

Thomas J. Musholt Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Bruno Niederle Klinische Abteilung für Viszeralchirurgie, Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Martin B. Niederle Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Andreas Pascher Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Rupert Prommegger Allgemeine und Endokrine Chirurgie, Sanatorium Kettenbrücke der Barmherzigen Schwestern GmbH, Innsbruck, Österreich

Nada Rayes Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Anja Rinke Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Marburg, Deutschland

Philipp Riss Univ. Klinik für Allgemeinchirurgie, Klinische Abteilung für Viszeralchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Ilker Satioglu Klinik für Viszerale, Gefäß und Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Jochen Schabram Klinik für Endokrine Chirurgie, Asklepios Klinik Lich, Lich, Deutschland

Christian Scheuba Univ. Klinik für Allgemeinchirurgie, Klinische Abteilung für Viszeralchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Katharina Scheuba Univ. Klinik für Allgemeinchirurgie, Klinische Abteilung für Viszeralchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Simon Schimmack Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Nicolas Schlegel Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Kurt Werner Schmid Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Rick Schneider Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle an der Saale, Deutschland

Dietmar Simon Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Ev. Krankenhaus Bethesda, Duisburg, Deutschland

Constantin Aurel Smaxwil Endokrines Zentrum Stuttgart, Abteilung für Endokrine Chirurgie, Diakonie-Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Julia Isabelle Staubitz Sektion Endokrine Chirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Benjamin Strücker Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Oliver Thomusch Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Arnold Trupka Chirurgische Klinik, Klinikum Starnberg, Starnberg, Deutschland

Christian Vorländer Klinik für Endokrine Chirurgie, Bürgerhospital Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland

Sabine Wächter Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Marburg, Deutschland

Jens Waldmann Klinik für Minimalinvasive und Endokrine Chirurgie, MIVENDO Klinik, Hamburg, Deutschland

Martin K. Walz Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Essen, Deutschland

Felix Watzka Klinik für Chirurgie, Krankenhaus St. Marienwörth, Bad Kreuznach, Deutschland

Frank Weber Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Sektion Endokrine Chirurgie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Theresia Weber Klinik für Endokrine Chirurgie, Marienhaus Klinikum Mainz, Mainz, Deutschland

Ulrich Wellner Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Lübeck, Deutschland

Andreas Zielke Endokrines Zentrum Stuttgart, Abteilung für Endokrine Chirurgie, Diakonie-Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Teil I

Endokrine Chirurgie: Schilddrüse



Epidemiologie und Pathophysiologie der Schilddrüse

Joachim Feldkamp

Inhalt

1	Epidemiologie und Pathophysiologie der Struma nodosa	3
1.1	Epidemiologie der Struma nodosa	3
1.2	Pathophysiologie der Struma nodosa	4
2	Epidemiologie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	5
3	Pathophysiologie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms	6
4	Hereditäre differenzierte Schilddrüsenkarzinome	7
5	Morbus Basedow	8
5.1	Epidemiologie	8
5.2	Pathophysiologie des Morbus Basedow	8
5.3	Genetische Faktoren	9
	Literatur	9

1 Epidemiologie und Pathophysiologie der Struma nodosa

1.1 Epidemiologie der Struma nodosa

Zusammenfassung

Die Struma nodosa ist in Deutschland sehr häufig. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz deutlich an. Sie reicht von knapp 20 % bei den 20- bis 35-Jährigen bis zu 80 % bei den über 80-Jährigen. Eine wesentliche Ursache für diffuse und nodöse Strumen ist der in früheren Jahren erhebliche Jodmangel in Deutschland. Aktuell besteht nur eine grenzwertig ausreichende Jodversorgung der Bevölkerung. Autonome Funktionsstörungen stellen nach dem Morbus Basedow die zweithäufigste Ursache für eine Hyperthyreose dar.

Die benigne Struma nodosa gehört zu den häufigsten Veränderungen der Schilddrüse. Sie hat nicht immer einen Krankheitswert, da sie vielfach keine Symptome auslöst und keine Laborwertveränderungen hervorruft. In einem Teil der Fälle bestehen Symptome, die eine Therapie erforderlich machen. In Gebieten mit Jodmangel tritt die benigne Struma nodosa wesentlich häufiger auf als in Regionen mit ausreichender Jodzufuhr (Carlé et al. 2014). Diffuse Schilddrüsenvergrößerungen und die Struma nodosa werden aber auch in Gebieten mit guter bis sehr guter Jodversorgung gefunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch die optimale Jodversorgung sein muss, um das Auftreten einer Struma nodosa bestmöglich zu verhindern. Das Risiko für eine Struma steigt bei einer durchschnittlichen täglichen Jodaufnahme von weniger als 100 µg deutlich an (Lou et al. 2020). Die WHO empfiehlt eine durchschnittliche tägliche Jodzufuhr von 100–200 µg, um eine Struma zu vermeiden (Delange et al. 2002). Seit Einführung einer freiwilligen Jodierung des Speisesalzes hat sich die Jodversorgung

J. Feldkamp (✉)

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Infektiologie, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
E-Mail: joachim.feldkamp@klinikumbielefeld.de

in Deutschland verbessert. Sie liegt aber immer noch auf suboptimalem Niveau bei wenig über 100 µg pro Tag. Bevölkerungsbasierte Studien aus Nord- und Süddeutschland belegen, dass mit zunehmendem Lebensalter die Strumaprävalenz steigt. Dies ist am ehesten damit zu erklären, dass ältere Menschen länger in Phasen mit stärkerem Jodmangel (bis in die späten 1990er-Jahre) gelebt haben. In der Gruppe der 25- bis 34-Jährigen fand sich in Mecklenburg-Vorpommern bei 17,4 % der Untersuchten eine Struma nodosa, während dies in der Region um Augsburg bereits in 42,9 % der Fälle nachgewiesen wurde. In beiden großen Untersuchungen stieg die Häufigkeit der Struma nodosa mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an und erreichte einen Anteil von 72,3 % bei den 75- bis 88-Jährigen in Norddeutschland und 86,1 % dieser Altersgruppe in Süddeutschland. In einer deutschlandweiten Untersuchung in der werktätigen Bevölkerung (18–65 Jahre) wurde für die gesamte untersuchte Population eine Häufigkeit der Struma nodosa von 23,2 % gefunden, eine diffus vergrößerte Schilddrüse hatte in dieser Evaluation ein Anteil von 33,1 % der Werktätigen (Reiners et al. 2004).

Verbleibt nach einer Schilddrüsenoperation noch ausreichend Schilddrüsenparenchym, um eine euthyreote Stoffwechsellaage zu gewährleisten, ist eine reine Jodsupplementation genauso effektiv wie eine Therapie mit L-Thyroxin, um Rezidive zu verhindern (Feldkamp et al. 1997).

• Schilddrüsenautonomie

Autonome Adenome und disseminierte Autonomien der Schilddrüse sind die zweithäufigste Ursache für Überfunktionen der Schilddrüse. Autonome Areale können sich in multinodösen Strumen entwickeln. Sie können uni- oder multifokal auftreten. Besonders ältere Menschen mit lange bestehenden nodösen Strumen sind gefährdet, dass sich autonome Areale in der Schilddrüse entwickeln. In einem Teil der Fälle ist nur eine TSH-Erniedrigung feststellbar, andere Patienten entwickeln das Vollbild einer Hyperthyreose. Risikogefährdet sind Patienten mit autonomen Funktionsstörungen besonders bei der Zufuhr höherer Jodmengen. In der Praxis betrifft dies fast ausschließlich die Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. In Ländern mit ungenügender Jodversorgung sind autonome Funktionsstörungen die häufigste Ursache für Hyperthyreosen. Die autoimmun bedingte Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ist in Ländern mit guter Jodversorgung die Hauptursache für Hyperthyreosen. In Deutschland hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten das Verhältnis mit sich langsam verbessernder Jodversorgung auch zum Morbus Basedow als häufigste Ursache von Hyperthyreosen verschoben. Die Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen (TSH <0,25 U/l) variiert in Deutschland in verschiedenen Regionen und beträgt in Norddeutschland 3,5 % und in Süddeutschland 1,7 %.

1.2 Pathophysiologie der Struma nodosa

Zusammenfassung

Schilddrüsenknoten entwickeln sich im Jodmangel häufiger als in ausreichend mit Jod versorgten Gebieten. Ein niedriger Jodgehalt der Thyreozyten führt parakrin zu einer Freisetzung von lokalen Wachstumsfaktoren, die die Knotenbildung fördert. Rauchen fördert durch die Freisetzung von Thiozyanaten die Strumabildung durch eine Blockade des Natriumjodidsymporters. Hereditäre Komponenten spielen eine Rolle bei der Entwicklung einer Struma nodosa, ohne dass bisher einzelne Gene hierfür als Ursache eindeutig identifiziert werden konnten. Bei follikulären Adenomen können in einem Teil der Fälle somatische *RAS*-Mutationen sowie Genrearrangements nachgewiesen werden. Bei autonomen Adenomen konnten konstitutionell aktivierende TSH-Rezeptormutationen und *Gs-α*-Mutationen nachgewiesen werden.

In Regionen mit mildem oder starkem Jodmangel in der Ernährung sind sowohl die Struma diffusa wie auch die Struma nodosa deutlich häufiger als in Ländern mit ausreichender Jodversorgung. Da Jod ein essenzieller Bestandteil der Schilddrüsenhormonsynthese ist, können im Extremfall die Kompensationsmechanismen der Schilddrüse nicht ausreichen und eine Hypothyreose resultieren. In Deutschland besteht eine nichtzufriedenstellende Jodversorgung. Ein Jodmangel stimuliert die Thyreozyten zu einer hyperplastischen Transformation. Die intrazelluläre Erniedrigung des Jodgehaltes der Thyreozyten führt zu einer auto- und parakrinen Freisetzung und Aktivierung von Wachstumsfaktoren. Hierzu gehören der „transforming growth factor-β“, der „insulinlike growth factor 1“, der „fibroblast growth factor“ und der epidermale Wachstumsfaktor. Bei Jodmangel kann TSH ebenfalls zu einer Hyperplasie der Follikelzellen beitragen.

Ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Struma nodosa ist das Rauchen (Rendina et al. 2015; Knudsen und Brix 2014). Eine Ursache könnten Thiozyanate im Tabakrauch sein, die in höheren Konzentrationen den Natriumjodidsymporter blockieren können.

Genetische Faktoren spielen in der Strumagenese ebenfalls eine Rolle. In einigen Familien kommt es zu einem 5- bis 10-mal häufigerem Auftreten einer Struma nodosa, ohne dass bisher eindeutig verantwortliche Gene gefunden werden konnten (Hegedüs et al. 2003).

• Follikuläres Adenom

Somatische Mutationen in Follikelzellen können zu einer klonalen Zellvermehrung führen. Bei follikulären Adenomen können sich Punktmutationen in den *RAS*-Genen finden. Typischerweise betrifft dies *NRAS*, weniger *HRAS* oder *KRAS*. Genrearrangements zwischen dem Transkriptionsfaktor PAX8 und