

FOCUS MHL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
3. Jahrgang · Heft 3 · Juli 1986

Inhalt	139
<hr/>	
Editorial	
„Der Lübecker Schlüssel“	141
<hr/>	
Das Kolleg	
Die Netzhautablösung	
H. Laqua	143
<hr/>	
Originalarbeiten	
Bipaternität dizygoter Zwillinge: Nachweis einer zyklusunabhängigen Ovulation beim Menschen	
H. Berndt	149
Mikroklonierung von Chromosomenabschnitten	
A. Weith, B. Brackmann, H. Winking, W. Traut	154
Prüfung der Akutverarbeitung von Hypoglykämien bei Typ I – Diabetikern mit Hilfe eines glucosekontrollierten Insulininfusionssystems (GCIIS)	
G. Müller-Esch	161
<hr/>	
Übersicht	
Makroenzyme – biologische Rarität und diagnostisches Ärgernis	
K. Lorentz	168
<hr/>	
Der besondere Fall – eine Kasuistik	
Schlutuper Gourmets (Vergiftung durch grünen Knollenblätterpilz)	
G. Wiedemann, M. Schenke, M. Otte	173
<hr/>	
Studium generale	
Biologische Uhren	
Zur Anpassung der Lebewesen an Tages- und Jahreszeiten	
J. Aschoff, Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Andechs	175
<hr/>	
Aus der Hochschule	
Zusammenarbeit mit der Zhejiang Medical University in Hangzhou	
P. C. Scriba	188
Personalien	190
<hr/>	
Das Porträt	
Professor Dr. med. Klaus van Ackern	191
Tagungen	193
<hr/>	
Medizinische Gesellschaft zu Lübeck	200
<hr/>	

Kurzbericht über das 2. Lübecker Schilddrüsengespräch „Aktuelle Struma-maligna-Probleme“ am 7. Juni 1986

R. Gutekunst, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin, Med. Univ. zu Lübeck, sprach über Sonographie und Feinnadelbiopsie. Das Schilddrüsenkarzinom ist mit einer Morbidität von etwa ein bis zwei Personen pro 100 000 Einwohner ein seltener Tumor. Bei frühzeitiger Erkennung haben die differenzierten Karzinome eine günstige Prognose. Im Strumaendemiegebiet ist die Klinik im Frühstadium ausgesprochen blande. Da im Jodmangelgebiet mindestens 16 % der Bevölkerung knotig veränderte Strumen bzw. sonographische Herdbefunde haben, ist der enorme Screening-Aufwand offenkundig. Zur morphologischen Abklärung der Schilddrüse ist die Sonographie der Szintigraphie überlegen, während die Szintigraphie vor allem dem Nachweis von funktionell autonomen Herden dient. Sonographisch echoarme und echokomplexe Knoten oder Areale sind malignitätsverdächtig. Ist der Knoten zusätzlich szintigraphisch kalt, muß mit 25 %iger Wahrscheinlichkeit mit einem Malignom gerechnet werden. Selten findet man auch in szintigraphisch heißen Knoten, sonographisch echoreichen, kalkhaltigen Knoten oder hinter Zysten maligne Veränderungen. Die Feinnadelpunktion hat, wenn sonographisch gezielt, eine hohe Trefferquote, vergleichbar mit der des Schnellschnitts. Voraussetzungen sind eine effektive Punktionstechnik,

korrekte Ausstrichtechnik, klinische Information an den Zytologen und ausreichende Erfahrung des Zytologen. Obwohl allgemeine zytologische Malignitätskriterien auch für die Schilddrüsentumoren gelten, kommen spezifische Besonderheiten hinzu, deren Unkenntnis zu falsch positiven oder falsch negativen Diagnosen führt. Zur Punktion reicht in der Regel eine 16er Nadel aus. Die Nadelspitze läßt sich sonographisch genau verfolgen. Das Punktionsrisiko ist vergleichbar mit dem einer venösen Blutentnahme. Über 40 Jahre Schilddrüsenzytologie lassen die Gefahr der Tumorzellverschleppung durch die Punktion als ein mehr theoretisches als praktisches Argument gegen die Feinnadelbiopsie erscheinen, weshalb eine großzügige Anwendung gerechtfertigt ist.

Die chirurgische Indikation besprach **E. Kiffner**, Oberarzt der Klinik für Chirurgie der Med. Univ. zu Lübeck. Die chirurgische Therapie nimmt im interdisziplinären Therapiekonzept der Struma maligna eine zentrale Stellung ein. Bei gegebener Verdachtsdiagnose auf dem Boden der Anamnese, des szintigraphischen Befundes sowie des sonographischen und cytologischen Befundes muß die histologische Abklärung erfolgen. Nur so können Schilddrüsenmalignome rechtzeitig in frühen Stadien diagnostiziert und anschließend mit hervorragenden Ergebnissen nachbehandelt werden. Bestehen bereits klinische Symptome wie eine Heiserkeit auf dem Boden einer Rekurrensparese oder ein Horner'scher Symptomenkomplex, so sind diese klinischen Zeichen meist Ausdruck eines organüberschreitenden Wachstums. Auch in diesen fortgeschrittenen Fällen ist bei hochdifferenzierten Carcinomen die operative Behandlung angezeigt, da nach erfolgreicher Tumorexstirpation oder wenigstens Tumorreduktion die weiteren Behandlungsmodalitäten erfolgreich sein können.

Muß die Indikation zur Operation aufgrund einer verdächtigen Cytologie, wie z. B. des Befundes der follikulären Neoplasie, gestellt werden, wird wie folgt vorgegangen. Freilegung der Schilddrüse von einem Kocher'schen Kragenschnitt aus unter stumpfem Auseinanderdrängen der geraden Halsmuskulatur. Besteht klinisch makroskopisch kein Malignomverdacht, wird der verdächtige Knoten im Sinne einer subtotalen Schilddrüsenresektion entfernt und zur Schnellschnittuntersuchung gebracht. Ist dieses Untersuchungsergebnis negativ, wird die kontralaterale Seite, falls erforderlich, subtotal reseziert und ebenfalls das Schnellschnittergebnis abgewartet. Ergibt sich im Schnellschnitt die eindeutige Malignomdiagnose, wird in gleicher Sitzung thyreoidektomiert.

Besteht cytologisch und intraoperativ makroskopisch der Verdacht auf ein Malignom, wird die betreffende Seite primär im Sinne einer Hemithyreoidektomie angegangen. Hierbei wird sowohl der Rekurrens in seinem Verlauf dargestellt als auch die Epithelkörperchen. Bei strumanaher Präparation können die Epithelkörperchen an ihrem Gefäßstiel erhalten werden, so daß sie funktionsfähig bleiben. Bestätigt der Schnellschnitt die Malignomdiagnose, wird in gleicher Sitzung die Thyreoidektomie durchgeführt. Ist der Schnellschnitt negativ, wird die kontralaterale Seite subtotal reseziert und das Ergebnis der definitiven Histologie abgewartet. Ergibt der Paraffinschnitt ein Schilddrüsenmalignom, so wird unmittelbar nach Erhalt der Histologie in zweiter Sitzung die Thyreoidektomie vervollständigt. Konnte cytologisch eine eindeutige Diagnose gestellt werden, wird der Eingriff ebenfalls primär als Hemithyreoidektomie durchgeführt.

Ergibt sich bei einer Operation wegen euthyreoter Knotenstruma zufällig im Paraffinschnitt die Malignomdiagnose, richtet sich das weitere Vorgehen nach dem histologischen Befund sowie nach Alter und Geschlecht des Patienten. Mit Ausnahme der papillären Mikrocarzinome bei jungen Frauen wird in diesen Fällen die Thyreoidektomie unmittelbar nach Erhalt der Histologie durchgeführt.

Entscheidend für das weitere Schicksal der Patienten ist sowohl der definitive pathohistologische Befund als auch das entsprechende Tumorstadium zum einen, zum anderen ist eine sorgfältige lebenslange Nachkontrolle und Therapie bei diesen Patienten angezeigt, um optimale Therapieergebnisse zu erhalten.

Erstaunlicherweise zeigt der Vergleich der relativen Häufigkeit der Schilddrüsenkrankheiten bei 1333 Operationen in München (1968 – 75) mit 413 Eingriffen in der Lübecker Klinik (1978 – 84) kaum Unterschiede in der Verteilung, was auf die Wirkung des alimentären Jodmangels auch in Lübeck und Umgebung schließen läßt.

U. Löhrs, Direktor des Instituts für Pathologie der Med. Univ. zu Lübeck, sprach über therapeutische Folgerungen aus zytologischer Diagnostik und histologischer Klassifikation.

Bei den Schilddrüsenkarzinomen werden nach der gültigen WHO-Klassifikation (1974) das sich vom Follikelepithel ableitende follikuläre, papilläre und anaplastische Karzinom sowie das dem neuroendokrinen (APUD-) C-Zellsystem zugeordnete medulläre Karzinom unterschieden. Diese unterschiedli-

chen Karzinome weisen nicht nur morphologische, sondern erhebliche biologische Unterschiede auf. Diagnostische Probleme bei zytologischer und insbesondere bei intraoperativer, histologischer Schnellschnittuntersuchung in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen gutartige Adenome oder hyperplastische Schilddrüsenknoten ergeben sich beim follikulären Karzinom. Solche zunächst zweifelhaften Veränderungen sind zytologisch oder im Schnellschnitt als „follikuläre Proliferation“ zu charakterisieren. Eine Diagnose gelingt oft erst nach sehr ausgedehnter histologischer Untersuchung mit dem Nachweis des malignitätsbeweisenden Tumoreinbruchs in Blutgefäße. Dies gilt auch für die sog. Onkozytome, die sowohl in gutartiger als auch in bösartiger Form auftreten können. Hierbei erweist sich ein Mangel in der gültigen WHO-Klassifikation, in der die onkozytären Karzinome den follikulären Neoplasien zugeordnet werden, inzwischen aber auch papilläre onkozytäre Karzinome bekannt sind. Die zytologische Untersuchung des durch Feinnadelbiopsie gewonnenen Zellmaterials besitzt bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers und suffizienter Technik eine hohe Aussagekraft. Die Fehlerquellen wurden besprochen, und der Stellenwert der Zytologie mit ihren Konsequenzen zu weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dargestellt. In diesem Zusammenhang wurde die große Bedeutung einer engen interdisziplinären Kooperation betont.

Die Prognose der Schilddrüsenkarzinome wird vornehmlich von ihrem histologischen Typ und vom Tumorstadium bestimmt. Die therapeutischen Folgerungen richten sich nach den verschiedenartigen Wachstumsverhalten der unterschiedlichen Karzinomformen und sind auch im Hinblick auf die postoperative Therapie bzw. Nachsorge (Thyreoglobulin, Szintigraphie oder Radio-Jodtherapie) zu wählen. Es besteht international weitgehende Einigkeit darüber, daß beim follikulären, beim anaplastischen und beim C-Zellkarzinom eine möglichst radikale Therapie mit Entfernung der gesamten Schilddrüse angestrebt werden soll. Dies ist allerdings häufig bei den anaplastischen Karzinomen wegen ihres fortgeschrittenen lokalaggressiven Tumorwachstums nicht möglich (vgl. Schema Abb. 1).

Die Therapie beim papillären Schilddrüsenkarzinom wird kontrovers diskutiert. Dies ist begründet durch die epidemiologische Situation in Jodmangel- bzw. Struma-Endemie-Gebieten wie der Bundesrepublik einschließlich Schleswig-Holsteins und den Regionen mit ausreichender alimentärer oder

Therapeutische Konsequenzen bei histologisch eindeutig diagnostiziertem Schilddrüsen-Karzinom im Struma-Endemiegebiet

Follikuläres Schilddrüsen-Karzinom	→	Totale Thyreoidektomie
C-Zell-Karzinom (medulläres Karzinom)	→	Totale Thyreoidektomie
Anaplastisches Schilddrüsen-Karzinom	→	Meistens palliative Operation, bzw. Teilresektion, Radiatio, evtl. totale Thyreoidektomie

Papilläres Schilddrüsen-Karzinom

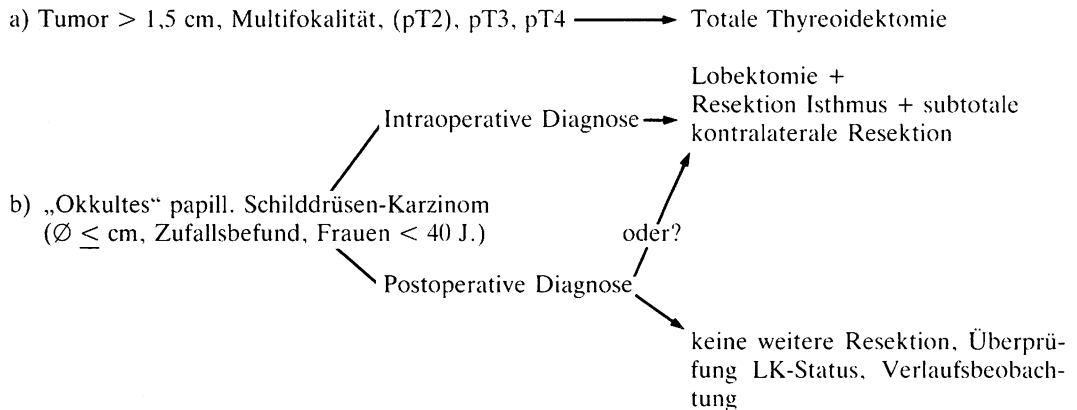


Abb. 1

prophylaktischer Jodversorgung, wie z. B. den USA. In Struma-Endemie-Gebieten überwiegen die follikulären und anaplastischen Schilddrüsenkarzinome, in den Nicht-Endemie-Gebieten die papillären Karzinome. In der Regel weisen sie ein relativ langsames Wachstum auf und metastasieren oft zunächst lymphogen und erst in fortgeschrittenen Stadien hämatogen. Überdies werden Tumorknoten in nicht vergrößerten Schilddrüsen leichter entdeckt. Daher wird in Nicht-Endemie-Gebieten eine reduzierte Radikalität praktiziert. Aufgrund eigener Untersuchungen wurde dargestellt, daß in Endemie-Gebieten demgegenüber auch noch in jüngster Zeit in einem Viertel der Fälle ein prognostisch ungünstiges Tumorstadium mit organüberschreitendem Wachstum (pT4 nach UICC) vorliegt, z. B. in den USA dagegen nur in ca. 7 % der Fälle. Hämatogene Fernmetastasen sind in größeren Statistiken aus den USA beim papillären Karzinom mit unter 1 % sehr selten, während sie in den eigenen Untersuchungen aus dem bayrischen Endemie-Gebiet bei über 12 % der Patienten gefunden wurden. Bei den therapeutischen Folgerungen ist auch zu berücksichtigen, daß das papilläre Karzinom in etwa 16 – 22 % der Fälle multifokal auftritt.

Aus diesen Gründen kann eine eingeschränkte Radikalität beim papillären Schilddrüsenkarzinom nur dann empfohlen werden, wenn es sich um ein zufällig entdecktes, sog. okkultes Karzinom (Größe bis 1,5 cm oder Stadium pT1 nach UICC) bei Patienten unter 40 Jahren handelt und keine Metastasen nachgewiesen werden.

Durch eine ausreichende Jodsalzprophylaxe wäre auch in der Bundesrepublik eine Verschiebung zu prognostisch günstigeren histologischen Schilddrüsenformen und weniger fortgeschrittenen Tumorstadien zu erwarten.

Die Prognose der Schilddrüsenkarzinome ist – die anaplastischen Karzinome ausgenommen – im allgemeinen gut. Eine Metastasierung bzw. Rezidivierung findet sich im Untersuchungsgut der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in etwa einem Drittel der Fälle. Dabei handelt es sich nach **Chr. Reiners**, der als Oberarzt dieser Abteilung über Nachsorgeprogramme sprach, in der Mehrzahl um Primärmetastasen, die bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorliegen. In 10 % der Fälle kommt es jedoch zu Spätmetastasierungen mit zum Teil langen Latenzzeiten (in Ein-

zelfällen länger als 10 Jahre). Wegen der Möglichkeit der Spätmetastasierung ist eine konsequente Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms unerlässlich. Allerdings sollten die diagnostischen Maßnahmen bei der relativen Seltenheit dieser späten Metastasen möglichst wenig aufwendig sein.

Von den unspezifischen diagnostischen Maßnahmen (wie Laboruntersuchungen, Palpation des Halsbereiches, Röntgenuntersuchungen) kommt heute der Sonographie der höchste Stellenwert zur Erfassung von lokalen Rezidiven und Lymphknotenmetastasierungen zu. An spezifischen Nachsorgeuntersuchungen stehen neben der Kontrolle der TSH-Suppression Bestimmungen von Tumormarkern und szintigraphische Verfahren zur Verfügung. Für die papillären, follikulären und onkozytären Karzinome, die insgesamt rund 80 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmachen, ist das Thyreoglobulin der spezifische Tumormarker. Zur Lokalisation von Metastasen papillärer und follikulärer Karzinome dient die bewährte Jod-131-Szintigraphie. Metastasen onkozytärer und anderer nicht radiojodspeichernder Karzinome (u. a. C-Zell-Karzinome) lassen sich unspezifisch mit Thallium-201-Chlorid darstellen.

Voraussetzung für einen sinnvollen Einsatz der Thyreoglobulin-Bestimmung in der Nachsorge papillärer und follikulärer Karzinome ist die vorangegangene Ablation allen Schilddrüsengewebes durch die Thyreoidektomie und nachfolgende Radiojod-Therapie. In diesem Falle darf das bei jeder Kontrolle zu bestimmende Thyreoglobulin nicht mehr nachweisbar sein. Die Thyreoglobulin-Messung im Serum wird zunächst ergänzt durch die Jod-131-Szintigraphie, mit der die geforderte Ablation des Schilddrüsengewebes bewiesen werden muß. Bei unkompliziertem Verlauf kann die Jod-131-Szintigraphie später durch die Thyreoglobulin-Bestimmung ersetzt werden. Jeder Hinweis auf eine Metastasierung bzw. ein Rezidiv (nachweisbares

Thyreoglobulin, sonographischer oder röntgenologischer Verdacht) erfordert aber wieder eine erneute Jod-131-Szintigraphie.

Bei der Nachsorge des C-Zell-Karzinoms (5 – 10 % aller Fälle) kommt der Kalzitinin-Bestimmung der höchste Stellenwert zu. Dieser insbesondere unter Stimulationsbedingungen (z. B. mit Pentagastrin) besonders sensitive Marker erlaubt auch im Rahmen der familiären Form des C-Zell-Karzinoms eine frühzeitige Erfassung von miterkrankten Blutsverwandten. Zur Beurteilung der Tumorprogression eignet sich beim C-Zell-Karzinom auch die CEA-Bestimmung. Zum Nachweis von Phäochromozytomen im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie dient heute die sehr sensitive Methode der Szintigraphie mit Jod-131-Methylbiguanidin.

Bei den Tumormarker-Bestimmungen handelt es sich zwar um sehr sensitive und spezifische diagnostische Methoden, die ohne Belästigung für den Patienten leicht wiederholbar sind. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die radioimmunologische Messung von Thyreoglobulin und Kalzitinin hohe Anforderungen an das untersuchende Labor stellt. Andererseits erfordert die Beurteilung der Sonographie und Szintigraphie im Rahmen der Nachsorge des Schilddrüsen-Karzinoms große Erfahrung mit diesen Untersuchungsmethoden. Die Nachsorge des relativ seltenen Schilddrüsen-Karzinoms sollte deshalb in einem Zentrum in enger Kooperation mit den übrigen, an der Nachsorge beteiligten, Disziplinen (Hausarzt, Chirurg, Internist, Radiologe, Strahlentherapeut, Onkologe) erfolgen.

Das unter dem Gesichtswinkel besonderer Kompetenz und Interesse eingeladene Publikum diskutierte lebhaft über Neuentwicklungen und offene Fragen.

P. C. Scriba

Sanitätshaus LAMPERT

- das Haus mit den grünen Markisen!

Klein- und Großorthopädie

- bekannt für fachgerechte Versorgung von Kompressionsstrümpfen und Strumpfhosen

Königstr. 19 · 2400 Lübeck · Tel. 7 32 56