

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

FÜGER BJ, DUDCZAK R, PIRICH CH, ZETTINIG G
Jodstoffwechsel

Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (2) (Ausgabe für Schweiz)
6-8

*Journal für Ernährungsmedizin 2002; 4 (2) (Ausgabe für
Österreich), 7-9*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



Jodstoffwechsel

B. J. Füger, G. Zettinig, Ch. Pirich, R. Dudczak

Das Spurenelement Jod spielt eine zentrale Rolle in der Physiologie der Schilddrüse. Jod wird mit der Nahrung im Dünndarm als Jodid resorbiert. Über einen aktiven Transport mittels des Natrium-Jodid (Na^+/I^- -Symporters) wird Jodid in den Schilddrüsenzellen angereichert. Dieser Na^+/I^- -Symporter kommt auch außerhalb der Schilddrüse vor: Plexus choroideus, Plazenta, Mamma, Magen, Rektalschleimhaut, Tränen- und Speicheldrüsen, Bronchialschleimhaut. Die Schilddrüsenhormonsynthese besteht aus fünf Einzelschritten (Trapping, Jodination, Jodisation, Koppelung, Speicherung). Bei der Hormonsekretion werden durch Endozytose Kolloidanteile in die Zelle aufgenommen. Nach Proteolyse von Thyreoglobulin werden die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) ins Blut abgegeben, die Sekretion wird von zwei Steuerungsmechanismen reguliert: Schilddrüsen-Hypophysen-Achse und intrathyreoidale Autoregulation zwischen organischem Jodpool und der Leistung des Na^+/I^- -Symporters. Jodmangel führt über eine vermehrte TSH-Stimulation bei intrathyreoidalem Jodmangel zur Zellproliferation. Im jodarmen Schilddrüsenewebe werden Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zu Follikelhyperplasie und zur Proliferation von Fibroblasten und Gefäßen führen. Jodmangel führt zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse und im Lauf von Jahren auch zu degenerativen, nodulären Veränderungen. Jodzufuhr in Form von Einzeldosen führt bei Schilddrüsengesunden nur zu transienten Effekten, da sie durch die urinaire Jodelimination kompensiert werden. Sind die Regulationsmechanismen jedoch defekt, kann es durch den gesteigerten Einbau von Jod in organische Verbindungen und durch gesteigerte Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen zur jodinduzierten Hyperthyreose kommen.

Schlüsselwörter: Jod, Schilddrüse, Jodstoffwechsel, Natrium-Jodid-Symporter

Iodine is a major part of thyroid physiology. Alimentary iodine is resorbed in the small intestine as iodide. It is the main source of the extracellular iodine pool. Iodine is being incorporated into the thyroid cell by an active transport mechanism through the sodium-iodide (Na^+/I^- -symporter). This symporter is not only found in the thyroid cells but also in the plexus choroideus, placenta, salivatory glands, breast, stomach, lachrymal glands and rectal mucous tissue. The synthesis of the thyroid hormones consists of five steps: trapping, iodination, iodisation, coupling, and storage. When thyroid hormones are secreted, colloidal parts are being absorbed by endocytosis. After the proteolysis of thyreoglobulin the hormones trijodthyronin (T_3) and thyroxin (T_4) are released into the blood. The secretion of the thyroid hormones is regulated by two mechanisms: the thyroid-pituitary gland-axis and the thyroidal autoregulation between the organic iodine pool and the efficiency of the Na^+/I^- -symporter. Iodine deficiency leads through an increased TSH-stimulation to cell proliferation. The iodine deficient thyroid tissue secretes growth factors, which lead to hyperplasia of the follicles and to proliferation of fibroblasts and vessels. Iodine deficiency causes a diffuse enlargement of the thyroid gland and also, after years, degeneration and nodules. Iodine administered in singular amounts has only transient effects in healthy individuals because of the compensating urinary elimination. But if the regulatory mechanisms are defect, iodine-induced hyperthyroidism may follow because of the increased uptake of iodine in organic compounds, because of the increased synthesis and increased release of thyroid hormones. **J Ernährungsmed 2002; 4 (2): 7–9**

Key words: iodine, thyroid, iodine metabolism, sodium-iodine-symporter

Jod ist ein essentielles Spurenelement und spielt eine zentrale Rolle in der Physiologie der Schilddrüse. Es ist einerseits Bestandteil der Schilddrüsenhormone und andererseits ein Regulator der Schilddrüsenfunktion. Die folgende Arbeit gibt einen kurzen Überblick über den Stoffwechsel von Jod und die Physiologie der Schilddrüse.

Das Element Jod wurde 1811 von Bernard Courtois bei der Veraschung von Seetang entdeckt. Der Name Jod leitet sich vom griechischen „iodēs“ = „violett“ ab, da beim Erhitzen violette Dämpfe entstehen [1]. Das natürlich vorkommende Jod ist das ^{127}I . Das erste radioaktive Jodisotop war ^{128}I und wurde 1934 durch Enrico Fermi hergestellt [2]; die wesentlichen physiologischen Erkenntnisse wurden mit radioaktiven Jodisotopen (vor allem mit ^{131}I) erarbeitet.

Jodaufnahme im Organismus

Jod gelangt über die Nahrung in den Magen und anschließend in den Dünndarm, wo es als anorganisches Jodid rasch und nahezu vollständig resorbiert wird. Das enteral resorbierte Jodid stellt die Hauptquelle des Jodpools im Extrazellularraum dar. Jodid, das direkt aus den Thyreozyten abgegeben wird oder das durch den Abbau von Schilddrüsenhormonen aus dem peripheren Gewebe freigesetzt wird, trägt nur einen kleinen Anteil dazu bei. Im Plasma findet sich bei normaler Jodzufuhr eine Konzentration von 10–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Jodid; die Gesamtmenge an Jodid im Extrazellularraum beträgt etwa 250 μg . Neben der Schilddrüse nehmen auch andere Gewebe, wie Speichel- und Tränendrüsen, Magenschleimhaut, Plexus choroideus, Brustdrüsen und die Plazenta, Jodid auf. Im Gegensatz zur

Schilddrüse wird Jodid dort jedoch nicht konzentriert. Im Speichel und im Magensaft wird Jodid wieder sezerniert und gelangt im enterischen Kreislauf in den Dünndarm zur Reabsorption. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren; Schweiß und Stuhl tragen einen geringeren Anteil zur Ausscheidung bei [3].

Thyreoidale Jodidaufnahme – der Na^+/I^- -Symporter

In Abhängigkeit vom Funktionszustand der Schilddrüse und der Verfügbarkeit von Jod ist die Jodidkonzentration in der Schilddrüse 20–50mal höher als im Plasma. Die Anreicherung des aus der Nahrung resorbierten Jodids in der Schilddrüse erfolgt über einen aktiven Transport durch den Natrium-Jodid (Na^+/I^- -Symporter), der in der basalen Zellmembran der Thyreozyten lokalisiert ist. Der Na^+/I^- -Symporter ist ein stark hydrophobes Plasmamembranprotein aus 643 Aminosäuren. Er wird unter physiologischen Bedingungen durch TSH stimuliert.

Außer in der Schilddrüse wird der Na^+/I^- -Symporter in deutlich geringerem Ausmaß auch im Plexus choroideus, in der Plazenta und überall dort, wo der Körper Kontakt mit der Umwelt hat, exprimiert: Speicheldrüsen, Mamma, Magen, Rektalschleimhaut, Tränendrüsen, Bronchialschleimhaut. Immunhistochemisch wurde festgestellt, daß der Na^+/I^- -Symporter im gesunden Schilddrüsenewebe und bei den diversen Schilddrüsenenerkrankungen unterschiedlich dicht exprimiert ist [4]. Die Na^+/I^- -Symporterexpression ist höher bei M. Basedow und in hyperplastischen Schilddrüsenknoten, dagegen niedriger bei der autoimmunen Thyreoiditis und auch beim Schilddrüsen-

Aus der Universitätsklinik für Nuklearmedizin, AKH Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Barbara J. Füger, Klinik für Nuklearmedizin, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;

E-Mail: barbara.fueger@akh-wien.ac.at

karzinom. Die Aktivität des Na⁺/I⁻-Symporters wird durch Perchlorat und Thiocyanat kompetitiv gehemmt.

Schilddrüsenhormonsynthese

Die Schilddrüsenhormonsynthese erfolgt in der Schilddrüsenfollikelzelle und besteht aus fünf Einzelschritten. Im ersten Schritt wird Jodid durch den Na⁺/I⁻-Symporter aktiv aus dem Blut in die Schilddrüsenzelle transportiert (**Trapping**). Das aufgenommene Jodid wird sofort zur apikalen Zellmembran befördert, oxidiert und in organische Jodverbindungen eingebaut (**Jodination**).

Bei der **Jodisation** wird das Jod in Tyrosylreste des Thyreoglobulins in Thyreozyten eingebaut. Mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase (TPO) entstehen dann die Schilddrüsenhormonvorstufen 3-Monojodtyrosin (MIT) und 3,5-Dijodthyrosin (DIT). Aus je einem Molekül MIT und DIT entsteht L-Trijodthyronin (T₃) und aus zwei Molekülen DIT entsteht L-Tetrajodthyronin = L-Thyroxin (T₄). Diesen Schritt bezeichnet man als **Koppelung**. Das biologisch inaktive reverse T₃ entsteht durch Monodejodierung aus T₄. Die Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ werden im Thyreoglobulin (Tg) im Follikellumen **gespeichert**. Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 660 Kilodalton, das von Thyreozyten in großer Menge synthetisiert wird. *In vivo* jodiertes Thyreoglobulin enthält 1 bis 20 Jodatome, verteilt auf MIT, DIT, T₃ und T₄. Jodexzeß hemmt die Hormonsynthese, vermutlich durch Hemmung der H₂O₂-Generierung, und blockiert damit die Jodination (Wolff-Chaikoff-Effekt).

Schilddrüsenhormonsekretion

Reguliert durch das hypophysäre thyroideastimulierende Hormon (TSH), werden durch Endozytose an der apikalen Seite der Follikelzelle Kolloidanteile in die Zelle aufgenommen (Phagolysosomen). Nach Proteolyse des Thyreoglobulins werden T₃ und T₄ ins Blut abgegeben.

Im zirkulierenden Blut sind die Schilddrüsenhormone zum größten Teil an Transportproteine gebunden: TBG (Thyroxinbindendes Globulin), TBPA (Thyroxinbindendes Präalbumin = Transthyretin) und Albumin. Die Relation von freiem zu eiweißgebundenem Hormon ist kleiner als 1 : 1000; nur die freien Hormone sind biologisch aktiv. T₃ wird nur zu einem geringen Teil aus der Schilddrüse sezerniert, der größte Teil entsteht extrathyroidal durch die Wirkung der Typ I 5'-Dejodase. T₃ hat eine biologische Halbwertszeit von ca. 12–24 Stunden, die Halbwertszeit von T₄ im Blut beträgt ca. 6–8 Tage. T₃ entfaltet seine Wirkung über nukleare Rezeptoren. Nahezu alle Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese können durch sehr seltene kongenitale Defekte beeinträchtigt sein (Dyshormonogenese oder Jodfehlerverwertung). Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel ist in Tabelle 1 dargestellt.

Metabolismus der Schilddrüsenhormone

Zu über 80 % werden die Schilddrüsenhormone über eine schrittweise enzymatische Dejodierung verstoffwechselt. Durch Dejodierung von T₄ entstehen das aktive T₃ und die inaktiven Metaboliten rT₃, MIT, DIT und am Ende jodfreies Tyrosin und freies Jodid, welches erneut verstoffwechselt wird.

Die Dejodierung erfolgt durch 3 Dejodasen: Die Typ I 5'-Dejodase ist in Schilddrüse, Leber, Niere und im ZNS

lokalisiert und katalysiert die Umwandlung von T₄ zu T₃ und den Abbau von rT₃. Zusätzlich dazu sind am Abbau der Schilddrüsenhormone auch die Typ II 5'-Dejodase, die vor allem bei der Hypothyreose im ZNS sowie in der normalen Plazenta exprimiert wird, und die Typ III 5'-Dejodase, die fast überall im Körper vorkommt, beteiligt. Die restlichen 20 % der Schilddrüsenhormone werden über andere Stoffwechselwege, wie z. B. biliäre Exkretion, abgebaut.

Steuerung der T₄/T₃-Sekretion

Die Sekretion der Schilddrüsenhormone wird von zwei Steuerungsmechanismen reguliert: Die Schilddrüsen-Hypophysen-Achse hat einen negativen Feedback-Mechanismus zwischen Schilddrüsenhormonen, TSH und TRH; zusätzlich existiert auch eine intrathyroidale Autoregulation zwischen organischem Jodpool und der Leistung des Na⁺/I⁻-Symporters.

Jodbedarf

Der tägliche Jodbedarf beträgt 150–300 µg; Österreich ist ein Land mit unzureichender Jodversorgung. Durch alimentären Jodmangel wird eine Reihe von Schilddrüsen-erkrankungen verursacht, die ihrerseits zu weiteren, teilweise sehr schwerwiegenden Gesundheitsstörungen führen können.

Jodmangel ist weiters ein massives weltweites Gesundheitsproblem. Die Ursache liegt in der letzten Eiszeit, in der durch das Schmelzen der Gletscher das Jodsalz aus den Böden ausgewaschen wurde. Das führte zu einer Jodarmut des Grundwassers und nachfolgend zu einer Jodarmut der tierischen und pflanzlichen Lebensmittel. Endemische Strumagebiete spielen heute in Mittel- und Westeuropa keine große Rolle mehr. Stark betroffen sind aber noch immer Teile Afrikas, Südamerikas und Asiens.

Speisesalzjodierung

Zur Bekämpfung des Jodmangels wurde in Österreich die gesetzliche Speisesalzjodierung eingeführt. Von 1963–1989 wurden 10 mg KJ/kg Salz beigemischt, seit 1990 sind

Tabelle 1: Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Stoffwechsel

Kohlenhydrat (KH)-Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ○ Beschleunigung der intestinalen Resorption von KH ○ Steigerung der Glukoneogenese ○ Gesteigerter KH-Abbau ○ Stimulation von Glykogensynthese, Glykogenolyse ○ Evtl. pathologische Glukosebelastung ○ Bei Diabetes mellitus erhöhter Insulinbedarf
Fettstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ○ Steigerung der Fettmobilisierung ○ Steigerung des Abbaus von Speichereffeten ○ Erhöhte Lipidsynthese
Eiweißstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ○ In physiologischen Dosen anabol ○ Bei erhöhter Hormonkonzentration katabol
Knochenstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> ○ Voraussetzung für normale Reifung des Skeletts
Zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> ○ Normale Reifung des Gehirns (Kretinismus)
Neuromusk. Übertragung Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> ○ Apathie bzw. Übererregbarkeit ○ Verlangsamte Sehnenreflexe, evtl. Myopathie

es 20 mg KJ/kg Salz. Dazu wird Viehsalz mit 75 mg KJ/kg Salz in Österreich jodiert, wodurch zusätzlich Jod über Fleisch und Milch zur Verfügung steht.

Ein Maß für die Versorgung mit Jod ist die Ausscheidung von Jodid im Harn (Tabelle 2) [5]. Ein erhöhter Jodbedarf besteht insbesondere bei Schwangeren und Stillenden.

Die Speisesalzjodierung zog eine enorme Verminderung der Strumaprävalenz und eine Eliminierung sowie eine Vorbeugung des endemischen Kretinismus nach sich. Angelastet werden der Speisesalzjodierung eine jodinduzierte Hyperthyreose [6], die Verstärkung oder Induktion der Hashimoto-Thyreoiditis und die erhöhte Prävalenz des okkulten papillären Schilddrüsenkarzinoms. Eine über zehn Jahre angelegte Studie bestätigte jedoch, daß die positiven Auswirkungen die negativen überwiegen [7].

Klinische Folgen des Jodmangels

Bereits zu Beginn unseres Jahrhunderts wurde der Zusammenhang zwischen Jodmangel und hyperplastischen Veränderungen der Schilddrüse belegt [8, 9], die pathophysiologischen Zusammenhänge sind aber erst in letzter Zeit weiter aufgeklärt worden.

Die durch den Jodmangel hervorgerufene vermehrte TSH-Stimulation führt nur dann zu einer Zellproliferation, wenn ein intrathyreoidaler Jodmangel besteht. Im jodarmen Schilddrüsengewebe aber werden autokrin oder parakrin Wachstumsfaktoren freigesetzt. Dazu gehören insulin-like growth factor 1 (IGF-1), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF- α) und fibroblast growth factor (FGF). Sie führen zur Follikelhyperplasie (Zellvermehrung) und zur Proliferation von Fibroblasten und Gefäßen [10, 11]. Umgekehrt wird bei ausreichendem thyreoidalem Jodgehalt ein Hemmfaktor für das Schilddrüsenwachstum (transforming growth factor, TGF- β) in wirksamer Menge von den Schilddrüsenzellen gebildet. Die Volumenzunahme der Schilddrüse wird hauptsächlich durch die durch den Jodmangel hervorgerufene kompensatorische Follikelhyperplasie bedingt. TSH hingegen hat einen eher modulierenden Einfluß auf die Wachstumsfaktoren. Es ist überwiegend verantwortlich für die Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion. Zusätzlich stimuliert TSH das Wachstum der Schilddrüsenzellen. Dadurch ergibt sich die Follikelhypertrophie (Vergrößerung der einzelnen Zellen). Unter thyreostatischer Therapie kann es daher infolge des TSH-Anstiegs zur Volumenzunahme kommen.

Zusammengefaßt ist das TSH für die Hypertrophie der einzelnen Zellen verantwortlich, während die Jodmangelsituation zu einer Hyperplasie der Follikelzellen führt.

Der Jodmangel führt aber nicht nur zu einer diffusen Vergrößerung, sondern im Lauf der Jahre auch zu degenerativen Veränderungen und Bindegewebeinlagerungen,

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Jodmangels

Stadium	Jodausscheidung im Urin (μg Jod pro Gramm Kreatinin)
Kein Jodmangel	> 150
Jodmangel 0-I	100-150
Jodmangel I	50-100
Jodmangel II	25-50
Jodmangel III	< 25

so daß während des Wachstums der Schilddrüse zusätzlich noduläre Strukturen auftreten. Diese nodulären Strukturen können bezüglich ihrer Funktion normal, autonom oder inaktiv sein, da die gesunde Schilddrüse aus einem Nebeneinander funktionell autonomer und funktionell regelbarer Zellen besteht [12]. Diese Zellen reagieren individuell unterschiedlich auf den Jodmangel und auf den dadurch ausgelösten Wachstumsreiz.

Bei einer Harnjodausscheidung von weniger als 25 μg /Tag tritt eine endemische Struma auf. Die endemische Struma ist eine Anpassung an den Jodmangel, bedingt durch die Autoregulation und den TSH-Anstieg. Beides führt zu einem erhöhten Jodidtransport und zu einer disproportionalen Synthese von T_3 relativ zu T_4 . T_3 besitzt nur 75 % soviel Jod wie T_4 , ist aber dreimal wirksamer.

Jodüberschuß

Bei den Folgen des Jodüberschusses ist zu unterscheiden, ob das Jod Schilddrüsengesunden oder Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen zugeführt wurde. Röntgenkontrastmittel oder jodhaltige Desinfektionsmittel wie Betaisodona verursachen bei Schilddrüsengesunden nur transiente Effekte, da sie durch die urinaire Jodelimination kompensiert werden. Sind die Regulationsmechanismen jedoch aufgrund einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung defekt, kann es durch den gesteigerten Einbau von Jod in organische Verbindungen und die gesteigerte Synthese und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen zur jodinduzierten Hyperthyreose kommen. Selten kann auch eine immunogene Hyperthyreose bei M. Basedow durch eine hochdosierte Jodgabe ausgelöst werden oder es dadurch zum Rezidiv kommen.

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie besteht, muß daher bei Jodexposition (Röntgenkontrastmittel) eine Schilddrüsenblockade mit Perchlorat durchgeführt werden.

Literatur

- Lever JR. Radioionated compounds. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW (eds). Principles of nuclear medicine. WB Saunders, Philadelphia 1995; 199-202.
- Silver AJ. The thyroid gland and radioactive iodine. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW (eds). Radioactive isotopes in medicine and biology, Vol 1 Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia, 1962; 15-29.
- Cavaliere RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. Thyroid 1997; 7: 177-81.
- Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart JM. Na⁺/I⁻-symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4102-6.
- Lorenz-Wawschinek O, Tiran B, Eber O, Langsteiger W. Photometric determination of iodine in urine. Exp Clin Endocrinol 1994; 102: 57-8.
- Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefi K, Dam K, Feichtinger H, Fritzsche H, Haydl H, Kohn H, König B, Koriska K, Kroiss A, Lind P, Markt B, Maschek W, Pesl H, Ramschak-Schwarzer S, Riccabona G, Stockhammer M, Zechmann W. The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. Eur J Nucl Med 1998; 25: 367-74.
- Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. Drug Safety 2000; 22: 89-95.
- Marine D, Williams WW. The regulation of iodine to the structure of the thyroid gland. Arch Intern Med 1908; 1: 349.
- Marine D, Kimball OP. The prevention of simple goiter. Am J Med Sci 1922; 163: 634-9.
- Eggo MC, Sheppard MC. Autocrine growth factors produced in the thyroid. Mol Cell Endocrinol 1994; 100: 97-102.
- Durgrillon A, Gärtner R. Delta-Iodolactones decrease epidermal growth factor induced proliferation and inositol-1,4,5-trisphosphate generation in porcine thyroid follicles - a possible mechanism of growth inhibition by iodide. Eur J Endocrinol 1995; 132: 735-43.
- Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. Endocr Rev 1989; 10: 125-35.