

Jod – das Spurenelement als Schlüssel für normale Entwicklung und Wachstum

Gabor Szinnai^a, Basel

Funktion von Jod

Jod ist ein lebenswichtiges Spurenelement. Es ist für die körpereigene Synthese von Schilddrüsenhormonen unabdingbar und ist beim Syntheseprozess das limitierende Substrat^{1), 2)}. Alimentär aufgenommenes Jod wird im Dünndarm in die Blutbahn resorbiert, und mittels eines extrem effizienten aktiven Transportes aus der Blutbahn in die follikulären Schilddrüsenzellen aufgenommen. Dieser Prozess wird durch den Natrium-Jodid Symporter (*NIS*, *SLC5A5*) vermittelt und kann Jod bis 40-fach in der follikulären Schilddrüsenzelle konzentrieren. Dieser Prozess ist ab Beginn des 2. Trimenons in der fötalen Schilddrüse aktiv^{3), 4)}. Das Jod wird dann an der apikalen Membran in den Schilddrüsenfollikel abgegeben, wo es an die Tyrosyl-Reste des Glycoproteins Thyreoglobulin (*TG*) gebunden wird. In einem ersten Syntheseschritt erfolgt die Synthese von Monojodtyrosin (*MIT*) und Dijodotyrosin (*DIT*). In einem zweiten Schritt erfolgt aus zwei *DIT* die Synthese von Tetrajodothyronin (*T4*, *Thyroxin*) und zu einem kleineren Anteil aus einem *MIT* und einem *DIT* die Synthese von Trijodothyronin (*T3*)⁴⁾. Rund 75% des Körperjods wird in der Schilddrüse in Form von Schilddrüsenhormonen gespeichert. Der Natrium-Jodid Symporter wird aber auch in der Placenta und der Mamma exprimiert als Hinweis für die zentrale Rolle von Jod für den Fötus und den Säugling im Rahmen der Schwangerschaft und der Stillphase.

Schilddrüsenhormone üben während des gesamten Lebens eine Schlüsselrolle auf den Metabolismus aus. Sie steigern die Proteinsynthese, den Grundumsatz und den Lipidstoffwechsel und bewirken damit Wärmeproduktion, Fettabbau und Lipidreduktion. Schilddrüsenhormone wirken synergistisch mit dem Wachstumshormon an der Wachstumszone und sind deshalb für das Längenwachstum notwendig.

Die wichtigste Funktion haben Schilddrüsenhormone aber für die embryonale, fötale und

postnatale Hirnentwicklung. Bis zum 2. Geburtstag führt ein Mangel an Jod und damit an Schilddrüsenhormonen zu irreversiblen Schäden der Hirnentwicklung, insbesondere zu gestörter neuronaler Migration und gestörter Myelinisierung^{5), 6)}. Die grosse Bedeutung der Schilddrüsenhormone zeigt sich auch daran, dass bereits im ersten Trimenon im embryonalen Gehirn und der Cochlea Schilddrüsenhormon-Rezeptoren exprimiert werden⁷⁾.

Epidemiologie und Schweregrad des Jodmangels

Jodmangel ist weltweit die häufigste vermeidbare Ursache von mentaler Retardierung. In den letzten Jahrzehnten konnte die Jodversorgung in vielen Ländern mit endemischem Jodmangel durch Prophylaxemassnahmen verbessert werden. Gemäss dem Global Iodine Network (*IGN*), einer *NGO* zur Eliminierung des Jodmangels weltweit, stieg die Anzahl der Länder mit adäquater Jodversorgung zwischen 2003 und 2014 von 67 auf 116⁸⁾. Interessanterweise wurde 2011 in Ländern wie z. B. England, in denen zuvor keine systematischen Untersuchungen durchgeführt wurden und die Bevölkerung immer als adäquat jodversorgt galt, bei Risikopopulationen wie Schwangeren und Schulkindern milder Jodmangel entdeckt^{9), 10)}.

Die systematische Erfassung der Jodaufnahme einer Bevölkerung ist von der WHO standardisiert worden, um die Resultate in verschiedenen Ländern vergleichen zu können¹¹⁾. Sie erfolgt mittels vier etablierten Kriterien: Jodausscheidung im Urin, Schilddrüssengrösse, bzw. Prävalenz von Struma, neonatales TSH und Serum Thyreoglobulin. Aufgrund der Jodausscheidung im Urin wird der Jodmangel in verschiedene Schweregrade eingeteilt: ein Urin-Jodgehalt von 100-200 µg/l wird als optimal bezeichnet. Das Ausmass des Jodmangels wird als leicht (50-99 µg/l), mittel (20-49 µg/l), oder schwer (< 20 µg/l) bezeichnet. Für schwangere Frauen gelten hö-

here Grenzwerte: 150-250 µg/l ist optimal, < 150 µg/l ist ungenügend.

Folgen des Jodmangels

Das klassische Bild des schweren intrauterinen und postnatalen Jodmangels ist der Kretinismus. Die neurologischen Zeichen sind mentale Retardierung, Schwerhörigkeit, Gleichgewichtsprobleme und Spastizität. Die weiteren somatischen Zeichen umfassen Kleinwuchs und Struma. Kretinismus kann durch Normalisierung der Jodaufnahme der Schwangeren und stillenden Mutter erfolgreich verhindert werden und kommt in Ländern mit etablierten Jodprophylaxe-Programmen nicht mehr vor. Dagegen sind milder Jodmangel auch in europäischen Ländern durchaus noch nicht vollständig eliminiert^{9), 10)}. Die Folgen von mildem bis mittelschwerem Jodmangel während der Schwangerschaft können beim Kind langfristig zu subklinischen Defiziten führen: Sie reichen von tieferem verbalem Intelligenzquotienten, Defizite beim Lesen und Leseverständnis zu schlechteren Leistungen in Standardtests in Schulen bezüglich Rechtschreibung und Grammatik^{10), 12)}. Auch die Behandlung von mildem bis mittelschwerem Jodmangel bei Schulkindern führte innerhalb von 6 Monaten zu signifikanter Verbesserung der kognitiven Leistungen^{13), 14)}. Um kurz- und langfristige Folgen von Jodmangel zu verhindern, müssen sich damit Jodprophylaxe-Programme auf die Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangere und stillende Mütter und auf Säuglinge, Klein- und Schulkinder fokussieren. Das Kind ist in den ersten 1000 Lebenstagen besonders vulnerabel für Jodmangel¹⁵⁾.

Jodprophylaxe in der Schweiz

Aus geologischen Gründen war der Jodmangel in der Schweiz bis vor der Einführung der Jodierung des Speisesalzes endemisch. 1884 fand Theodor Kocher bei 76 000 Schülern im Kanton Bern eine regionale Struma-Prävalenz von 20-100%¹⁶⁾. Der Kretinismus war damals in der Schweiz ebenfalls weit verbreitet. Die systematische Jodierung des Speisesalzes wurde erstmals 1922 durch Hans Eggenberger, dem damaligen Chefarzt des Spitals in Herisau, im Kanton Appenzell Ausserrhoden mit einer Dosis von 7.5 ppm (ppm, parts per million; heute in der Schweiz 25 ppm) eingeführt. Der Effekt war enorm: Innerhalb eines Jahres kam es zur Abnahme der Strumarate in

^a Päd. Endokrinologie/Diabetologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB

allen Altersgruppen, insbesondere auch bei Neugeborenen von 50% auf 0%¹⁷⁾. Aufgrund dieser Resultate empfahl das Bundesamt für Gesundheit 1923 allen Kantonen die Salzjodierung. Seit 1922 besteht in der Schweiz auch die Salzkommission, in der Zwischenzeit in Fluor- und Jodkommission umbenannt. Sie empfahl aufgrund von Studien die schrittweise Erhöhung der Jodsupplementierung. Seit 1999 wird alle 5 Jahre eine nationale epidemiologische Erfassung der Jodzufuhr nach standardisierten WHO-Vorgaben durchgeführt, um die Empfehlungen für die Jodversorgung aller Altersgruppen langfristig zu monitorisieren und allenfalls anzupassen¹⁸⁾.

Jodbedarf

Gestützt auf die oben erwähnten historischen Erfahrungen in der Schweiz, wie auch auf standardisierte nationale und internationale epidemiologische Studien, bestehen altersabhängige Empfehlungen der täglichen Jodzufuhr. Die Eidgenössische Ernährungskommission (EEK) stützt sich mit ihren aktuellen Empfehlungen auf die von der Weltgesundheitsorganisation publizierten Mengen an Jod^{19), 20)}: Kinder 0-5 Jahre: 90 µg/Tag; Kinder 6-12 Jahre: 120 µg/Tag; Personen ab dem 12. Lebensjahr inklusive das gesamte Erwachsenenalter: 150 µg/Tag. Den höchsten Jodbedarf haben schwangere und stillende Mütter, da sie sowohl sich selber wie auch ihr ungeborenes Kind bzw. ihren Säugling über die gesamte Schwangerschaft und Stillzeit adäquat mit Jod versorgen müssen. Gleichzeitig ist die renale Rückresorption von Jod während der Schwangerschaft erniedrigt²¹⁾. Die empfohlene tägliche Jodaufnahme für schwangere Frauen und stillende Mütter liegt bei 250 µg/Tag (siehe auch Tabelle 1).

Aktuelle Jodversorgung der Schweizer Bevölkerung

Aufgrund eines Abfalls des Jods im Urin innerhalb von 5 Jahren, insbesondere bei schwangeren Frauen und Kindern zwischen 6 und 12 Jahren und Werten von Jod im Urin im unteren Normbereich für Frauen im gebärfähigen Alter, für stillende Mütter, Säuglinge und Klein-

kinder, wurde vom Bundesamt für Gesundheit auf 1. Januar 2014 der Jodgehalt im Speisesalz von 20 auf 25 ppm erhöht²²⁾. Damit erhofft man sich im Kontext des reduzierten Salzkonsums der Bevölkerung eine Verbesserung der Jodversorgung, insbesondere der Risikogruppen. Insgesamt ist das Schweizer Jodprophylaxe Programm das älteste der Welt und gilt weltweit als Paradebeispiel einer erfolgreichen Eradizierung der Folgen von Jodmangel in einem geologisch jodarmen Land.

Woher kommt das Jod?

Nur rund 10% der täglichen Salzmenge erfolgt durch das beim Kochen und am Tisch verwendeten Salzes, 90% stammt aus gekauften Lebensmitteln²²⁾. Deshalb ist für eine erfolgreiche Jodprophylaxe der Bevölkerung die Verwendung von jodiertem Salz in der Lebensmittelindustrie und Gastronomie zentral. Die Verwendung von jodiertem Salz wird der Bevölkerung klar empfohlen, ist aber freiwillig. Schweizer Salzproduzenten müssen sowohl jodiertes wie auch nicht jodiertes Salz anbieten. Bei ausländischen Salzen ist der Jodgehalt variabel, und nicht industrielle Salze können unjodiert sein. Meersalze sind im Allgemeinen jodarm. Brot und Milch sind in der Schweiz die Hauptnahrungsmittel für die Jodzufuhr (rund 70%)²³⁾. Jedoch gilt es zu beachten, dass biologisch hergestellte Milch weniger Jod enthält als konventionelle Milch²⁴⁾. Dies kann insbesondere in der Beikostphase relevant werden, wenn das Kind keine Nahrungsmittel mit Jodzusatz zu sich nimmt. Im Weiteren tragen der Konsum von Käse, Fisch, Gemüse und Eier zur alimentären Jodzufuhr bei.

Diagnose eines Jodmangels in der Praxis

In der Schweiz haben Personen, die auf industriell hergestellte Nahrungsmittel und jodiertes Salz bewusst verzichten, ein erhöhtes Risiko für einen Jodmangel, insbesondere im Rahmen eines erhöhten Bedarfes während Schwangerschaft und Stillzeit. In dieser Lebensphase ist der voll gestillte Säugling komplett von der maternalen Jodzufuhr abhängig.

Formula-Milch ist deshalb jodiert, um eine optimale Jodzufuhr zu erlauben. Eine weitere pädiatrische Risikogruppe sind Kinder unter langdauernder parenteraler Ernährung, da der Jodgehalt der Infundabilia langfristig den Bedarf nicht deckt²⁵⁾.

Die Anamnese bezüglich Salzkonsum und Salzart hilft, das Risiko für einen Jodmangel abzuschätzen. Klinische Zeichen eines schweren Jodmangels manifestieren sich wie die einer schweren nicht behandelten Hypothyreose. Säuglinge können mit muskulärer Hypotonie und Retardierung der psychomotorischen Entwicklung unterschiedlichen Ausmasses sowie Struma auffallen. Bei der stillenden Mutter mit Zeichen der Wochenbett-Depression muss bei suggestiver Ernährungsanamnese differentialdiagnostisch auch an einen Jodmangel gedacht werden.

Der Jodmangel führt zu einer besonderen Laborkonstellation: Es kommt zu einer Verschiebung der T4-/T3-Relation zu Gunsten von T3. Die Schilddrüse verteilt das wenige ihm zu Verfügung stehende Jod präferentiell auf das T3, um trotz Jodmangel möglichst viel funktionelles Schilddrüsenhormon zu produzieren. Typischerweise findet sich bei schwerem Mangel ein deutlich tieferes T4 oder FT4 als T3 bzw. FT3^{1), 2), 26)}. Auffallend ist auch, dass das TSH trotz der Hypothyroxinämie häufig nur leicht erhöht ist. Ein Jodmangel lässt sich auch durch eine Jodmessung im Urin feststellen (Jodurie). Jedoch unterliegt die Jodurie Tages-Schwankungen und ist deshalb nur bei schweren Formen diagnostisch. Milde Formen können mit einer einzelnen Messung verpasst werden.

Bei nachgewiesenem Jodmangel sollte auch nach Mangel an weiteren Spurenelementen und Vitaminen, die die Entwicklung und das Gedeihen des Kindes beeinträchtigen können, insbesondere Eisen und Vitamin A, gesucht werden.

Zusammenfassung

1. Schwerer Jodmangel während der Schwangerschaft und Stillzeit sind das grösste Risiko für mentale Retardierung weltweit. Auch mässiger und milder Jodmangel während der Schwangerschaft kann langfristige Auswirkungen auf die kognitive Funktion von Schulkindern haben.
2. Der Fötus und das voll gestillte Kind sind komplett von der Jodzufuhr durch die Mut-

Alter	Empfohlene Jodaufnahme/Tag
Kinder 0-5 Jahre	90 µg
Kinder 6-12 Jahre	120 µg
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene	150 µg
Schwangere und Stillende Mütter	250 µg

Tabelle 1: WHO-Empfehlungen bezüglich täglichem Jodbedarf

ter abhängig. Muttermilch ist die einzige Jodquelle für voll gestillte Kinder.

3. Zur Prophylaxe von Jodmangel verwendet die Lebensmittelindustrie jodiertes Salz zur Herstellung von Nahrungsmitteln. Die Hauptquelle des alimentären Jods in der Schweiz sind Brot und Milch. Formula-Milchen haben Jodzusatz, um die Jodzufuhr des nicht gestillten Kindes zu garantieren.
4. Die Jodsupplementierung des Speisesalzes in der Schweiz wurde am 1.1.2014 von 20 auf 25 ppm erhöht, weil der Jodgehalt im Urin von Schwangeren und Schulkindern in der vorangegangenen 5-Jahresperiode abgenommen hat. Schwangere Frauen mit einer typischen Schweizer Ernährungsweise mit Konsum von industriell hergestelltem Brot und jodiertem Salz verfügen über eine ausreichende Jodzufuhr und benötigen in der Schweiz keine zusätzlichen Jodsupplemente.
5. Jodmangel bei Säuglingen und Kindern ist in der Schweiz selten und tritt meist im Kontext von maternalen und kindlichen Nahrungsgewohnheiten ohne Verwendung von jodiertem Salz und Meiden von industriell hergestellten Nahrungsmitteln auf. Der Jodmangel manifestiert sich beim Kind und ev. auch bei der Mutter durch klinische Zeichen einer Hypothyreose. Die Ernährungsanamnese von Kind und Mutter sind der Schlüssel zur Diagnose. Im Labor ist ein relativ tieferes T_4 als T_3 bei meist nur leicht erhöhtem TSH pathognomonisch.

Referenzen

- 1) Pearce EN. Iodine deficiency in children. *Endocr Dev* 2014;26:130-138.
- 2) Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009;30:376-408.
- 3) Szinnai G, Lacroix L, Carré A, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J, et al. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:70-76.
- 4) Polak M, Szinnai G. Thyroid disorders. In Rimoin DL, Pyeritz RE & Korf B (eds), Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th edn, chapter 84, pp 1-24. Academic Press, 2013.
- 5) Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16:809-818.
- 6) Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2017;342:68-100.
- 7) Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984;114:677-679.
- 8) <http://www.ign.org/scorecard.htm> (accessed on June 20, 2018).
- 9) Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, et al. British Thyroid Association UK Iodine Survey Group. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *Lancet* 2011;377:2007-2012.
- 10) Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013;382:331-337.
- 11) ICCIDD, UNICEF, WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, World Health Organization, 2001.
- 12) Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year-follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1954-1962.
- 13) Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:108-114.
- 14) Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffmann T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1264-1271.
- 15) Velasco I, Bath SC, Ryman MP. Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life. *Nutrients* 2018 doi:10.3390/nu10030290.
- 16) Kocher T. Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern: KJ Wyss, 1889.
- 17) Zeller F. Resultate des ersten Jahres der freiwilligen Kropfbekämpfung in Appenzell a. Rh. Schweiz Med Wochenschr 1925;55:274-279.
- 18) <https://www.samw.ch/de/Portraet/Kommissionen/Fluor-und-Jodkommission.html> (accessed on June 20 2018).
- 19) <https://www.eek.admin.ch/eek/de/home/pub/jodversorgung-in-der-schweiz.html> (accessed on June 20 2018).
- 20) WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007;10:1606-1611.
- 21) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brwon RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389.
- 22) <https://www.blv.admin.ch/.../blv/.../jodversorgung-schweiz.../jodversorgung-schweiz...> (accessed on June 20 2018).
- 23) <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/...jod.../fachinformation-jod.pdf> (accessed on June 20 2018).
- 24) Walther B, Wechsler D, Schlegel P, Haldimann M. Iodine in Swiss milk depending on production (conventional versus organic) and on processing (raw versus UHT) and the contribution of milk to the human iodine supply. *J Trace Elem Med Biol* 2018;46:138-143.
- 25) Ikomi C, Cole CR, Vale E, Golekoh M, Khoury JC, Jones NHJ. Hypothyroidism and iodine deficiency in children on chronic parenteral nutrition. *Pediatrics* 2018;141:e20173046.
- 26) Studer H, Peter JJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 1989;10:125-135.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Gabor Szinnai, PhD
Leitender Arzt
Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB
Spitalstrasse 33
4031 Basel
gabor.szinnai@ukbb.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.