum-Ferritins in der Schilddrüsendiagnostik wichtig. Besonders

Patienten mit Struma, abgelaufener Autoimmunthyreoiditis und Neigung zur Hypothyreose sollten ab einem Serum-Ferritin unter 30 µg/l eine Eisensubstitution erhalten.

6 Zusammenfassung

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Eisenmangel und einer beeinträchtigten Schilddrüsenfunktion wurde in Humanstudien und im Rattenmodell belegt. Die vorliegende Studie sollte klären, ob ein Eisenmangel auch für die Schilddrüsenfunktion bei Patienten in Deutschland von Bedeutung ist.

Hierzu wurden in einer retrospektiven Studie 188 euthyreote Schilddrüsenpatienten einer endokrinologischen Universitätsambulanz in Deutschland anhand des Serum-Ferritin-Spiegels in eine Gruppe $< 30 \mu\text{g/l}$ und eine $> 30 \mu\text{g/l}$ eingeteilt und fT4, fT3 und TSH ausgewertet. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen sowie solche mit floriden Schilddrüsenenerkrankungen, z.B. florider Autoimmunthyreoiditis oder Hyperthyreose.

fT3 und fT4 waren in der Niedrig-Ferritin-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ohne Eisenmangel. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht im TSH. Es zeigten sich schwache signifikante Korrelationen zwischen Serum-Ferritin und fT3 ($p < 0,001$; $r = 0,26$) bzw. fT4 ($p < 0,01$; $r = 0,213$). Zwischen Serum-Ferritin und TSH bestand keine signifikante Korrelation.

Unsere Ergebnisse belegen, dass Eisenmangel den Schilddrüsenhormon-Metabolismus beeinträchtigt und auch in Deutschland bedeutend ist. Die Labordiagnostik sollte deshalb bei Schilddrüsenpatienten Serum-Ferritin beinhalten. Ab einem Wert $< 30 \mu\text{g/l}$ ist eine Eisensubstitution sinnvoll.

Literaturverzeichnis

- Azizi, F., Mirmiran, P., Sheikholeslam, R., Hedayati, M. & Rastmanesh, R. (2002). The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. *Int J Vitam Nutr Res.*, 72(5), 296-299.
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J. F., et al. (2003). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.*, 13(1), 3-126.
- Basu, M., Pal, K., Malhotra, A. S., Prasad, R. & Sawhney, R. C. (1995). Free and total thyroid hormones in humans at extreme altitude. *Int J Biometeorol.*, 39(1), 17-21.
- Beard, J., Tobin, B. & Green, W. (1989). Evidence for Thyroid Hormone Deficiency in Iron-Deficient Anemic Rats. *J. Nutr.*, 119(5), 772-778.
- Beard, J. L. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.*, 131(2S-2), 568S-579S; discussion 580S.
- Beard, J. L., Borel, M. J. & Derr, J. (1990). Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr.*, 52(5), 813-819.
- Beard, J. L., Brigham, D. E., Kelley, S. K. & Green, M. H. (1998). Plasma Thyroid Hormone Kinetics Are Altered in Iron-Deficient Rats. *J. Nutr.*, 128(8), 1401-1408.
- Berens, S. C., Bernstein, R. S., Robbins, J. & Wolff, J. (1970). Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest.*, 49(7), 1357-1367.
- Bergmann, R. L., Gravens-Muller, L., Hertwig, K., Hinkel, J., Andres, B., Bergmann, K. E., et al. (2002). Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 102(2), 155-160.
- Bjorkman, U. & Ekholm, R. (1988). Accelerated exocytosis and H₂O₂ generation in isolated thyroid follicles enhance protein iodination. *Endocrinology.*, 122(2), 488-494.
- Bleichrodt, N. & Born, M. P. (1994). A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury J. B., ed. The damaged brain of iodine deficiency. New York, Cognizant Communication, Seiten 195-200.
- Brabin, B. J., Hakimi, M. & Pelletier, D. (2001). An Analysis of Anemia and Pregnancy-Related Maternal Mortality. *J. Nutr.*, 131(2), 604S-615.
- Brigham, D. E. & Beard, J. L. (1995). Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 269(5), R1140-1147.
- Bürigi, H., Supersaxo, Z. & Selz, B. (1990). Iodine deficiency diseases in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinologica*, 123(6), 577-590.
- CDC. (2002). Centres for Disease Control and Prevention. Iron deficiency-United States, 1999-2000. *MMWR*, 51(40), 897-899.
- Conrad, M. E. & Umbreit, J. N. (2002). Pathways of iron absorption. *Blood-cells,-molecules-and-diseases*, 29(3), 336-355.
- Cooper, D. S. (2005). Antithyroid drugs. *N Engl J Med.*, 352(9), 905-917.
- Corvilain, B., van-Sande, J., Laurent, E. & Dumont, J. E. (1991). The H₂O₂-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology-*, 128(2), 779-785.
- Dallman, P. R., Refino, C. & Yland, M. J. (1982). Sequence of development of iron deficiency in the rat. *Am J Clin Nutr.*, 35(4), 671-677.

- De Groot, L. J. & Hennemann, G. (3.9.2008). *Thyroid Disease Manager*©, Kapitel 2, 3d, 5a. URL: www.thyroidmanger.org. Aufgerufen am 13.1.2009
- Delange, F. (1994). The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 4(1), 107-128.
- de-Vijlder, J. J., Dinsart, C., Libert, F., Geurts-van-Kessel, A., Bikker, H., Bolhuis, P. A., et al. (1988). Regional localization of the gene for thyroid peroxidase to human chromosome 2pter----p12. *Cytogenetics-and-cell-genetics*, 47(3), 170-172.
- DGNP (2008). *Deutsche Gesellschaft für Nährstoffmedizin und Prävention. Nationale Verzehrstudie II*. URL: http://www.vitalstofflexikon.de/upload/pdf/Nationale_Verzehrstudie.pdf. Aufgerufen am 13.12.2008, Seiten 1-19
- Dillman, E., Gale, C., Green, W., Johnson, D. G., Mackler, B. & Finch, C. (1980). Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol.*, 239(5), R377-381.
- Donati, R. M., Fletcher, J. W., Warnecke, M. A. & Gallagher, N. I. (1973). Erythropoiesis in hypothyroidism. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 144(1), 78-82.
- Dunn, J. T. (2001). Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid.*, 11(5), 407-414.
- Dunn, L. L., Rahmanto, Y. S. & Richardson, D. R. (2007). Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.*, 17(2), 93-100. Epub 2006 Dec 2027.
- Eftekhari, M. H., Simondon, K. B., Jalali, M., Keshavarz, S. A., Elguero, E., Eshraghian, M. R., et al. (2005). Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls. *60(4)*, 545-552.
- Fayadat, L., Niccoli-Sire, P., Lanet, J. & Franc, J.-L. (1999). Role of Heme in Intracellular Trafficking of Thyroperoxidase and Involvement of H₂O₂ Generated at the Apical Surface of Thyroid Cells in Autocatalytic Covalent Heme Binding. *J. Biol. Chem.*, 274(15), 10533-10538.
- Florentino, R. F., Tanchoco, C. C., Rodriguez, M. P., Cruz, A. J. & Molano, W. L. (1996). Interactions among micronutrient deficiencies and undernutrition in the Philippines. *Biomed Environ Sci.*, 9(2-3), 348-357.
- Fuge, R. (1996). Geochemistry of iodine in relation to iodine deficiency diseases. *Geological Society, London, Special Publications*, 113(1), 201-211.
- Gaitan, E. (1990). Goitrogens in Food and Water. *Annual Review of Nutrition*, 10(1), 21-37.
- Galton, V. A. (1972). Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology.*, 91(6), 1393-1403.
- Gärtner, R. & Dugrillon, A. (1998). Vom Jodmangel zur Struma Pathophysiologie der Jodmangelstruma. *Der Internist*, 39(6), 566-573.
- Gärtner, R., Dugrillon, A. & Bechtner, G. (1996). Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Medica Austriaca*, 23(1-2), 47-51.
- Gärtner, R., Gasnier, B. C., Dietrich, J. W., Krebs, B. & Angstwurm, M. W. (2002). Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.*, 87(4), 1687-1691.
- Grantham-McGregor, S. & Ani, C. (2001). A Review of Studies on the Effect of Iron Deficiency on Cognitive Development in Children. *J. Nutr.*, 131(2), 649S-668.
- Gross, R., Altwein, J. E. & Gross Schölmerich, G. (1994). *Die innere Medizin* (8. ed.). Stuttgart: Schattauer. ISBN 3794514009, Seiten 847ff.

- Haas, J. D. & Brownlie, T., IV. (2001). Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J. Nutr.*, 131(2), 676S-690.
- Hallberg, L. (1992). Iron balance in pregnancy and lactation. In Fomon, S. J. and Zlotkin, S., editors, *Nutritional Anemias*, volume 30 of Nestlé Nutrition Workshop Series. 13-28. Nestec Ltd., Vevey/Raven Press, Ltd., New York.
- Hallberg, L., Hulten, L., Lindstedt, G., Lundberg, P. A., Mark, A., Purens, J., et al. (1993). Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatric Research*, 34(5), 680-687.
- Harrison, T. R., Dietel, M., Suttorp, N. & Zeitz, M. (Eds.). (2005). *Harrisons Innere Medizin* (16. ed.). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. ISBN 3-936072-29-9, Seiten 629ff, 2264ff.
- Hastka, J., Heimpel, H. & Metzgeroth, G. (Oktober 2007). *Eisenmangel und Eisenmangelämie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)*. URL: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_211.pdf. Aufgerufen am 13.12.2008
- Hercberg, S., Preziosi, P. & Galan, P. (2001). Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutrition*, 4(2B), 537-545.
- Hess, S. Y. & Zimmermann, M. B. (2004). The effect of micronutrient deficiencies on iodine nutrition and thyroid metabolism. *Int J Vitam Nutr Res.*, 74(2), 103-115.
- Hess, S. Y., Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T. & Hurrell, R. F. (2002). Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.*, 75(4), 743-748.
- Hess, S. Y., Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T. & Hurrell, R. F. (2002a). Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.*, 75(4), 743-748.
- Hess, S. Y., Zimmermann, M. B., Arnold, M., Langhans, W. & Hurrell, R. F. (2002b). Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr.*, 132(7), 1951-1955.
- Horton, L., Coburn, R. J., England, J. M. & Himsworth, R. L. (1976). The haematology of hypothyroidism. *Q J Med.*, 45(177), 101-123.
- Iglesias, P. & Di Ez, J. (2008). Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*, 18, 18.
- Kandhro, G., Kazi, T., Afridi, H., Kazi, N., Arain, M., Sarfraz, R., et al. (2008). Evaluation of Iron in Serum and Urine and their Relation with Thyroid Function in Female Goitrous Patients. *Biological Trace Element Research*, 125(3), 203-212.
- Kimura, S., Kotani, T., McBride, O. W., Umeki, K., Hirai, K., Nakayama, T., et al. (1987). Human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein sequence, chromosome mapping, and identification of two alternately spliced mRNAs. *Proceedings-of-the-National-Academy-of-Sciences-of-the-United-States-of-America*, 84(16), 5555-5559.
- Klinke, R. & Silbernagl, S. (2001). *Lehrbuch der Physiologie* (3., vollst. bearb. Aufl. ed.). Stuttgart u.a.: Thieme. ISBN 3137960037, Seiten 478ff.
- Krinsky, M. M. & Alexander, N. M. (1971). Thyroid peroxidase. Nature of the heme binding to apoperoxidase. *J Biol Chem.*, 246(15), 4755-4758.
- Lamberg, B. A. (1993). Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *European Journal of Clinical Nutrition*, 47(1), 1-8.

- Löffler, G. & Petriedes, P. E. (2007). *Biochemie & Pathobiochemie* (Vol. 8. Auflage). Heidelberg: Springer Verlag. ISBN -13 978-3-540-32680-9, Seiten 853f, 608ff.
- Magnusson, R. P., Gestautas, J., Taurog, A. & Rapoport, B. (1987). Molecular cloning of the structural gene for porcine thyroid peroxidase. *J Biol Chem.*, 262(29), 13885-13888.
- Martinez-Torres, C., Cubeddu, L., Dillmann, E., Brengelmann, G. L., Leets, I., Layrisse, M., et al. (1984). Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 246(3), R380-383.
- Meng, W. & Scriba, P. C. (2002). Jodversorgung in Deutschland: Probleme und erforderliche Maßnahmen - Update 2002. *Dtsch Arztebl*, 99(39), 2560-.
- Moshang, T., Jr., Chance, K. H., Kaplan, M. M., Utiger, R. D. & Takahashi, O. (1980). Effects of hypoxia on thyroid function tests. *J Pediatr.*, 97(4), 602-604.
- Murakawa, H., Bland, C., Willis, W. & Dallman, P. (1987). Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood*, 69(5), 1464-1468.
- Nath, S. K., Moinier, B., Thuillier, F., Rongier, M. & Desjeux, J. F. (1992). Urinary excretion of iodide and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res.*, 62(1), 66-72.
- Nunez, J. & Pommier, J. (1982). Formation of thyroid hormones. *Vitam Horm.*, 39, 175-229.
- Ohtaki, S., Nakagawa, H., Nakamura, M. & Kotani, T. (1996). Thyroid peroxidase: experimental and clinical integration. *Endocr J.*, 43(1), 1-14.
- Pasricha, S. R., Caruana, S. R., Phuc, T. Q., Casey, G. J., Jolley, D., Kingsland, S., et al. (2008). Anemia, iron deficiency, meat consumption, and hookworm infection in women of reproductive age in northwest Vietnam. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 78(3), 375-381.
- Seino, Y., Matsukura, S., Inoue, Y., Kadowaki, S., Mori, K. & Imura, H. (1978). Hypogastriemia in hypothyroidism. *Am J Dig Dis.*, 23(2), 189-191.
- Shayeghi, M., Latunde-Dada, G. O., Oakhill, J. S., Laftah, A. H., Takeuchi, K., Halliday, N., et al. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.*, 122(5), 789-801.
- Siimes, M. A., Refino, C. & Dallman, P. R. (1980). Manifestation of iron deficiency at various levels of dietary iron intake. *Am J Clin Nutr.*, 33(3), 570-574.
- Smith, S. M., Finley, J., Johnson, L. K. & Lukaski, H. C. (1994). Indices of in vivo and in vitro thyroid hormone metabolism in iron-deficient rats. *Nutrition Research*, 14(5), 729-739.
- Surks, M. I. (1969). Effect of thyrotropin on thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am J Physiol.*, 216(2), 436-439.
- Thamm, M., Ellert, U., Thierfelder, W., Liesenkötter, K.-P. & Völzke, H. (2007). Jodversorgung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50(5), 744-749.
- Thomas, L. (2008). *Labor und Diagnose* (7. Aufl., Jubiläumsausg. 30 Jahre ed.). Frankfurt / Main: TH-Books Verl.-Ges. ISBN 9783980521567 (Gb.), Seiten 379ff, 682ff, 1376ff.
- Tienboon, P. & Unachak, K. (2003). Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 12(2), 198-202.
- Vanderpas, J. B., Contempre, B., Duale, N. L., Goossens, W., Bebe, N., Thorpe, R., et al. (1990). Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr.*, 52(6), 1087-1093.
- WHO. (1999). UNICEF/UNU/WHO/MI. Preventing Iron Deficiency in Women and Children. Technical Consensus on Key Issues. *International Nutrition Foundation, Boston, MA.*, 1-60.

- WHO. (2001a). UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. *WHO, Genf, Schweiz*, 1-107.
- WHO. (2001b). ICCIDD/UNICEF/WHO. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers. Second edition. *WHO, Genf, Schweiz*, 1-107.
- WHO. (2004). *Iodine status worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency*, editors: De Benoist, Bruno et al. Genf. ISBN 9241592001, Seiten 1-58.
- Wolde-Gabriel, Z., West, C. E., Gebru, H., Tadesse, A. S., Fisseha, T., Gabre, P., et al. (1993). Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, central Ethiopia. *Br J Nutr.*, 70(2), 593-607.
- Worwood, M. (1997). The laboratory assessment of iron status -- an update. *Clinica Chimica Acta*, 259(1-2), 3-23.
- Wyngaarden, J. B., Stanbury, J. B. & Rapp, B. (1953). The effects of iodine, perchlorate, thiocyanate, and nitrate administration upon the iodide concentrating mechanism of the rat thyroid. *Endocrinology.*, 52(5), 568-574.
- Yavuz, O., Yavuz, T., Kahraman, C., Yesildal, N. & Bundak, R. (2004). The relationship between iron status and thyroid hormones in adolescents living in an iodine deficient area. *Journal of Pediatric Endocrinology*, 17(10), 1443-1449.
- Zhao, J., Wang, P., Shang, L., Sullivan, K. M., van der Haar, F. & Maberly, G. (2000). Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health.*, 90(10), 1633-1635.
- Zimmermann, M. B. (2002b). Iron status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote d'Ivoire. *Int J Vitam Nutr Res.*, 72(1), 19-25.
- Zimmermann, M. B. (2007a). Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res.*, 77(3), 236-240.
- Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C. & Hurrell, R. (2000a). Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.*, 71(1), 88-93.
- Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C. & Hurrell, R. (2000b). Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol.*, 142(3), 217-223.
- Zimmermann, M. B., Jooste, P. L., Mabapa, N. S., Schoeman, S., Biebinger, R., Mushaphi, L. F., et al. (2007b). Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.*, 86(4), 1040-1044.
- Zimmermann, M. B., Zeder, C., Chaouki, N., Saad, A., Torresani, T. & Hurrell, R. F. (2003). Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am J Clin Nutr.*, 77(2), 425-432.
- Zimmermann, M. B., Zeder, C., Chaouki, N., Torresani, T., Saad, A. & Hurrell, R. F. (2002a). Addition of microencapsulated iron to iodized salt improves the efficacy of iodine in goitrous, iron-deficient children: a randomized, double-blind, controlled trial. *Eur J Endocrinol.*, 147(6), 747-753.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Gernot Johannes Lorenz
Geburtsdatum: 30. November 1979
Geburtsort: Kempten im Allgäu
Eltern: Ursula und Dr. Günther Lorenz
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1986 – 1990 Grundschule Kochel am See
1990 – 1999 Staffelsee-Gymnasium Murnau
06/1999 Abitur, Leistungskurse Englisch und Mathematik

Zivildienst

1999 – 2000 Zivildienst Rotes Kreuz Garmisch-Partenkirchen

Studium

2000 – 2006 Medizinstudium an der LMU München
11/2006 Approbation als Arzt, 29.11.2006

Berufliche Tätigkeit

2007 – 2008 Assistenzarzt der I. und II. Medizinische Klinik, Klinikum St. Elisabeth Straubing GmbH
Seit 2009 Assistenzarzt der Inneren Medizin, Paracelsus Krankenhaus Ruit

Dissertation

2003 – 2009 Dissertation