

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Frank Grünwald

**Bipolare Radiofrequenzablation gutartiger Schilddrüsenknoten:
Eine vergleichende Analyse szintigraphisch hyper- und hypofunktioneller
Knoten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Anne Lena Majerus
aus Trier

Frankfurt am Main, 2019

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Hüdayi Korkusuz

Korreferent: Prof. Dr. Thomas Vogl

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Zielsetzung.....	3
1.2 Krankheitsbilder der Schilddrüse.....	5
1.2.1 Schilddrüsenvergrößerung.....	5
1.2.2 Schilddrüsenknoten.....	7
1.2.3 Ursachen hyper- und hypofunktioneller Knoten.....	10
1.3 Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	11
1.4 Thermoablation von Schilddrüsenknoten.....	14
2. Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign	20
2.2 Probandenkollektiv.....	20
2.3 Geräte.....	21
2.4 Prä-ablative Untersuchungen	21
2.5 Verfahren.....	23
2.6 Ultraschall.....	24
2.7 Labor	24
2.8 Schmerz-Skala.....	25
2.9 Statistische Analyse.....	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Zusammensetzung der Ausgangsgruppen	26
3.2 Volumenreduktion	29
3.3 Ablationsparameter: Leistung, Energie, Zeit, Schuss-Anzahl	33
3.4 Komplikationen und Schmerz-Skala	34
3.5 Ultraschall-Kategorien.....	35
3.6 Laborwerte	38
3.6.1 Schilddrüsenhormone	38
3.6.2 Schilddrüsenantikörper	41

3.7 Korrelationsanalysen	45
3.7.1 Volumen und Alter.....	45
3.7.2 Volumina und Ablationsparameter.....	47
3.7.3 Volumen, Volumenreduktion und Schmerz-Skala	48
3.7.4 Knotenmorphologie, Volumenreduktion und Ablation	49
4. Diskussion.....	50
4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse	51
4.1.1 Volumen und Ablationsanalyse.....	51
4.1.2 Sonographie-Kriterien	55
4.1.3 Schilddrüsenhormone und Antikörper.....	55
4.2 Diskussion der Methoden	57
4.3 Ausblick	59
5. Schlussfolgerung	60
6. Zusammenfassung.....	61
7. Summary	63
8. Literaturverzeichnis	65
9. Anhang.....	75
9.1 Abkürzungsverzeichnis.....	75
9.2 Abbildungsverzeichnis	78
9.3 Tabellenverzeichnis	79
9.4 Ergänzende Grafiken.....	80
9.5 Lebenslauf.....	83
9.6 Danksagung.....	84
9.7 Schriftliche Erklärung.....	83

1. Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen sind in Deutschland sehr häufig (1). Studien beobachten, dass bei jedem Dritten Auffälligkeiten der Schilddrüse gefunden werden können (2), wobei vor allem Struma, Knoten und Autoimmunerkrankungen vorliegen. Zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen stehen die chirurgische Intervention oder auch die Radiojodtherapie als Goldstandard zur Verfügung. Pro Jahr werden in Deutschland ca. hundertzwanzigtausend chirurgische Eingriffe durchgeführt (3). Eine operative Behandlung birgt jedoch allgemeine wie auch spezifische Risiken, wie beispielsweise Narkoserisiken sowie Blutungen, Infektionen oder Wundheilungsstörungen, Verletzung des Stimmbandnervs oder die Schädigung der Nebenschilddrüsen (4). Ebenso sind mit dem chirurgischen Eingriff entsprechend hohe Kosten durch die notwendige Hospitalisierung verbunden. Weiterhin entsteht nach dem Eingriff eine Narbe, welche zumindest kosmetisch, wenn nicht sogar im Rahmen von Wundheilungsstörungen, einen Nachteil des operativen Behandlungsweges darstellt. Nach einer Thyreoidektomie ist zudem – abhängig vom Resektionsausmaß – in ca. achtundzwanzig Prozent eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution notwendig (5)(6).

Auch die Radiojodtherapie mit ¹³¹Jod als alternative Behandlungsoption weist Risiken auf, wie beispielsweise transiente oder permanente Hypothyreose, Radiothyreoiditis oder Speicheldrüsenentzündung (7). Des Weiteren sorgt die Verabreichung einer radioaktiven Substanz und die notwendige Isolation bei vielen Patienten (impliziert im Folgenden stets die weibliche und männliche Form) aufgrund des Laienstatus für Unsicherheit und Sorge (8). Limitierend für das Verfahren sind zudem die langsame Reaktionszeit des Gewebes sowie die gesetzlich geregelten Strahlenschutzverordnungen in Deutschland (7).

Als dritte Behandlungssäule haben perkutane lokal-ablative Verfahren in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Zahlreiche randomisierte Studien konnten nachweisen (9)(10)(11)(12)(13)(14)(15), dass diese Methoden eine Ergänzung, wenn nicht sogar eine berechtigte Alternative

zu den herkömmlich angewandten Therapien darstellen. Neben dem Wegfall der beschriebenen Nachteile der herkömmlichen Therapien sind folgende Vorteile der perkutanen lokal-ablativen Verfahren zu berücksichtigen. Die ambulante Therapie kann ohne Narkose und ohne die damit verbundenen Risiken durchgeführt werden. Die Therapiemethoden ermöglichen somit auch Patienten eine Option, für welche eine Narkose aus medizinischen Gründen nicht vertretbar wäre. Weiterhin entstehen durch die ambulante Behandlung eine raschere Rekonvaleszenz sowie geringere Kosten für das Gesundheitssystem. Auf die Einnahme radioaktiver Substanzen kann komplett verzichtet werden. Der minimal-invasive Eingriff bietet außerdem ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis. Insgesamt bestehen eine geringe Komplikationsrate sowie eine effektive Reduktion des Knotenvolumens (16)(17)(18)(13). Bei den aktuell verfügbaren Methoden der perkutanen Behandlung von Schilddrüsenknoten unterscheidet man zwischen der chemischen perkutanen Ethanolinjektion (PEIT) und den thermischen Verfahren bestehend aus Laserablation (LAT), Mikrowellenablation (MWA), Radiofrequenzablation (RFA) und hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU). Die perkutane Ethanolinjektion zeigt gute Ergebnisse bei zystischen Knoten, bei soliden Knoten wirkt diese Technik jedoch weniger erfolgreich (19). Die Laserablation stellt eine effektive und sichere Methode dar, erzielt jedoch insgesamt geringere Erfolge als die RFA (20). Der hochintensive fokussierte Ultraschall ist das einzige nicht-invasive Verfahren, kann allerdings nur bis zu einer Tiefe von 2,8 cm unter Hautniveau und vor allem an Knoten kleiner 10 ml verwendet werden (21)(22)(23). Außerdem wurden seit dessen Einführung lange Behandlungszeiten aufgrund von Kühlungsintervallen und Readjustierung benötigt (24). Mittlerweile existieren neue „HIFU Beamotion“ Geräte, die eine kürzere Behandlungszeit und dadurch einen insgesamt effizienteren Einsatz erlauben (25)(26)(27).

Die Mikrowellen- und Radiofrequenzablation eignen sich bereits zur Ablation großer Schilddrüsenknoten. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die MWA tendenziell mehr Energie in weniger Zeit abgeben kann als die RFA und sich daher für die Therapie solider Knoten gegebenenfalls besser eignet (28)(29)(30).

In der vorliegenden Arbeit wurde die bipolare Radiofrequenzablation als Verfahren zur vergleichenden Effektanalyse bei hypo- und hyperfunktionellen Knoten verwendet, da sie die am besten untersuchte und etablierte Verfahrenstechnik der Thermoablation darstellt und sich in der Behandlung beider Knotenarten bewährt hat. In der aktuellen Fachliteratur konnte keine Untersuchung gefunden werden, welche die Wirksamkeit der bipolaren RFA auf hyper- und hypofunktionelle Knoten direkt miteinander vergleicht.

1.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es zu erörtern, ob der Behandlungserfolg mit einmaliger bipolarer Radiofrequenzablation davon abhängig ist, ob es sich um einen hypo- oder hyperfunktionellen Knoten handelt. Denkbar wäre eine effektivere Ablation bei hypofunktionellen Knoten. Studien an Lebergewebe legen nahe, dass die durch RFA erzielte Koagulationsnekrose durch eine ausgeprägte Gewebepfusion abgeschwächt wird. Eine Reduktion des Blutflusses wiederum steigere das Ablationsvolumen (31)(32)(33). Hyperfunktionelle Knoten zeigen in der Regel eine ausgeprägtere Durchblutung als hypofunktionelle Knoten (34)(35), sodass die gegebenenfalls effektivere RFA an hypofunktionellen Knoten plausibel und untersuchungswert erscheint.

Auch an der Schilddrüse wurde das Phänomen der perfusionsbedingten Effektivitätsveränderung, genannt „heat sink effect“ beobachtet. Er tritt in Gefäßen größer 4 mm Durchmesser der Schilddrüse auf, da diese durch die RFA nicht ablatiert werden (36). Da die Peripherie eines Schilddrüsenknotens von stärkeren Gefäßen versorgt wird, welche diesem Phänomen unterliegen, ist der Effekt der Ablation dort schwächer ausgeprägt. Aufgrund der stärkeren Perfusion müssten hyperfunktionelle Knoten nach RFA ein größeres Restgewebe zur Folge haben und hochfrequenter behandelt werden (37). Es gibt erste Untersuchungen, in welchen der arterielle oder venöse Fluss durch direkte Ablation unterbunden wurden, um die Ablationseffektivität durch eine induzierte Hypoperfusion zu steigern (38).

Zusätzlich zur Volumenreduktion werden auch laborchemische und sonographische Veränderungen durch die Intervention an hyper- und hypofunktionellen Knoten verglichen. Eine erfolgreiche Therapie kann somit auch auf funktioneller und morphologischer Ebene nachgewiesen werden. Die moderne Medizin strebt aus diversen Gründen individualisierte, effektive und effiziente Behandlungsoptionen an. Bei zukünftigen Therapien von Schilddrüsenknoten mittels Radiofrequenzablation soll ein differenzierterer Einsatz der Verfahren, je nach Knotenart ermöglicht werden. Eine Behandlung durch Radiofrequenzablation soll somit individuell besser auf jeden einzelnen Patienten und auf dessen vorliegende Schilddrüsenpathologie abgestimmt werden, um die effektivste und sicherste Methode empfehlen zu können.

1.2 Krankheitsbilder der Schilddrüse

1.2.1 Schilddrüsenvergrößerung

Die Schilddrüse (Lat. Glandula thyreoidea) ist die größte endokrine Drüse des Menschen. Im Erwachsenenalter fasst sie ein Volumen von 18 ml (Frauen) bzw. 25 ml (Männer). Sie besteht aus zwei Seitenlappen, die über den Isthmus auf Höhe des zweiten bis dritten Trachealknorpels miteinander verbunden sind (39). Optisch bildet sie so eine Schmetterlings- oder H-Form (40).

Eine Volumenzunahme der Schilddrüse über 18 ml (Frauen) bzw. 25 ml (Männer) wird als Struma bezeichnet (34). Man unterscheidet eine Struma diffusa von einer Struma nodosa. Erstere bezeichnet die reine Größenzunahme der Schilddrüse ohne fokale Läsionen. Bei einer Struma nodosa lassen sich hingegen Knoten nachweisen (41). Im Falle eines einzelnen Knoten spricht man von einer Struma uninodosa, bei mehreren Knoten von einer Struma multinodosa (42). Die klassischerweise euthyreote Struma diffusa wandelt sich mit der Zeit zu einer Knotenstruma um, bei der es vermehrt zu einer autonomen Funktion der Knoten und somit zu manifesten Hyperthyreosen kommen kann (43).

Die Gesamtprävalenz von Schilddrüsenveränderungen in Deutschland beträgt ca. dreiunddreißig Prozent. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit scheint mit dem Alter zu steigen (2). Sowohl die Struma nodosa als auch die reine Struma ohne Knoten lassen sich bei ca. zehn Prozent der deutschen Bevölkerung nachweisen (2).

Die häufigste Ursache einer Struma-Entstehung ist der Jodmangel (90 %) (44). Der Tagesbedarf an Jod für eine ausreichende Hormonproduktion beträgt beim Erwachsenen 150 – 200 µg (45). Bei anhaltendem Jodmangel kommt es zu einer Ausschüttung von Wachstumsfaktoren (z.B. IGF, EGF, FGF), welche eine Hyperplasie und Neoplasie der Thyreozyten bewirken. Durch den vorliegenden Schilddrüsenhormonmangel kommt es über die kompensatorisch erhöhte TSH-Ausschüttung ebenfalls zu einer Hypertrophie der Schilddrüsenzellen (46).

Hintergrund ist der zu Grunde liegende Regelkreis der Schilddrüsenhormonsteuerung (siehe Abbildung 1).

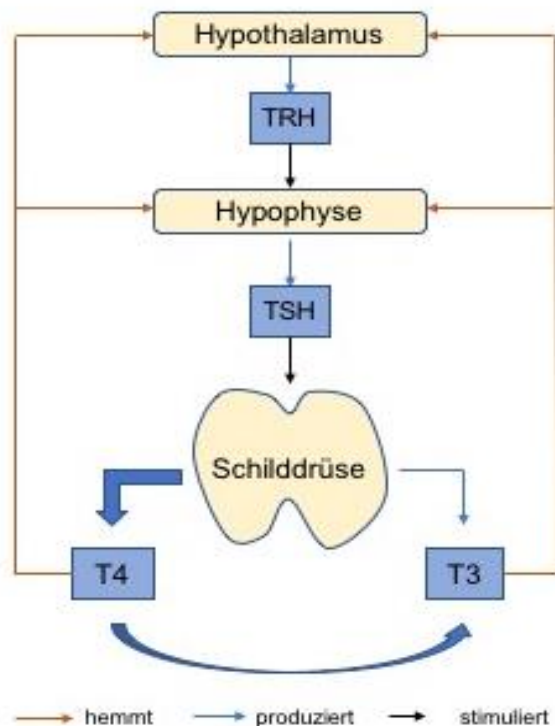


Abbildung 1: Regelkreis der hypothalamisch-hypophysären Steuerung angelehnt an [Kluthe B 2006]: Schilddrüsenfunktion

Die Adenohypophyse schüttet Thyreotropin (TSH) aus, dieses stimuliert die Schilddrüse zur Produktion von T_3 und T_4 . T_4 (zu 80 % produziert) wird über die Dejodase in der Peripherie in das wirksamere T_3 umgewandelt. Die Schilddrüsenhormone insbesondere das fT_4 wirken hemmend auf die Ausschüttung von TSH sowie TRH. Der Hypothalamus misst übergeordnet die Schilddrüsenhormonkonzentration und passt diese über die TRH-Ausschüttung an.

Durch die Verwendung von jodiertem Speisesalz hat sich die Jodmangel-Situation in Deutschland im Vergleich zu 1980 deutlich gebessert, so dass es von der WHO nicht mehr als Jodmangelgebiet eingestuft wird (47). Bundesweite Daten haben jedoch gezeigt, dass weiterhin etwa dreißig Prozent der Bevölkerung eine Jodzufuhr unter dem mittleren Bedarf aufweisen (48).

Insgesamt handelt es sich bei einer Struma um eine multifaktorielle Erkrankung, die sowohl durch genetische als auch durch Umweltfaktoren bedingt wird (49). Neben Jodmangel als Hauptumweltfaktor werden als weitere strumigene Ursachen Nikotin, Stress und pflanzliche Lebensmittel wie Kohlrarten und Brokkoli diskutiert (50)(51)(52)(53).

1.2.2 Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind definiert als eine Hyperplasie und/oder Hypertrophie einzelner Areale der Schilddrüse. Sie sind nicht mit einer Struma gleichzusetzen, da sich bei dieser das gesamte Schilddrüsengewebe vergrößert. Schilddrüsenknoten sind in der Bevölkerung weit verbreitet und scheinen im höheren Alter zuzunehmen (2).

Die Inzidenz einen neuen Knoten auszubilden, liegt bei 0,1 % pro Jahr. Die Lebenswahrscheinlichkeit, dass ein Schilddrüsenknoten diagnostiziert wird, liegt bei 10 % (5). Knoten ohne Schilddrüsenvergrößerung sind in ca. vierzehn Prozent der deutschen Bevölkerung nachweisbar. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer (Verhältnis ca. 5:1 – 10:1) (54).

Schilddrüsenknoten sind meist klein, asymptomatisch und wachsen nur langsam. Sie werden häufig durch Zufall in Routineuntersuchungen entdeckt (55). Die Inzidenz steigt bei stetig besser werdender Sonographie. Ein Knotennachweis ist bereits ab 2 – 3 mm möglich (56). Knoten können sich sonographisch sowohl echo-frei, echo-gleich, echo-reich als auch echo-arm darstellen. Verkalkungen sind ebenfalls gut darstellbar. Mit Hilfe der Farbdoppler-Technik kann zudem die Vaskularisation des Knotens beurteilt werden (34).

Vorteile der Sonographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind außerdem die hohe Verfügbarkeit, Nicht-Invasivität und fehlende Strahlenbelastung. Ab einer Größe von 1,5 cm sind Schilddrüsenknoten auch palpabel (57). Mit zunehmender Größe können sie Symptome verursachen wie Schluckprobleme, Heiserkeit, Räsper-Zwang, ein allgemeines Druckgefühl oder Schmerzen (58).

Die Unterteilung von Schilddrüsenknoten in „heiß“ und „kalt“ erfolgt mit Hilfe der Szintigraphie. Die Einteilung ist ab einer Knotengröße von ca. einem Zentimeter möglich (59). Bei einer Szintigraphie der Schilddrüse wird der Gamma-Strahler ^{99m}Techne-99mTc-Pertechnetat eingesetzt, welches aufgrund seiner chemischen Ähnlichkeit mit Jod von der Schilddrüse aufgenommen wird. Durch eine Gamma-Kamera sind anschließend funktionell aktive und inaktive Areale darstellbar. Mittels einer Suppressionstherapie durch Jodid-Gabe ist es

außerdem möglich, autonome Bezirke zu identifizieren, da diese auch nach Auslastung mit Jod ^{99m}Tc -Perchnetat anreichern. Aus diesen Arealen kann eine Hyperthyreose hervorgehen (60).

Schilddrüsenknoten mit gesteigerter Hormonproduktion nehmen vermehrt Jod bzw. ^{99m}Tc auf und können somit in der Szintigraphie differenziert dargestellt werden. Sie imponieren dann „gelb“ und „rot“. Im Falle geringer oder nicht vorhandener Hormonproduktion, stellen sich die Knoten hypofunktionell und somit „blau“ dar. Hypofunktionelle Knoten finden sich in 85 % aller Schilddrüsenknoten, hyperfunktionelle nur in 10 bzw. 5 % (61)(62). Im Folgenden sollen die Bezeichnungen – heiße und kalte Knoten – als etablierte Begriffe einer gesteigerten bzw. verminderten Hormonproduktion verwendet werden.

Schilddrüsenkarzinome machen in Deutschland ca. ein Prozent aller malignen Entartungen aus (63). Klinisch verdächtig sind unter anderem schnell wachsende Knoten, die nicht schluckverschieblich sind sowie vergrößerte zervikale Lymphknoten (60). Kleine, langsam wachsende Herde schließen einen malignen Prozess jedoch keinesfalls aus (64). Sonographisch zeigt sich häufig ein solider, echo-ärmer Knoten mit unscharfer Randbegrenzung und/oder zentraler Vaskularisation und/oder Kalzifikationen als malignomverdächtig (34). Richtlinien der Amerikanischen Schilddrüsengesellschaft (ATA) ermöglichen die sonographische Dignitätseinschätzung von Schilddrüsenknoten (65). Tabelle 1 gibt eine Übersicht sonographischer Kriterien für Malignität beziehungsweise Benignität dargestellter Schilddrüsenknoten. Da keine verlässlichen Frühbefunde existieren, sollte bei verdächtigen Knoten stets eine Feinnadelpunktion durchgeführt werden.

Zu beachten ist, dass eine bestehende Hyperthyreose bei einer Struma multinodosa – wenn auch selten – eine Malignität nicht ausschließt (66).

Die heutige Diagnosestellung der Karzinome erfolgt zu jeweils etwa einem Drittel klinisch, zufällig sonographisch oder nach postoperativer histologischer Aufarbeitung des Resektats (67).

Tabelle 1: Ultraschallkriterien für Benignität und Malignität bei Schilddrüsenknoten angelehnt an [Hegedüs et al.]

Benigne	Maligne
Normale Echogenität oder Hyper-Echogenität	Hypo-Echogenität
Makrokalzifikationen	Mikrokalzifikationen
Dünnere, gut definierter Randsaum	Dicker, irregulärer oder fehlender Randsaum (Halo)
Regelmäßige Berandung	Irregulärere Berandung
Kein invasives Wachstum	Invasives Wachstum
Keine regionale Lymphadenopathie	Regionale Lymphadenopathie
Geringer intranodulärer Fluss im Doppler	Hoher intranodulärer Fluss im Doppler

Die Karzinomwahrscheinlichkeit bei Schilddrüsenknoten beträgt nur circa fünf Prozent (68)(69). Sie ist unabhängig von der Knotenanzahl in der Schilddrüse und vom Geschlecht des Patienten (70)(71).

Szintigraphisch kalte Knoten sollten mittels Feinnadelpunktion und zytologischer Untersuchung weiter abgeklärt werden (34). Die Mehrzahl hypofunktionaler Knoten ist jedoch benigne, das Malignitätsrisiko liegt zwischen 8 und 30 % (72)(73)(74).

1.2.3 Ursachen hyper- und hypofunktioneller Knoten

Als Ursache für hypofunktionelle Knoten kommen Zysten, Gewebeveränderungen wie Fibrosierungen, Verkalkungen, Blutungen und Schilddrüsenentzündungen (bspw. Thyreoiditis de Quervain, Hashimoto-Thyreoiditis) in Frage. Außerdem kann sich auch ein Schilddrüsenmalignom oder -adenom hinter diesen verbergen (75)(76). Bei szintigraphisch hyperfunktionellen Knoten handelt es sich meist um eine Schilddrüsenautonomie oder einen Morbus Basedow.

Die Schilddrüsenautonomie ist die zweithäufigste Erkrankung der Schilddrüse in Deutschland. Hierbei kommt es zu einer Entkopplung der Hormonproduktion vom hypophysären Regelkreis und dadurch zu Wachstum und Knotenbildung in der Schilddrüse. Einzelne autonome Knoten bezeichnet man als unifokale (25 % aller Autonomien), mehrere Knoten als multifokale Autonomie (50 % aller Autonomien). Eine weitere Form mit diffusem Wachstum stellt die disseminierte Autonomie dar (25 % aller Autonomien) (77).

Bei rund vier Prozent der hyperfunktionellen Schilddrüsenknoten entwickelt sich jährlich eine Hyperthyreose (78). Diese kann sich klinisch durch Unruhe, Schwitzen, Gewichtsabnahme, erhöhte Körpertemperatur, Muskelschwäche, Diarrhö, Tachykardie bis hin zum Vorhofflimmern äußern (76). Im Labor ist typischerweise ein erniedrigtes TSH bei erhöhtem fT_3 und fT_4 nachweisbar (manifeste Hyperthyreose) (76). Es kann auch eine latente Hyperthyreose mit erniedrigtem TSH und normalen peripheren Schilddrüsenhormonen vorliegen.

Pathophysiologisch liegt dem M. Basedow eine Antikörperbildung gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) der Thyreozyten zugrunde (in 90 % der Fälle) (60). Seltener lassen sich auch Anti-TPO-AK (70 %) oder Anti-TG-AK (20 %) nachweisen. Diese wirken stimulierend auf die Schilddrüsenhormonproduktion und führen zur Hyperthyreose. Sonographisch zeigt sich die Schilddrüse vergrößert, inhomogen und stark durchblutet. Durch diese starke Perfusion kann ggf. ein Schwirren palpirt und ein pochendes Geräusch auskultiert werden (76).

1.3 Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Kleine asymptomatische Knoten (< 1 cm), die sonographisch benigne imponieren und die Stoffwechsellage nicht verändern, können in regelmäßigen Verlaufskontrollen beobachtet werden. Die Größe alleine ist jedoch kein hinreichender Ausschluss einer Malignität (79).

Bei Bedarf kommen drei Behandlungsoptionen von Schilddrüsenknoten in Frage: Die medikamentöse Therapie, die Radiojodtherapie und die chirurgische Intervention.

Die medikamentöse Therapie soll eine Größenreduktion oder -konstanz bestehender Schilddrüsenknoten bewirken und eine Neubildung verhindern. Sie ist unter anderem sinnvoll, wenn der Schilddrüsenknoten keine Hormone produziert und keine Symptome verursacht.

Der Patient erhält Schilddrüsenhormone mit oder ohne Jod, wodurch das Wachstum der Schilddrüse gehemmt wird (80). Neuere Studien zeigen jedoch nur selten bzw. nur geringe Effekte der L-Thyroxin-Therapie mit oder ohne Jod auf die Knotengröße. Daneben können unter der L-Thyroxin-Therapie Nebenwirkungen wie abnehmende Knochendichte und eine Beeinflussung des Herzkreislaufsystems durch supprimierte TSH-Spiegel auftreten (62). Trotz des weiterhin verbreiteten Einsatzes ist diese Therapie daher in Frage zu stellen. Die Thyroxin- bzw. Jod-Therapie wird ebenfalls nach Struma-Resektion als Rezidiv-Prophylaxe angewendet. Auch dies ist nach aktuellem Stand nicht mehr generell indiziert (81)(82).

Eine thyreostatische Therapie mit Thionamiden wie z.B. Thiamazol oder Carbimazol wird bei jeder Hyperthyreose angewendet, bis eine euthyreote Stoffwechsellage erzielt wird. Sonst besteht bei einer Operation oder Radiojodtherapie die Gefahr der Entstehung einer thyreotoxischen Krise.

Beim Morbus Basedow erzielt diese medikamentöse Inhibierung der Schilddrüsenhormonsynthese über zwölf Monate bereits zu 50 % eine Remission der Krankheitssymptome. Bei persistierender Erkrankung oder

Rezidiv erfolgt eine fast vollständige Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie. Die funktionelle Schilddrüsenautonomie muss nach initialer thyreostatischer Therapie in der Regel operativ oder mit Radiojodtherapie behandelt werden.

Bei der Radiojodtherapie erhält der Patient oral radioaktives ^{131}Jod , das sich in den Schilddrüsenzellen anreichert und diese durch β -Strahlung zerstört. Angewendet wird dieses Verfahren bei benignen heißen Schilddrüsenknoten (Autonomie, M. Basedow), zur Struma-Verkleinerung oder postoperativ bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Ein kalter Knoten nimmt kein Jod auf und kann daher nicht mittels Radiojodtherapie behandelt werden.

Im Falle eines malignitätsverdächtigen Knotens oder einer sehr großen Struma empfiehlt sich die operative Methode, bei der entweder nur der Knoten, ein Schilddrüsenlappen (Hemithyreoidektomie) oder die gesamte Schilddrüse (Thyreoidektomie) entfernt werden (83).

Abbildung 2 zeigt eine Zusammenfassung wesentlicher diagnostischer und therapeutischer Schritte bei Schilddrüsenknoten.

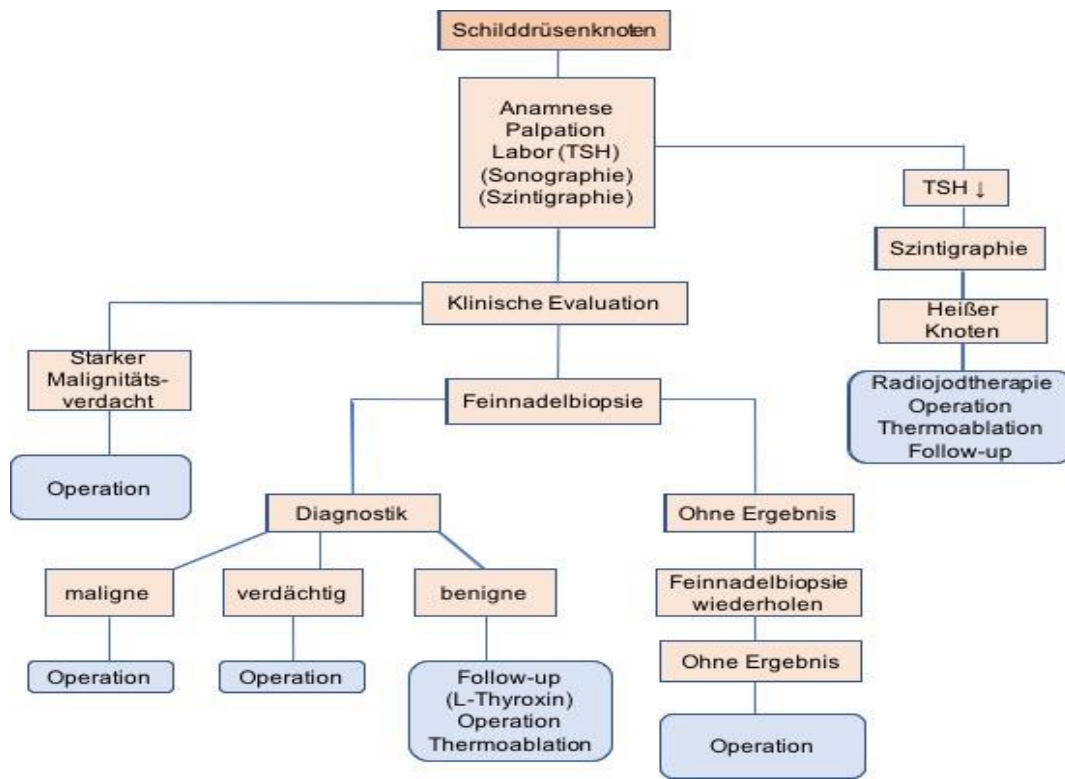


Abbildung 2: Diagnostik und Therapiealgorithmus von Schilddrüsenknoten; angelehnt an [Hegedüs et al.]: „Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives“

Jeder Schilddrüsenknoten sollte zu Beginn über Anamnese, Palpation, Labordiagnostik und Sonographie bzw. Szintigraphie genauer evaluiert werden.

Rechter Schenkel: Im Falle eines gesicherten heißen Knotens sollte am ehesten mit Radiojodtherapie behandelt werden, eine Thermoablation ist ebenfalls möglich

Linker Schenkel: Bei starkem Malignitätsverdacht sollte stets eine Operation erfolgen unabhängig vom Feinnadelbiopsie-Ergebnis

Mitte: Bei kalten Knoten sollte immer eine Feinnadelpunktion erfolgen: Ist das Ergebnis maligne oder verdächtig, ist eine Operation indiziert; bei benignem Ergebnis existieren Optionen für Follow-up, medikamentöse Therapie, Operation oder Thermoablation; Wiederholung der FNP bei fehlendem Ergebnis

1.4 Thermoablation von Schilddrüsenknoten

Die Thermoablation bezeichnet Verfahren, bei denen Gewebe durch Hitze zerstört wird. Seit den 1970er-Jahren werden verschiedene thermoablative Verfahren routinemäßig in der Klinik verwendet (84). In der Therapie von Leber, Lungen- und Nierentumoren hat sie sich bereits fest etabliert (85)(86)(87). An der Schilddrüse wurde ein thermoablatives Verfahren erstmals 2001 in Südkorea angewendet (88).

Zur Auswahl stehen hierbei die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA), die Laserablation (LA) und der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) (84) (Abbildung 3). Während der Thermoablation wird eine Mindesttemperatur von 60 °C angestrebt, da diese zu einer Proteindenaturierung und somit zu einem annähernd sofortigem irreversiblen Zelluntergang führt (89). In den Wochen und Monaten nach der Therapie wird das zerstörte Gewebe von Effektor-Zellen des Immunsystems wie neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten abgebaut (90).

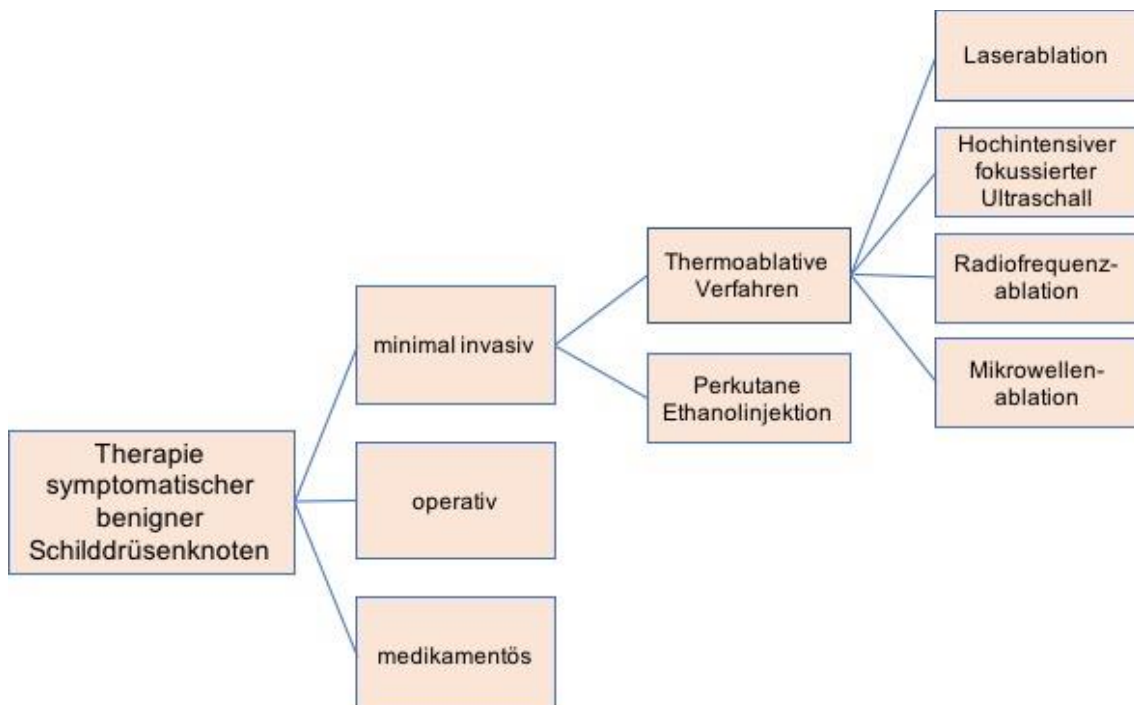


Abbildung 3: Übersicht der Behandlungsmöglichkeiten symptomatischer benigner Schilddrüsenknoten; angelehnt an [Meyer, Rening, Aberle]: „Nicht operative Therapie benigner nodulärer Schilddrüsenveränderungen“

Die Thermoablation von Schilddrüsenknoten hat in Deutschland zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie sollte jedoch nicht als konkurrierendes Prinzip zu den herkömmlichen Verfahren, wie der medikamentösen Behandlung, der Radiojodtherapie oder der Thyreoidektomie, sondern vielmehr als sinnvolle Ergänzung der vorhandenen Therapien angesehen werden (91). Prinzipiell kann sie für alle Arten von Schilddrüsenknoten verwendet werden. Einsatz findet sie in erster Linie bei Schilddrüsenknoten ohne Radiojodspeicherung, da diese durch eine Radiojodtherapie nicht behandelt werden können. Außerdem stellt sie eine gute Alternative bei vorliegenden Kontraindikationen oder bei Ablehnung von Operation und Radiojodtherapie dar. Sie kann auch erfolgreich bei autonomen Adenomen eingesetzt werden. Ebenfalls ist sie zur Vorbehandlung großer Strumae nutzbar, die so erst einer Operation oder Radiojodtherapie zugänglich gemacht werden. Es ist bisher kein limitierendes Minimal- oder Maximalvolumen für die Anwendung der Thermoablation beschrieben (92). Die Volumenreduktion nach Thermoablation von Schilddrüsenknoten beträgt in den ersten drei Monaten rund 55 % (93). Im Verlauf kann eine weitere Reduktion des Knotenvolumens auf über 80 % erwartet werden (94). Außerdem wird eine signifikante Verbesserung lokaler Symptome und des kosmetischen Befundes beschrieben (95).

Die Radiofrequenzablation ist die am besten untersuchte und gebräuchlichste Verfahrenstechnik der Thermoablation (96). Hierbei regt ein angelegter Wechselstrom mit einer Frequenz von 200 – 1200 kHz die Ionen des Gewebes an und erzeugt dadurch ein lokales Hitzefeld um die Elektrode. Es kommt zur Koagulationsnekrose, jedoch nur im Umkreis von wenigen Millimetern. Weiter entfernte Bereiche erhitzen sich langsam über Konduktion und werden später geschädigt (97).

Die monopolare Radiofrequenzablation wurde bereits zur Behandlung von Leber-, Nieren- und Lungentumoren, sowie Osteoidosteomen eingesetzt (59). Sie hat den Nachteil, dass eine Neutralelektrode an Rücken oder Beinen platziert werden muss und der über den Körper abgeleitete Strom zu Hautverbrennungen an der Kontaktstelle führen kann (99). Der Einsatz bei Schwangeren, stillenden Frauen oder Patienten mit Herzschrittmacher stellt demnach eine relative Kontraindikation dar (88). Die Durchführung einer

monopolaren RFA ist technisch anspruchsvoll, da der Knoten anhand der „moving-shot“-Technik ablatiert wird (100). Sie wurde erstmals 2002 von Beak et al. beschrieben. Der Schilddrüsenknoten wird dabei systematisch von kranial nach kaudal sowie von medial nach lateral in Freihandtechnik bearbeitet, wodurch eine sehr präzise Knotenablation erzielt werden kann (97)(100)(101).

Die bipolare Radiofrequenzablation ist ein jüngerer Verfahren, mit Publikation erster Studien im Jahr 2016. Sie hat den Vorteil, dass Anode und Kathode innerhalb der Sonden-Spitze liegen und somit keine Stromableitung über den Körper erfolgen muss. Dadurch treten seltener thermale Komplikationen auf und weniger Energie geht im umliegenden Gewebe verloren. Dieses bipolare System wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet, allerdings in Form der „multiple-ovelapping-shot“-Technik (MOST). Hierbei wird der Schilddrüsenknoten in mehrere Felder unterteilt und über gezielte Platzierung der Sonde in sphärischen Kreisen vom tiefsten Punkt hin zur Oberfläche überlappend ablatiert (Abbildung 4) (100). Diese Technik stellt eine Form der fixierten Ablationstechnik dar, die ursprünglich zur Therapie von Lebertumoren verwendet wurde. Bei dieser wird die Elektrode im Knotenzentrum fixiert und der Knoten mit mehreren Haken unter Ultraschallkontrolle markiert. Die Ablation erfolgt anschließend in der vorgegebenen Form. Für Schilddrüsenknoten wird dieses Verfahren nicht uneingeschränkt empfohlen, da es deren Form nicht entspricht und umliegende Strukturen verletzt werden könnten.

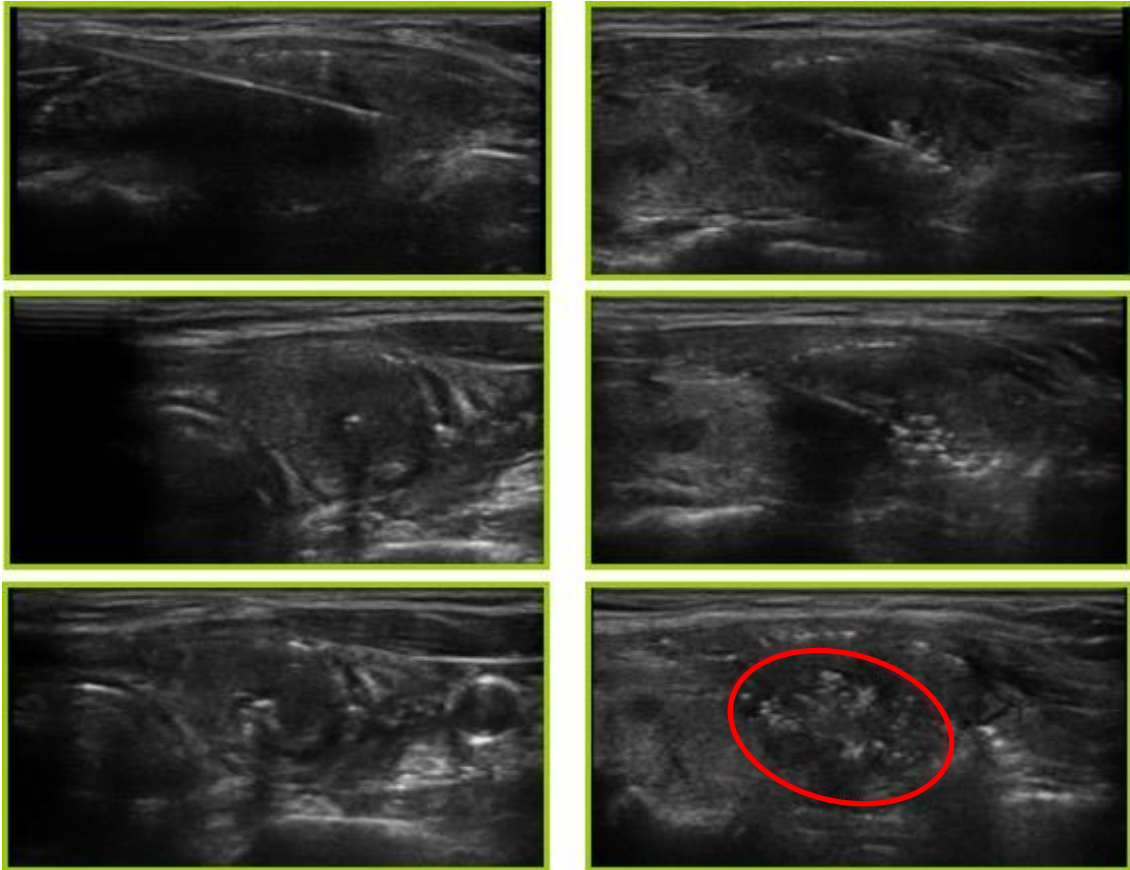


Abbildung 4: Ultraschallbilder einer RFA-Ablation mittels „multiple-overlapping-shot“-Technik (MOST); von [Prof. Dr. Dr. Korkusuz]

Die sonographische Bilderreihe zeigt die RFA eines Schilddrüsenknotens über gezielte Platzierung der Sonde am tiefsten Punkt und überlappende Ablation in sphärischen Kreisen hin zur Oberfläche mit sichtbar werdenden „Mikrobubbles“.

Seit der ersten beschriebenen Serie von Kim et al. 2006 haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die bipolare Radiofrequenzablation eine sichere und wirkungsvolle Therapie benigner Schilddrüsenknoten darstellt (102)(103). Sie eignet sich ebenfalls zur Rezidiv-Behandlung von Schilddrüsentumoren, vor allem im Falle einer Hochrisikokonstellation oder bei Ablehnung der Operation (104)(88). Bisher existiert keine Evidenz für die Therapie follikulärer oder primärer Schilddrüsenneoplasien (105).

Pro Milliliter Gewebe werden etwa 1,5 Minuten benötigt, so dass die Behandlung meist nicht mehr als 15 Minuten dauert. Die Sonden sind mit 300 – 500 € günstiger als die Sonden der MWA mit 1500 €. Die Mikrowellenablation scheint jedoch etwas effektiver, da sie durch höhere Hitzeeffekte in weniger Zeit eine größere Ablationszone generieren kann (106). Bei der Mikrowellenablation

werden über einen Generator Mikrowellen mit rund 900 MHz abgegeben, so dass Hitze durch die Stimulation von Wassermolekülen erzeugt wird. Dies führt zur Proteindenaturierung und irreversiblen Koagulationsnekrose (107).

Beschriebene Komplikationen der Radiofrequenzablation von Schilddrüsenknoten werden in milde und schwere Komplikationen unterteilt. Erstere beinhalten Schmerzen, Hautverbrennungen, Infektionen und Hämatome (11). Schwere Komplikationen sind z.B. Stimmveränderungen, Hyper- und Hypothyreose sowie Knotenruptur. Veränderungen der Stimme sind in der Regel vorübergehend und verschwinden innerhalb von drei Monaten (97)(108). Die Komplikationsrate ist jedoch insgesamt sehr gering mit etwa 3 %, wobei 1 % schwere Komplikationen aufweisen (88). Bisher sind keine lebensgefährlichen Komplikationen, wie Verletzungen der Trachea, Ösophagusruptur oder Herzinfarkte beschrieben (109).

Zystische Knoten sollten vorzugsweise mit Ethanolablation behandelt werden, da diese kostengünstiger ist und gleiche Ergebnisse in weniger Sitzungen erzielt als die Radiofrequenzablation (110). Gegenüber einer reinen Punktion des Zysteninhaltes kommt es zu einer signifikant größeren Volumenreduktion der Zyste und seltener zu Rezidiven (10). Unter sonographischer Kontrolle wird 95 – 99 Vol.-% Ethanol in die Zyste injiziert. Hierdurch wird eine Thrombosierung der kleinen Gefäße und eine Fibrosierung des Gewebes erzielt (111). Für solide Knoten wird dieses Verfahren aufgrund geringerer Effektivität und Zunahme von Komplikationen dagegen nicht mehr empfohlen (112).

Die Laserablation wird vor allem für die Ablation solider Knoten verwendet. Sie erzeugt Hitze über einen generierten Laserstrahl und bewirkt dadurch ebenfalls lokale Gewebefibrosen (111). Erzielte Volumenreduktionen liegen im Bereich von 40 – 80 % (113). Hinsichtlich eines direkten Effektivitätsvergleiches zwischen Laserablation und Radiofrequenzablation existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur (20)(114)(115). Zusammenfassend ist am ehesten von einer geringen Überlegenheit der RFA auszugehen (20).

Im Gegensatz zu den genannten thermoablativen Verfahren stellt der hochintensive fokussierte Ultraschall das einzige nicht-invasive Verfahren dar. Die von außen abgegebenen hochfrequenten Ultraschallwellen werden gebündelt und zu thermischer Energie umgewandelt, so dass im Schilddrüsenknoten eine Gewebenekrose erzielt wird. Bisher existieren zu diesem Verfahren weniger Studien und geringere Fallzahlen, als zu den zuvor beschriebenen -. Neben der fehlenden Invasivität ist ein technisiertes Einhalten von Sicherheitsabständen zu vulnerablen Strukturen wie der Carotisarterie und Trachea von Vorteil. Es wird jedoch durch die nahe liegende Knotenkapsel und Irritation des Plexus brachialis ein stärkeres Schmerzempfinden beschrieben. Bei vergleichbar guten Ergebnissen gelten die eingeschränkte Anwendbarkeit und stärkere Schmerzempfindung bisher als Nachteile der Therapie (24)(29). Die lange Therapiedauer konnte bereits durch den Einsatz neuer Beamation Geräte deutlich reduziert werden (26). Insgesamt hat der weiterentwickelte HIFU zukünftig durchaus Potenzial das Verfahren der Wahl für kleine Schilddrüsenknoten zu werden (29).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Querschnittstudie mit 77 Patienten durchgeführt, die im Zeitraum von Dezember 2014 bis August 2017 in der Klinik für Nuklearmedizin Frankfurt therapiert wurden und nach drei Monaten eine Nachuntersuchung erhielten. Während des dreijährigen Zeitraumes wurden im Zentrum 79 hyperfunktionelle und 170 hypofunktionelle Knoten mit RFA therapiert. Das „Loss to follow-up“ der behandelten Probanden nach drei Monaten betrug rund fünfundvierzig Prozent. Nach positivem Votum der Ethikkommission zur retrospektiven Datenauswertung wurden 40 hyperfunktionelle Knoten in die Studie eingeschlossen. Zur besseren Vergleichbarkeit und zur Erzielung eines repräsentativen Outcomes wurden den 40 behandelten hyperfunktionellen Schilddrüsenknoten eine identische Anzahl hypofunktioneller Knoten zugeordnet.

2.2 Probandenkollektiv

77 Patienten (20 männlich, 57 weiblich, mittleres Alter 54 ± 11 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. 40 Patienten mit 40 hypofunktionellen Knoten wurden 37 Patienten mit 40 hyperfunktionellen Knoten gegenübergestellt, wobei von der letzteren Gruppe zwei Patienten mehr als einen Knoten aufwiesen. Es wurde überprüft, ob die zwei Kohorten in Alter, Geschlecht, Knoten- und Schilddrüsenvolumen statistisch vergleichbar waren (Abbildungen 8 – 10). Im Mann-Whitney-U-Test lag somit kein signifikanter Unterschied der Ausgangsparameter vor ($p > 0,05$). Einschlusskriterien für die Durchführung der RFA waren bestehende Symptome wie Schluckprobleme, Fremdkörpergefühl im Hals, Heiserkeit, Ablehnung oder Kontraindikationen für die Durchführung einer OP oder Radiojodtherapie sowie kosmetisch empfundene Störungen. Ausschlusskriterien waren exzessives Schilddrüsenvolumen mit retrosternalem Wachstum, fehlende Symptome, histologisch gesicherte Malignität, auffällige Anreicherung kalter Knoten in der Szintigraphie,

abnormale Calcitonin-Werte sowie eine möglicherweise kritische Position der Schilddrüse neben Gefäßen, Trachea, Ösophagus oder Nerven.

2.3 Geräte

Für die bipolare Radiofrequenzablation wurde ein Generator (Power System, Olympus, Hamburg, Germany) arbeitend im Frequenzbereich von 470 ± 10 kHz und einer maximalen Leistung von 250 Watt verwendet. Dieser erzeugt Strom für eine wassergekühlte 15-spulige Elektrode mit einer Spitzenlänge von 20 – 40 mm oder für eine ungekühlte 18-spulige Elektrode mit einer Spitzenlänge von 9 – 15 mm (CelonProSurge, Olympus, Hamburg Germany). Die verabreichte Energie wird hierbei über einen integrierten „Widerstandskontrollierten automatischen Energiealgorithmus“ (RCAP) gesteuert. Dadurch werden ein stabiles Energieniveau und eine minimale Behandlungszeit ermöglicht.

2.4 Prä-ablative Untersuchungen

Vor jeder Ablation (im Folgenden als Zeitpunkt T0 definiert) wurde bei jedem Probanden eine Ultraschalluntersuchung, Laboruntersuchungen sowie eine ^{99m}Tc -Szintigraphie durchgeführt.

Die Ultraschalldiagnostik ergab Auskunft über Größe, Zahl, Aufbau und Volumen der Schilddrüsenknoten. Bezüglich der Knotenzusammensetzung erfolgte eine Aufteilung in drei Gruppen. Der Anteil soliden Gewebes innerhalb des Knotens wurde auf unter 20 % für zystische bzw. auf über 80 % für solide Knoten festgelegt. Prozentuale Zwischenstufen wurden als komplex klassifiziert.

Die Laboruntersuchung umfasste einen vollständigen Schilddrüsenhormonstatus (T_3 , T_4 , TSH, TG, TRAK, TG-AK, TPO-AK), Blutbild und Gerinnungsdiagnostik. Zusätzlich wurde der Calcitonin-Spiegel als Hinweis auf das Vorliegen eines medullären Karzinoms bestimmt.

Alle Patienten erhielten eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat. Die Bildaufnahme erfolgte mit einer Gamma-Kamera (mit LETH Collimator Mediso

Nucline TH/22) 20 min nach Injektion des 75 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetates.

Die Kohorte mit hypofunktionellen Knoten erhielt zusätzlich eine ^{99m}Tc -MIBI-Untersuchung und eine Feinnadelaspiration zum Ausschluss einer Malignität des Knotens. Die Bilder wurden 10 min und 60 min nach Injektion von 500 MBq ^{99m}Tc -MIBI (Rotop Pharmaka AG, Dresden, Germany) abgelichtet. Abbildung 5 stellt exemplarisch Szintigraphie-Befunde von Schilddrüsen mit erhöhter Aufnahme bei hyperfunktionellen Knoten, verminderter bei hypofunktionellen sowie indifferenter Technetium-Aufnahme gegenüber (116).

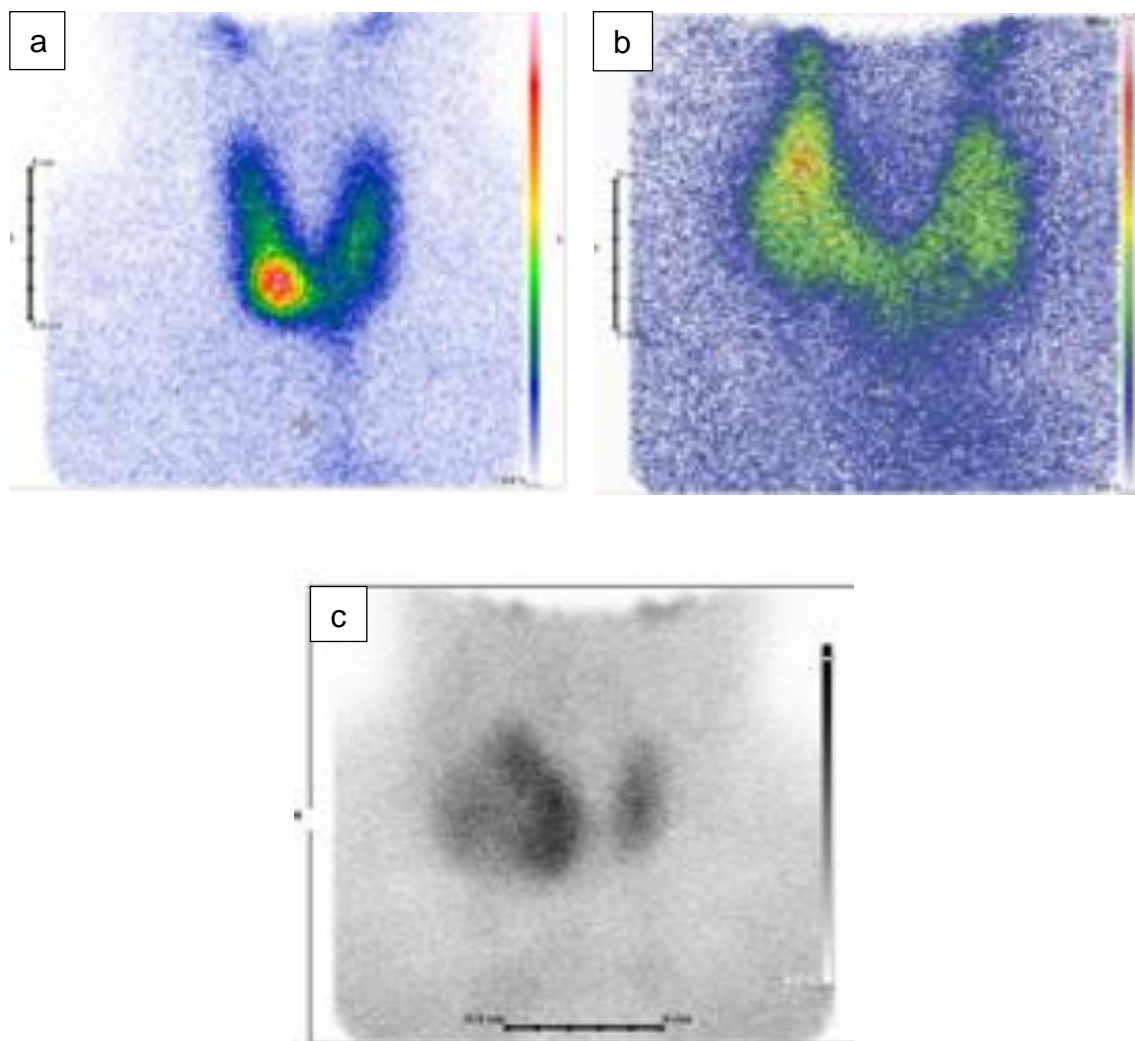


Abbildung 5: Schilddrüsenszintigraphie [aus dzta.de]

*^{99m}Tc -Pertechnetat: a) Hyperfunktioneller heißer Knoten b) Indifferenter Knoten
c) ^{99m}Tc -MIBI: hypofunktioneller kalter Knoten*

2.5 Verfahren

Vor dem Eingriff wurde zunächst die Knotenposition auf der Haut markiert und aseptische Bedingungen hergestellt. Für eine optimale Ablationsposition wurde der Patient auf dem Rücken mit überstrecktem Nacken gelagert. Unter sonographischer Kontrolle wurde das Lokalanästhetikum Mepivacainhydrochlorid 1 % (AstraZeneca, Wedel, Germany) gespritzt, um Schmerzen während der Hautinzision und Elektrodenplatzierung zu reduzieren. Im Falle eines komplexen zystischen Knotens wurde die Anästhesienadel gleichzeitig zur Drainage der Flüssigkeit verwendet. Dies sollte das prä-ablative Volumen reduzieren und mögliche Hitzeverlusteffekte zystischer Knoten verhindern. Nach erreichter Lokalanästhesie wurde eine 2 mm große Hautinzision durchgeführt. Um eine optimale Sichtkontrolle der RFA-Elektrode und einen maximalen Sicherheitsabstand zu verletzlichen Strukturen wie Jugularvene, Carotisarterie oder Vagusnerv herzustellen, wurde ein transisthmischer Zugang gewählt. War dies nicht möglich, konnte auch ein kraniokaudaler Zugang verwendet werden. Nach der Positionierung der Elektroden-Spitze im Zielgebiet wurde die Ablation mit 10 W gestartet und in Schritten von 5 – 10 Watt angepasst. Die gesamte Ablation wurde unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, um aufkommende hyper-echogene Mikroblasen, als Indikator für verdampfendes Gewebe visualisieren zu können. Beginnend am tiefsten Knotenpunkt wurde die Elektrode wiederholt repositioniert und so in multipler überlappender Schusstechnik (MOST) therapiert, bis die Ablationsprozedur vollständig oder der Sicherheitsabstand erreicht war (Abbildung 4). Im Falle mehrerer vorliegender Knoten wurden diese in der gleichen Sitzung behandelt. Während der Therapie wurde die regelrechte Funktion des Nervus laryngeus recurrens über sprachliche Konversation mit dem Patienten kontrolliert.

Im Anschluss wurden die übertragene Gesamtenergiemenge [kJ], die Leistung [W], die Anzahl benötigter Schüsse sowie die Behandlungszeit [s] dokumentiert. In einer Ultraschallkontrolle und laborchemischen Untersuchung nach 24 h (im Folgenden definiert als Zeitpunkt T1) wurde das Ergebnis überprüft.

Die Effektivität der Therapie konnte somit anhand der Veränderung $[\Delta]$ des Sonographie-Befundes und des Thyreoglobulin-Wertes gemessen werden.

2.6 Ultraschall

Die prä-ablativen Untersuchungen (T0) sowie post-ablativen und 3-monatigen Nachevaluierungen (im Folgenden als T1 und T2 definiert) wurden mit dem Ultraschall-System SonixTouch (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC, Canada) durchgeführt.

Zum Vergleich der prä- und post-ablativen Ultraschallbefunde wurden Echogenität, Fluss und Elastizität in „Scores“ unterteilt. Die 3-Punkte-Skala (1= hypo-echogen, 2= iso-echogen, 3= hyper-echogen) kategorisierte die Echogenität. Der Blutfluss (Farbdoppler) wurde von den 3 Punkten (1= keine Perfusion, 2= leichte Perfusion nur perinodulär, 3= deutliche Perfusion intra- und perinodulär) dargestellt. Die Elastizität wies eine 4-Punkte-Skala auf (1= weich, 2= mehr weich als fest, 3= mehr fest als weich, 4= fest). Das Volumen der Schilddrüse [in ml] wurde mit der vereinfachten Ellipsoidformel $V = \text{Tiefe [cm]} \times \text{Breite [cm]} \times \text{Länge [cm]} \times 0,5$ für jeden Lappen einzeln errechnet.

2.7 Labor

Ein kompletter Schilddrüsenfunktionsstatus inklusive T₃, T₄, TSH und TG wurde evaluiert. Außerdem wurden TPO-AK, TG-AK und TRAK bestimmt. Alle Labortestungen erfolgten mit herkömmlichen Immunradiometric Assay (IRMA) und Radioimmunoassay (RIA). Referenzwerte waren: T₃: 1,0 – 3,3 nmol/l; T₄: 55 – 170 nmol/l; TSH 0,3 – 4,0 mE/l; TG: 2 – 70 ng/ml; TPO-AK: < 50 IU/ml; TG-AK: < 50 IU/ml; TRAK: < 1,5 IU/l. Nach 24 h und im 3-Monate-Follow-up wurde die Labordiagnostik wiederholt.

2.8 Schmerz-Skala

Während der Ablation wurde der Schmerz auf einer 10-Punkte-Skala gemessen, die von 0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz reichte. Aufgetretene Komplikationen wurden dokumentiert.

2.9 Statistische Analyse

Alle Daten wurden im Datenverarbeitungsprogramm Excel von Microsoft Office gesammelt und mit dem Statistikprogramm Past 3.16 analysiert (Hammer, Harper, D.A.T., Ryan P.D. 2001). Bei vergleichbarer Ausgangsbasis wurden die untersuchten Gruppen stets zuerst mit einem Histogramm und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet.

Bei normalverteilten Gruppen erfolgte der Gruppenvergleich mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. mit dem gepaarten t-Test bei abhängigen Stichproben. Bei fehlender Normalverteilung oder von vornherein bestehendem Ordinal-Skalenniveau wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Daten und der Wilcoxon-Paarvergleichstest für abhängige Stichproben verwendet.

Die Korrelationsanalysen erfolgten mit graphischer Vortestung und bei dargestelltem linearem Zusammenhang mit der Pearson- (normalverteilt) bzw. Spearman- (nicht normalverteilt) Korrelation. Ab dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,5$ wurde von einem mittleren linearen, ab $r = 0,8$ von einem starken Zusammenhang ausgegangen. Zusätzlich wurde mit t- bzw. Mann-Whitney-U-Test eine Subgruppenanalyse auf Signifikanz durchgeführt.

Die Laborwerte wurden im Gruppenvergleich ebenfalls mit dem unabhängigen t-Test analysiert. Innerhalb der Gruppen wurde ein Messwiederholungsdesign (ANOVA) und bei gefundener Signifikanz eine Bonferroni post-hoc Testanalyse durchgeführt. Für nicht normalverteilte Laboruntergruppen erfolgte analog der Friedman-Test für abhängige Parameter. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Ab $p < 0,01$ wurde von starker Signifikanz gesprochen (eine Übersicht statistischer Testverfahren gibt Tabelle 4 im Anhang).

3. Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Ausgangsgruppen

Die Gruppe heißer Knoten beinhaltete 40 Knoten bei 37 Patienten (8 Männer, 29 Frauen) im mittleren Alter von $54,05 \pm 11,29$ Jahre. Das mittlere Knotenvolumen zum Ausgangszeitpunkt T0 betrug $16,81 \pm 17,75$ ml. Im Mittel lag ein vergrößertes Schilddrüsenvolumen mit $36,46 \pm 25,12$ ml vor. Die Morphologie der hyperfunktionellen Knoten teilte sich zu 45 % in solide, 12,5 % zystische, 30 % komplexe und 12 % unbekannte Morphologie auf (Abbildung 6).

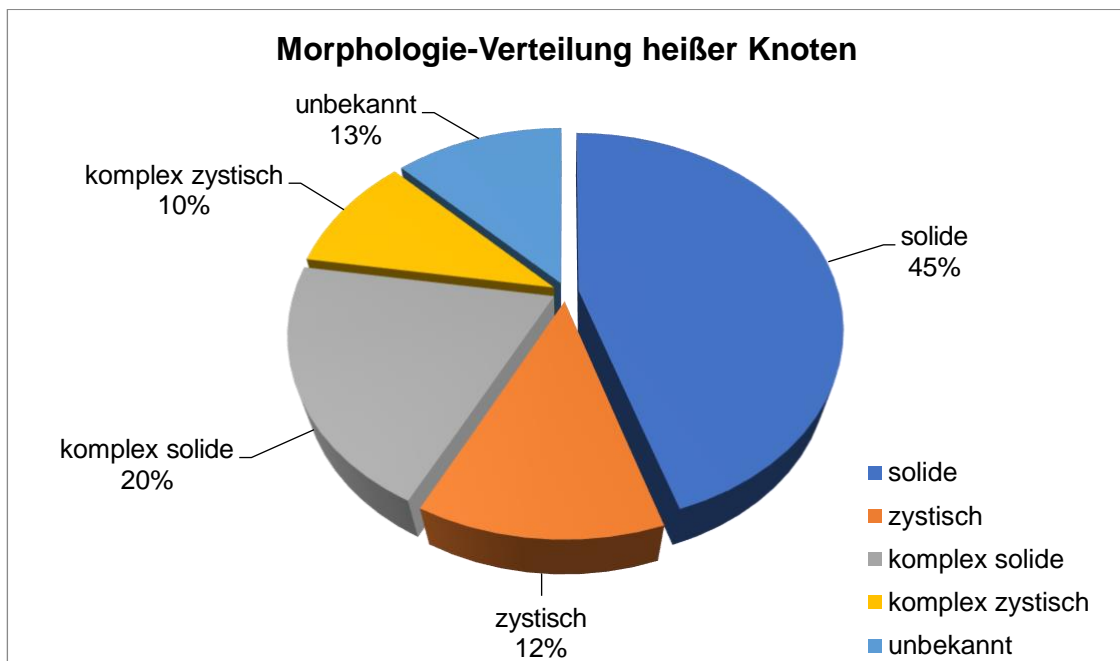


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung heißer Knotenmorphologie in solide, zystisch und komplex: Etwa 1/2 der heißen Knoten war solide, 1/3 komplex und 1/8 zystisch

Die Kohorte kalter Knoten bestand aus 40 Patienten mit 40 Knoten (12 Männer, 28 Frauen) im mittleren Alter von $54,6 \pm 10,74$ Jahren. Ihr Knotenvolumen lag bei $17,0 \pm 14,34$ ml. Das Schilddrüsenvolumen betrug $48,78 \pm 31,55$ ml. Die Knotenzusammensetzung war zu 35 % solide, 20 % zystisch und 45 % komplex (Abbildung 7).

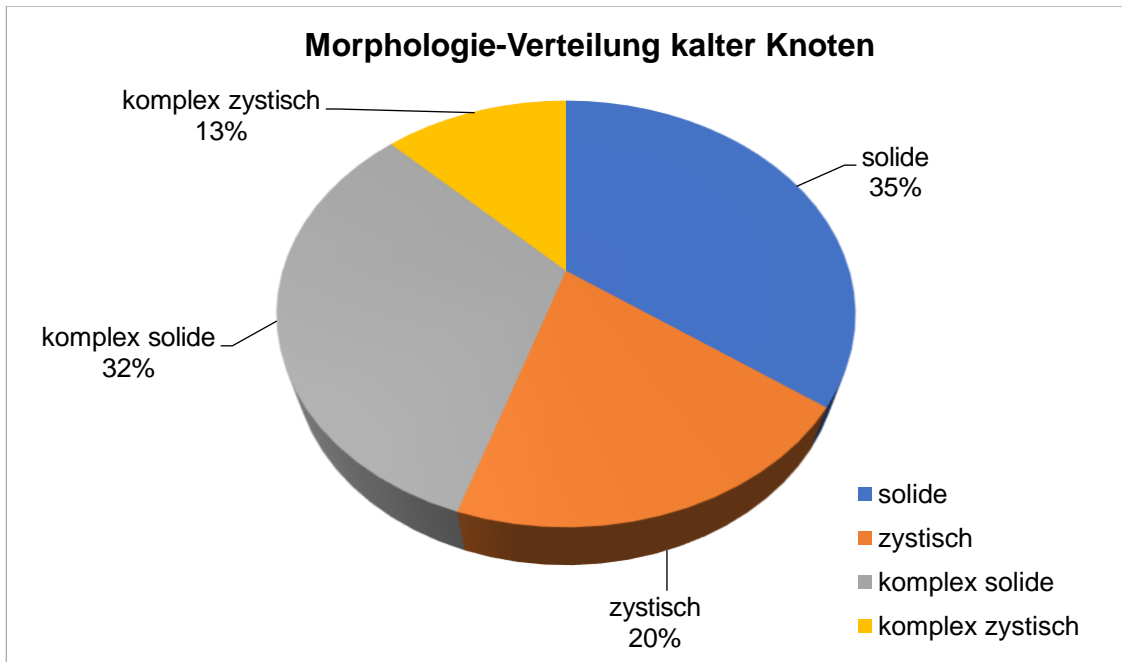


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung kalter Knotenmorphologie in solide zystisch und komplex: Etwa 1/3 der kalten Knoten war solide, 1/4 zystisch und etwa die 1/2 komplex

Beide Gruppen waren somit hinsichtlich Alter, Geschlecht, Knotenvolumen und Schilddrüsenvolumen zum Ausgangszeitpunkt T0 d.h. vor Ablation statistisch vergleichbar ($p > 0,05$) (Abbildungen 8 – 10).

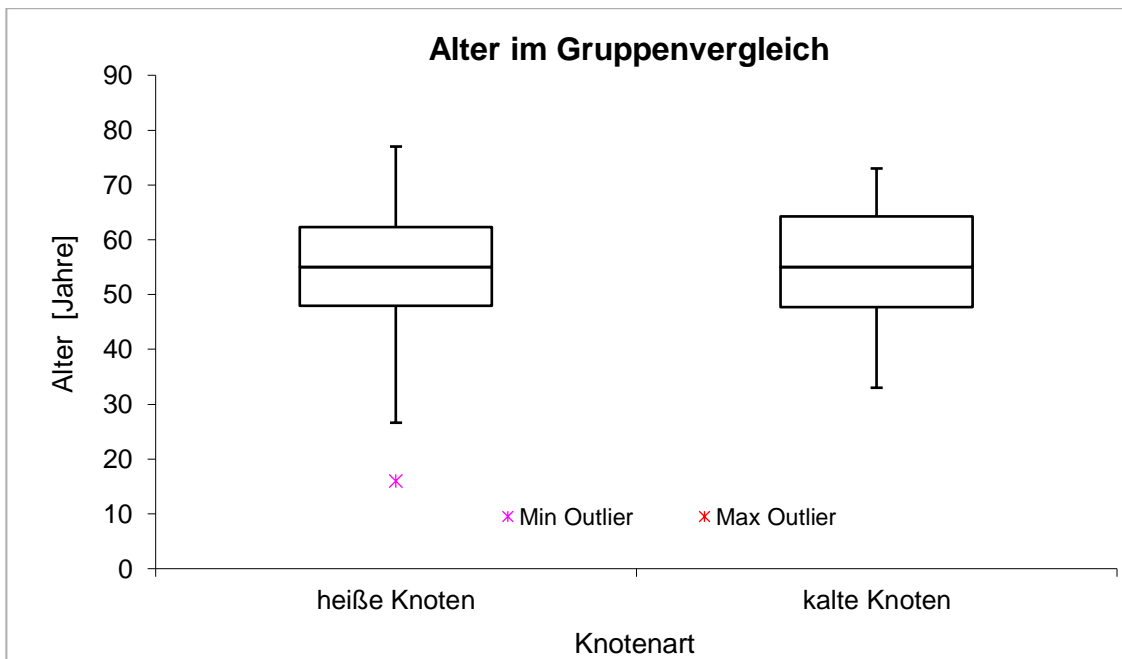


Abbildung 8: Altersvergleich der heißen und kalten Knotengruppe: Im Mittel betrug das Alter beider Gruppen 54 Jahre ($p > 0,05$)

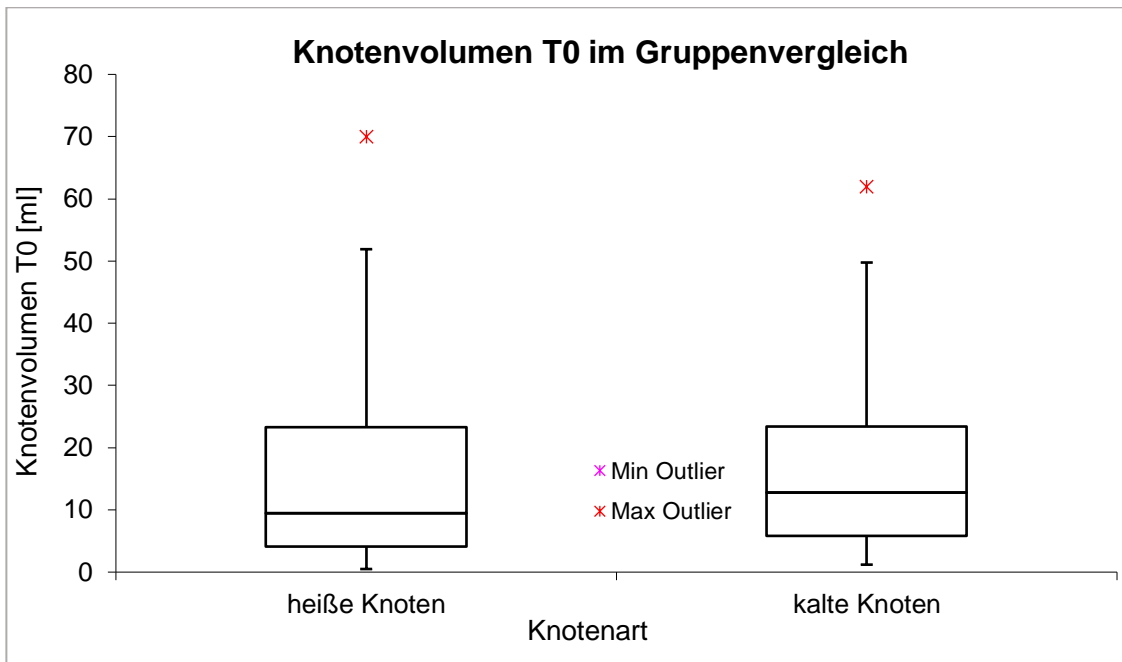


Abbildung 9: Knotenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 zwischen heißen und kalten Knoten: Im Mittel betrug das Knotenvolumen beider Gruppen ca. 17 ml ($p > 0,05$)

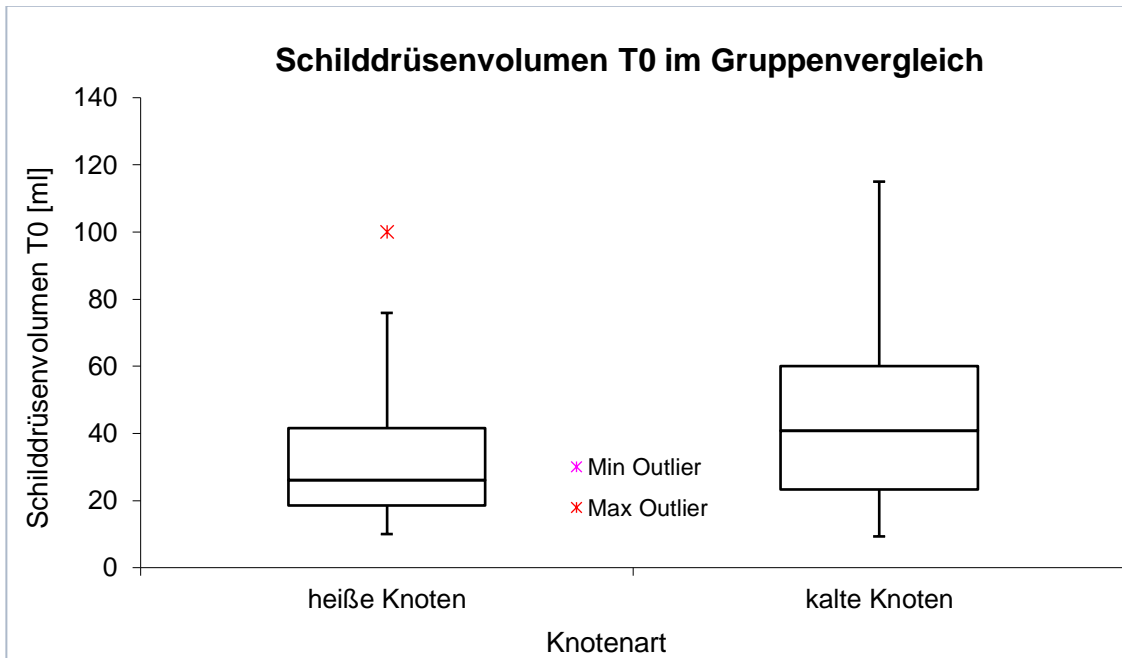


Abbildung 10: Schilddrüsenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 zwischen heißen und kalten Knoten: Das Schilddrüsenvolumen der heißen Knoten war mit \bar{x} 34 ml etwas kleiner als das der kalten Knotengruppe mit 48 ml jedoch ohne Signifikanz ($p > 0,05$)

3.2 Volumenreduktion

Die bipolare Radiofrequenzablation erzielte nach drei Monaten eine absolute Volumenreduktion der heißen Schilddrüsenknoten von $8,92 \pm 10,34$ ml. Die relative Knotenvolumenreduktion betrug $51,57 \pm 21,77$ %.

In der Kohorte kalter Knoten betrug die absolute Volumenreduktion $8,80 \pm 8,31$ ml und die relative $54,91 \pm 18,97$ % nach drei Monaten.

Die Volumenreduktion beider Knotenarten war nach drei Monaten stark signifikant ($p < 0,005$). Im direkten Vergleich heißer und kalter Knoten ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Abbildung 11).

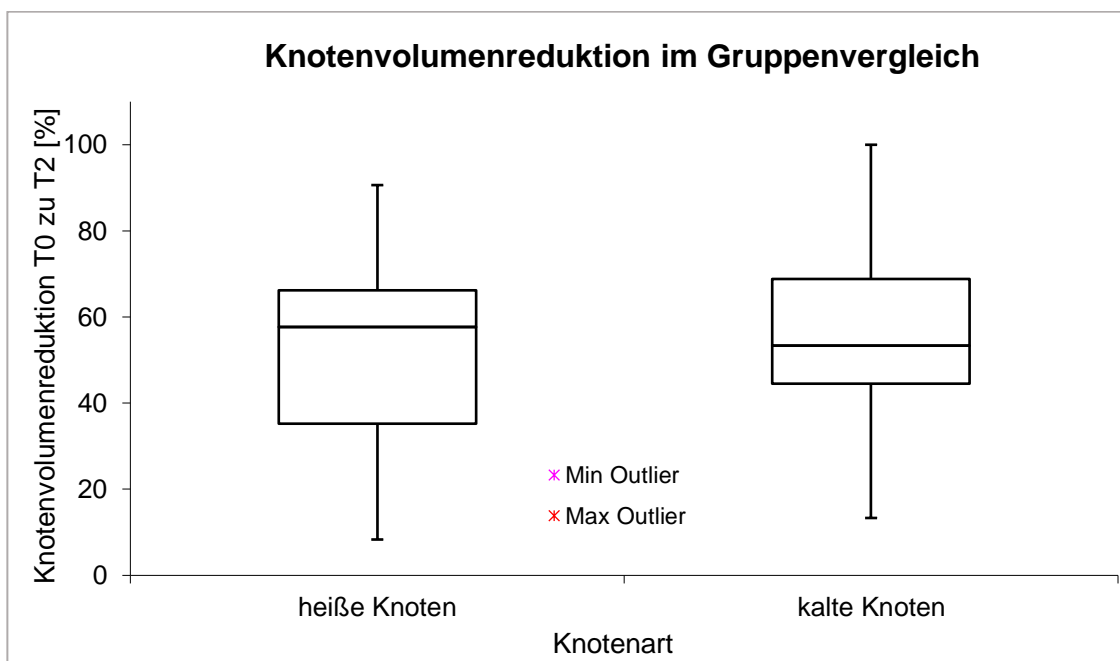


Abbildung 11: Relative Knotenvolumenreduktion [%] heißer und kalter Knoten von Zeitpunkt T0 zu 3 Monate-Follow-up (T2) durch bipolare RFA: Die Knotenvolumenreduktion beider Einzelgruppen war mit 51,57 bzw. 54,91 % stark signifikant ($p < 0,005$), zwischen den Knotenarten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$)

Die absolute Volumenreduktion der gesamten Schilddrüse nach drei Monaten betrug in der Gruppe heißer Knoten $11,49 \pm 12,53$ ml (relativ $29,52 \pm 17,11$ %) und war mit $p < 0,05$ statistisch signifikant.

In der Kohorte kalter Knoten lag die absolute Schilddrüsenvolumenreduktion nach drei Monaten bei $13,29 \pm 18,24$ ml und war mit $p < 0,05$ ebenfalls signifikant. Relativ betrug sie $27,84 \pm 15,58$ %. Zwischen heißen und kalten Knoten bestand jedoch nach drei Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied in der absoluten und relativen Volumenreduktion der gesamten Schilddrüse ($p > 0,5$) (Abbildung 12).

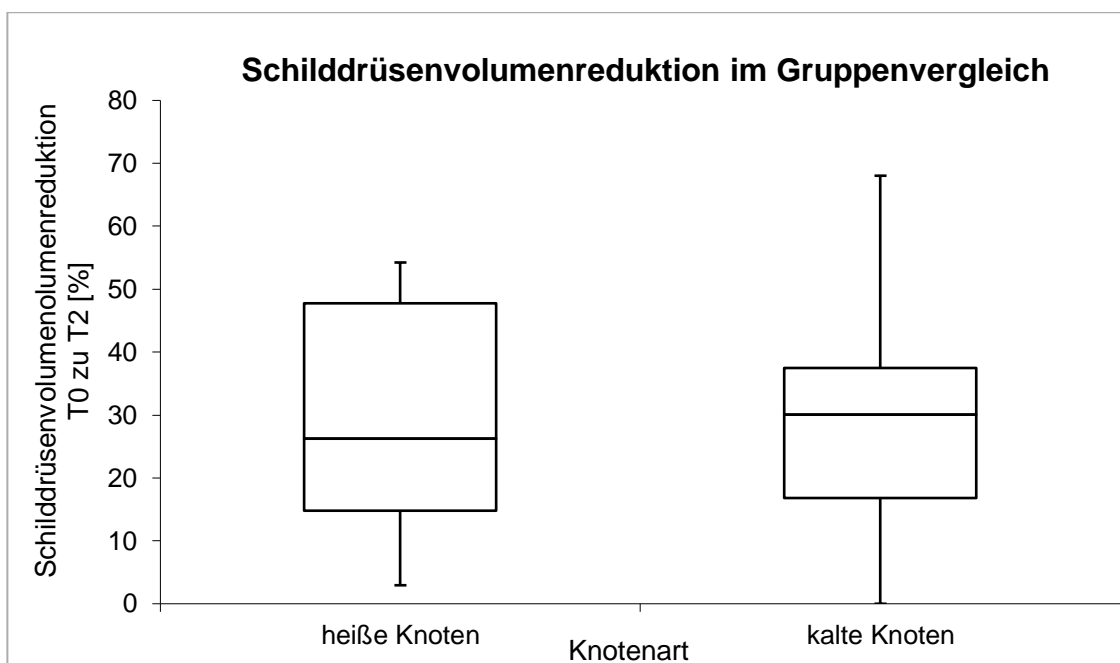


Abbildung 12: Prozentuale Volumenreduktion der Schilddrüse durch bipolare RFA nach 3 Monaten in heißer und kalter Knotengruppe: Die Volumenreduktion lag bei jeweils im Mittel signifikanten 28 %, jedoch ohne Signifikanz im Gruppenvergleich ($p > 0,05$)

Im vorhandenen Datensatz erfolgte die Nachuntersuchung lediglich von 12,5 % der heißen bzw. 35 % der kalten Knotengruppe nach sechs Monaten. Trotz der fehlenden signifikanten Anzahl sollen diese Ergebnisse nicht unerwähnt bleiben. Es kam im Mittel zu progredienten Ablationseffekten beider Knotenarten um weitere 10 – 15 % nach sechs Monaten. Die Volumenreduktion der betrachteten Knoten lag damit bei insgesamt ~ 70 %.

Bezüglich des Schilddrüsenvolumens erfolgte die Nachuntersuchung von 35 bzw. 37 % der Patienten. Das Schilddrüsenvolumen reduzierte sich ebenfalls auf im Mittel weitere 17 % in beiden Gruppen nach sechs Monaten. Insgesamt nahm es somit um ~ 46 % ab.

Tabelle 2 zeigt die Zusammenfassung der Daten und Ergebnisse dieser Studie, unter anderem Gruppenaufbau, Volumenreduktion, Ablationsparameter, Schmerz-, Ultraschall-Kategorien und Knotenmorphologie.

Tabelle 2: Datenübersicht

Knotenart	heiß	kalt
Gruppenaufbau		
Patienten	37	40
Knotenzahl	40	40
Alter [Jahre]	54,05 ± 11,29	54,60 ± 10,74
Geschlecht		
[männlich]	8	12
[weiblich]	29	28
Knoten		
Volumen T0 [ml]	16,81 ± 17,75	17,00 ± 14,34
Volumen T2 [ml]	7,89 ± 10,22	8,20 ± 8,16
Volumenreduktion		
absolut [ml]	8,92 ± 10,34	8,80 ± 8,31
prozentual [%]	51,57 ± 21,77	54,91 ± 18,97
Schilddrüse		
Volumen T0 [ml]	34,46 ± 25,12	48,78 ± 31,55
Volumen T2 [ml]	25,97 ± 18,19	34,75 ± 20,15
Volumenreduktion		
absolut [ml]	11,49 ± 12,53	13,29 ± 18,24
prozentual [%]	29,52 ± 17,11	27,84 ± 15,58

Ablationsparameter

Arbeitsleistung [J/s]	19,82 ± 14,01	24,57 ± 28,73
Schüsse	6,94 ± 4,21	5,91 ± 3,47
Energie [kJ]	12,91 ± 13,69	13,18 ± 14,02
Zeit [s]	613,63 ± 445,83	557,62 ± 370,47
Schmerzempfinden	2,5	2

Ultraschallkriterien

Doppler-Skala (1 – 3)	Von $\tilde{x} = 2$ auf 1 (Differenz = - 1)	Von $\tilde{x} = 1,5$ auf 1 (Differenz = - 0,5)
Echogenität-Skala (1 – 3)	Von $\tilde{x} = 2$ auf 2 (Differenz = 0)	Von $\tilde{x} = 2$ auf 2 (Differenz = 0)
Elastographie-Skala (1 – 4)	Von $\tilde{x} = 2$ auf 3 (Differenz = 1)	Von $\tilde{x} = 3$ auf 3 (Differenz = 0)

Knotenart [%]

solide	45	35
zystisch	12,5	20
komplex solide	20	32,5
komplex zystisch	10	12,5
unbekannt	12,5	

3.3 Ablationsparameter: Leistung, Energie, Zeit, Schuss-Anzahl

Die Radiofrequenzablation der heißen Knotengruppe erforderte eine mittlere Energie von $12,91 \pm 13,69$ kJ, abgegeben in $6,94 \pm 4,21$ Schüssen, in einer mittleren Gesamtzeit von $613,63 \pm 445,83$ s ($= 10,21 \pm 7,43$ min). Die benötigte Arbeitsleistung lag damit bei mittleren $19,82 \pm 14,01$ W.

Für die Radiofrequenzablation kalter Knoten waren im Mittel $13,18 \pm 14,02$ kJ notwendig, über eine Zeit von $557,62 \pm 370,47$ s ($9,29 \pm 6,17$ min) und einer Anzahl von $5,91 \pm 3,47$ Schüssen. Die Arbeitsleistung war mit $24,57 \pm 28,73$ Watt höher als in der Gruppe heißer Knoten. Jedoch war der Unterschied mit $p > 0,05$ statistisch nicht signifikant (Abbildung 13). Ebenso verhielt es sich mit den Unterschieden bei benötigter Energie [kJ], Zeit [s] und Schuss-Anzahl ($p > 0,05$).

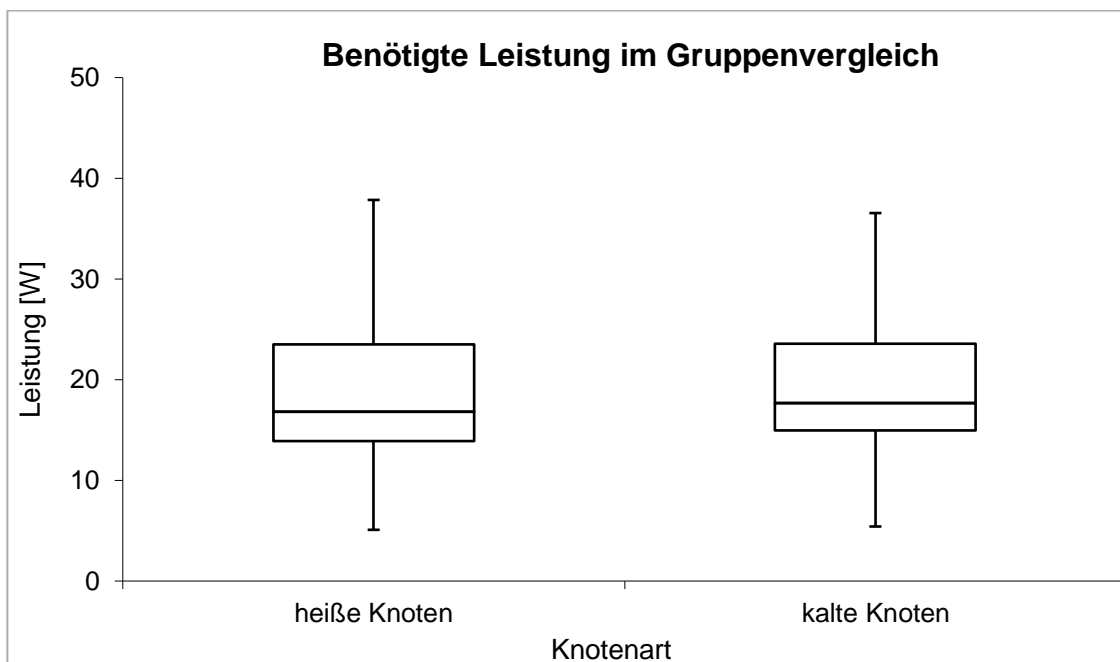


Abbildung 13: Verwendete Leistung [W] bei bipolarer RFA heißer und kalter Knoten: In der benötigten Leistung war mit im Mittel 19 W versus 24 W kein signifikanter Unterschied erkennbar ($p > 0,05$)

3.4 Komplikationen und Schmerz-Skala

Während der bipolaren Radiofrequenzablation heißer sowie kalter Schilddrüsenknoten traten keine schweren Komplikationen auf. Kein Patient der beiden Gruppen gab Schmerzen größer 6 auf der Schmerzskala an. Der Schmerzmedian der heißen Gruppe lag mit $\tilde{x} = 2,5$ höher als in der kalten Kohorte ($\tilde{x} = 2$). Dieser Zusammenhang war mit $p < 0,05$ statistisch signifikant (Abbildung 14).

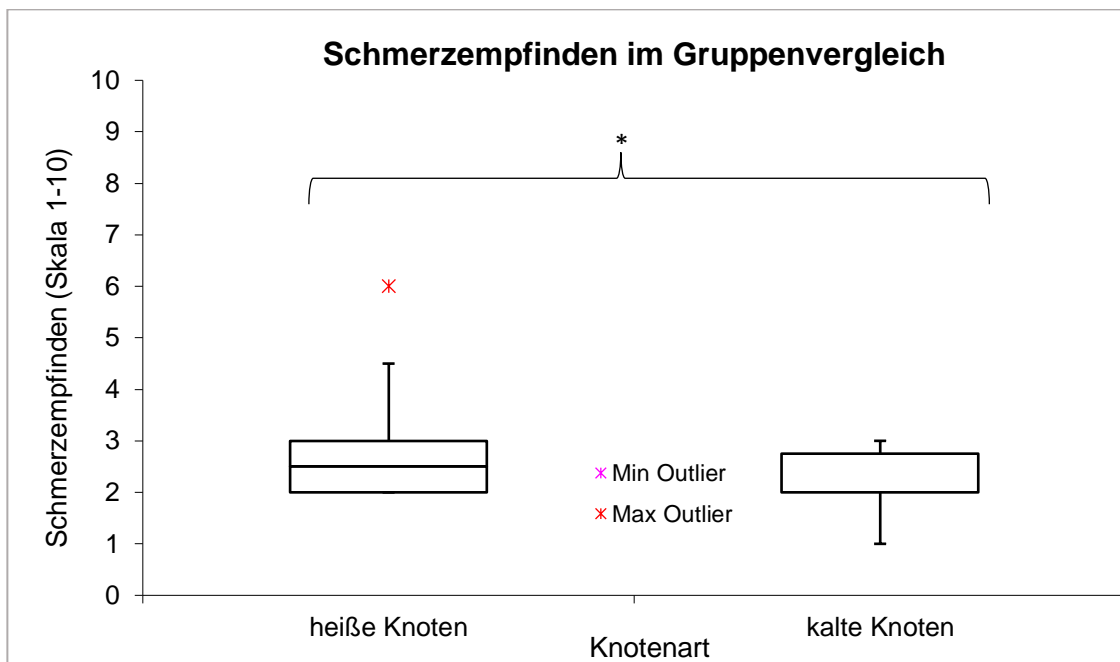


Abbildung 14: Schmerzepfinden zwischen heißen und kalten Knoten: Es wurden signifikant mehr Schmerzen in der heißen Knotengruppe empfunden (* $p < 0,05$)

Bei näherer Betrachtung fiel jedoch auf, dass tendenziell ein stärkeres Schmerzepfinden bei den Patienten auftrat, die mit einer ungekühlten Sonde ablatiert wurden. In der heißen Knotengruppe lag der Schmerzmedian der ungekühlten bipolaren RFA bei $\tilde{x} = 3$, der der gekühlten bei $\tilde{x} = 2$. Das Signifikanzniveau war mit $p = 0,08$ knapp nicht signifikant. Insgesamt wurden nur einzelne Patienten mit der ungekühlten Sonde behandelt. 80 % der heißen und 93 % der kalten Knoten erhielten eine gekühlte Radiofrequenzablation. In der heißen Knotengruppe hatte es dennoch den Effekt, dass das oben genannte signifikante größere Schmerzepfinden heißer Knoten angeglichen

wurde ($p = 0,18$) und somit wahrscheinlich auf die ungekühlte Sonde zurückgeführt werden kann.

3.5 Ultraschall-Kategorien

Der Blutfluss der Schilddrüsenknoten wurde in 1 = keine Perfusion, 2 = leichte Perfusion perinodulär und 3 = deutliche Perfusion peri- und intranodulär unterteilt. Er zeigte in der Gruppe heißer Knoten eine Abnahme von prä-ablativ $\bar{x} = 2$ auf post-ablativ $\bar{x} = 1$ und war statistisch stark signifikant ($p < 0,005$). In der Kohorte kalter Knoten war ebenfalls eine statistisch stark signifikante Abnahme des Blutflusses von $\bar{x} = 1,5$ vor Ablation auf $\bar{x} = 1$ nach der Ablation darstellbar ($p < 0,0005$). Zwischen den beiden Knotenarten gab es dagegen keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) (Abbildung 15).

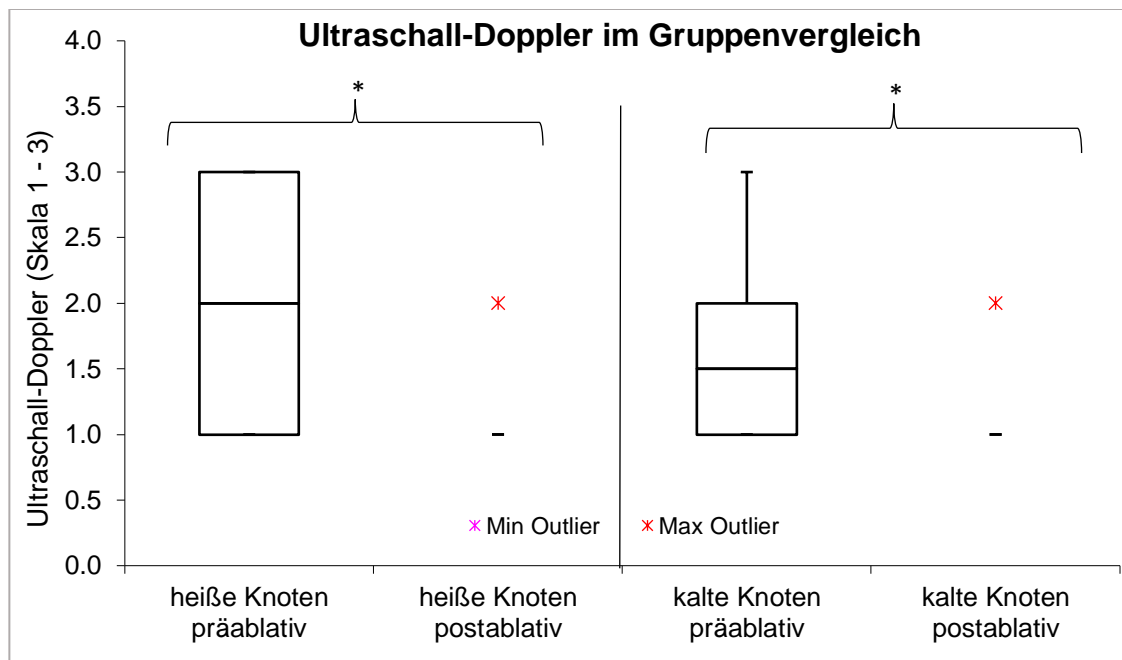


Abbildung 15: Ultraschall-Doppler: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA: Bei beiden Knotenarten wurde eine signifikante Abnahme des Blutflusses erzielt ($*p < 0,005$), im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied

Die Echogenität, eingeteilt in die Kategorien 1 = hypo-, 2 = iso- und 3 = hyper-echogen, lag in der Gruppe heißer und kalter Knoten prä- sowie post-ablativ bei $\bar{x} = 2$. Es war somit weder innerhalb, noch zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Echogenität durch die bipolare Radiofrequenzablation erkennbar ($p > 0,05$) (Abbildung 16). Es gab jedoch Hinweise auf eine Abnahme der Echogenität durch die RFA in heißen und kalten Knoten.

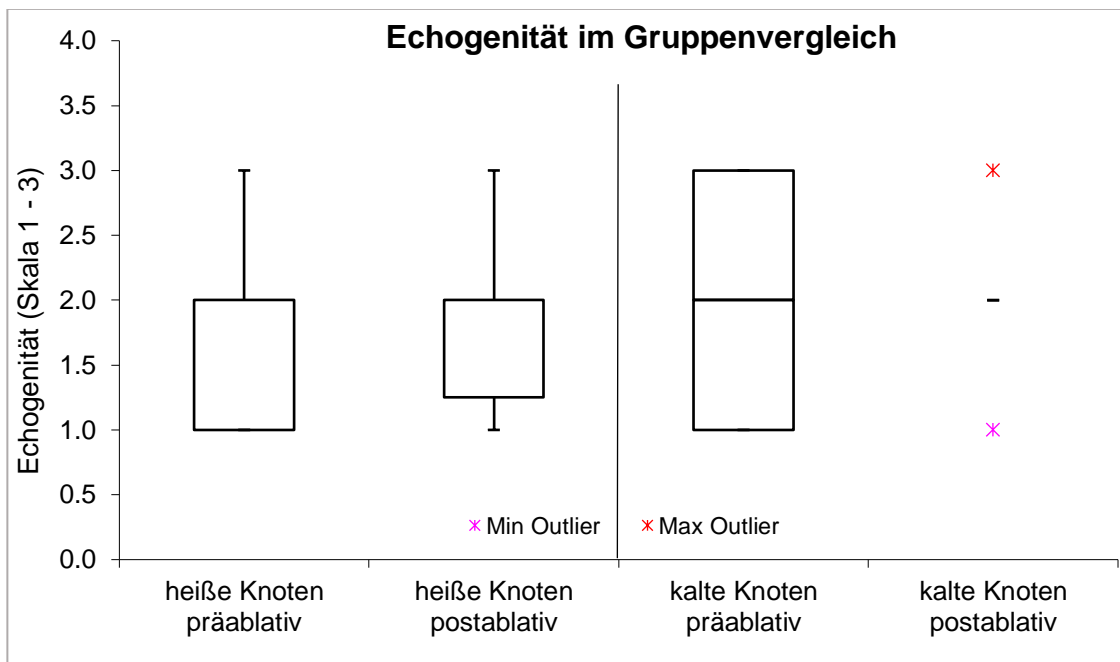


Abbildung 16: Ultraschall-Echogenität: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA: Bei beiden Knotenarten wurde keine signifikante Veränderung der Echogenität durch die RFA erzielt, im Gruppenvergleich ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$)

Die Elastizität der Knoten wurde in 1 = weich, 2 = mehr weich als fest, 3 = mehr fest als weich und 4 = fest aufgeteilt. In beiden Knotengruppen war eine statistisch stark signifikante Zunahme der Scoring-Werte und somit eine signifikante Abnahme der Elastizität erkennbar ($p < 0,005$). Nach der Ablation lagen beide Knotengruppen bei $\bar{x} = 3$ und waren somit fester als zuvor. Zwischen beiden Kohorten gab es Anhalt für eine stärkere Zunahme der Härte kalter Knoten, dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,09$) (Abbildung 17).

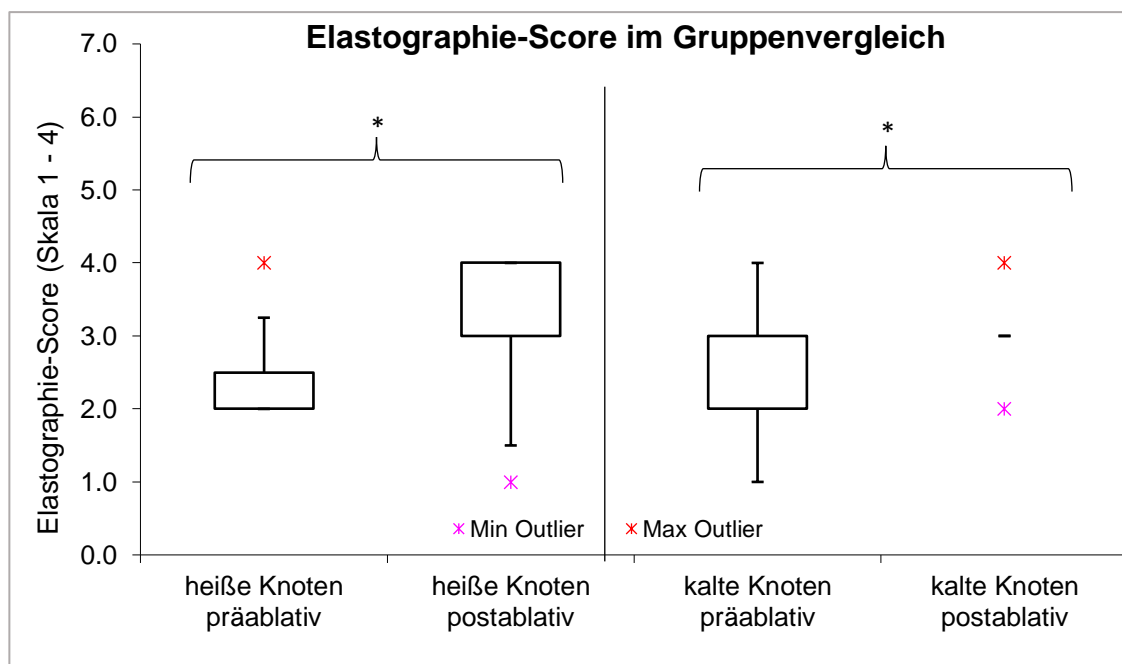


Abbildung 17: Ultraschall-Elastographie: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA: Bei beiden Knotenarten wurde eine signifikante Abnahme der Elastizität erzielt bzw. eine Zunahme der Scoring-Werte ($*p < 0,005$); im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied

3.6 Laborwerte

3.6.1 Schilddrüsenhormone

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der statistischen Analyse der relevanten Hormone T₃, T₄, TSH und des Proteins TG im Studienverlauf (T0, T1, T2) und Gruppenvergleich dargestellt werden.

Der Mittelwert von Trijodthyronin (T₃) innerhalb der Gruppe heißer Knoten betrug prä-ablativ $1,99 \pm 0,48$ nmol/l. In der Gruppe kalter Knoten war T₃ mit $1,85 \pm 0,38$ nmol/l signifikant niedriger als in der Gegengruppe ($p < 0,05$). Post-ablativ stieg T₃ in der Gruppe heißer Knoten auf $2,14 \pm 0,51$ nmol/l an und war auch hier signifikant höher als in der kalten Kohorte mit $1,79 \pm 0,39$ nmol/l. Nach drei Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr vorhanden ($p > 0,05$), vor allem durch eine im Mittel auftretende Abnahme des T₃ der heißen Knoten. Insgesamt betrachtet befanden sich jedoch die T₃ Werte der Patienten bis auf drei Ausnahmen allesamt im euthyreoten Normbereich. Auftretende Zu- bzw. Abnahmen des Hormons innerhalb der einzelnen Gruppen blieben ohne Signifikanz.

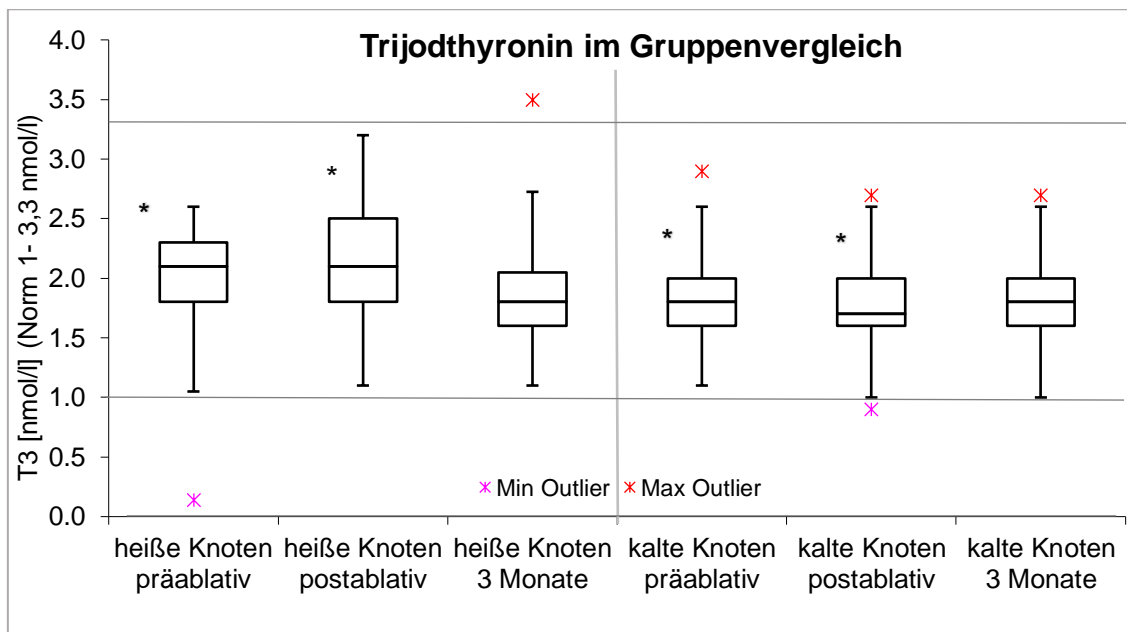


Abbildung 18: T₃ [nmol/l] prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten; Vergleich zwischen heißen und kalten Knoten: T₃ war in der heißen Knotengruppe prä- und post-ablativ signifikant höher als in der kalten Gruppe (* $p < 0,05$). Auftretende Zu- bzw. Abnahmen des Hormons innerhalb der einzelnen Gruppen blieben ohne Signifikanz

Der Mittelwert von Thyroxin (T₄) lag in der Gruppe heißer Schilddrüsenknoten prä-ablativ bei $88,14 \pm 14,23$ nmol/l. Es bestand kein signifikanter Unterschied zum Thyroxin der kalten Knoten mit $91,7 \pm 18,96$ nmol/l ($p = 0,4$). Weder in der unmittelbar post-ablativen Untersuchung noch in der Folgeuntersuchung nach drei Monaten ergab sich ein signifikanter Unterschied des Thyroxin-Wertes zwischen den beiden Kohorten. Auch innerhalb der beiden Knotengruppen ergab sich keine Signifikanz in Zu- oder Abnahmen des Hormons. Insgesamt zeigte sich lediglich eine manifeste Hyperthyreose in der heißen Kohorte, die sich sechs Monate nach RFA wieder regulierte. Weiterhin blieben alle Patienten auch nach Radiofrequenzablation euthyreot.

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) lag in der Gruppe heißer und kalter Knoten im Mittel zu allen Untersuchungszeiten im Normbereich (T₀: $0,68 \pm 0,99$ mE/l bzw. $0,83 \pm 0,54$ mE/l). In der Gruppe heißer Knoten war der Wert prä-ablativ mit einem Median von 12 signifikant niedriger als in der kalten Kohorte mit $\bar{x} = 22$ ($p < 0,05$).

Post-ablativ konnte dieser signifikante Unterschied zwischen den Gruppen nicht mehr beobachtet werden, der TSH-Wert war jedoch bei heißen Knoten weiterhin niedriger als bei kalten Knoten. Nach drei Monaten ergab sich erneut ein signifikant niedrigerer TSH-Wert der heißen Knoten ($p < 0,05$).

Innerhalb der Vergleichsgruppen zeigte sich im Friedman-Test eine signifikante Zunahme des TSH-Wertes zwischen Ausgangszeitpunkt T₀ und T₂, sowie zwischen T₁ und T₂ ($p < 0,05$). Vor allem in der heißen Kohorte normalisierten sich initial supprimierte TSH-Werte durch die Intervention (Abbildung 19).

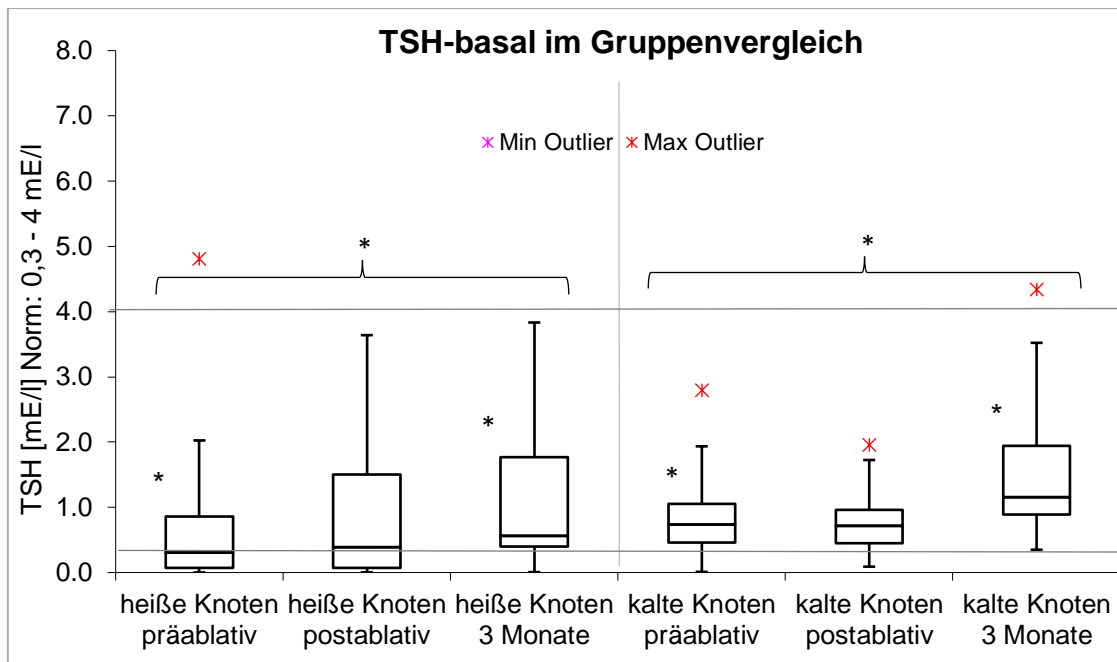


Abbildung 19: TSH [mE/l] bei heißen und kalten Knoten prä-, post-ablative und nach 3 Monaten: TSH war in der heißen Knotengruppe prä-ablative und nach 3 Monaten signifikant niedriger als in der kalten Gruppe (* $p < 0,05$); innerhalb der Vergleichsgruppen war eine signifikante Zunahme des TSH-Wertes zwischen den Ablationspunkten (T0, T1) zum 3 Monate Follow-up (T2) erkennbar (* $p < 0,05$)

Thyreoglobulin (hTG) lag bereits prä-ablative sowohl in der heißen Knotengruppe mit $133,44 \pm 212,54$ ng/ml als auch in der kalten Knotengruppe mit $287,84 \pm 884,91$ ng/ml über dem physiologischen Referenzwert (athyreot < 1 ng/ml; sonst < 70 ng/ml). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten ($p > 0,05$).

Nach der RFA kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des TG-Wertes ($p < 0,005$) (Abbildung 20). Weiterhin war eine größere Zunahme des TG-Wertes in der kalten Kohorte erkennbar, dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Zum Zeitpunkt T2 fielen die TG-Werte in beiden Gruppen auf $33,21 \pm 36,75$ ng/ml bzw. $55,51 \pm 52,45$ ng/ml und somit in den physiologischen Referenzbereich. Zwischen T1 und T2 zeigte sich eine stark signifikante Reduktion ($p < 0,005$) in beiden Kohorten. In der heißen Gruppe wurde auch zu T0 eine signifikante Reduktion erzielt ($p < 0,05$).

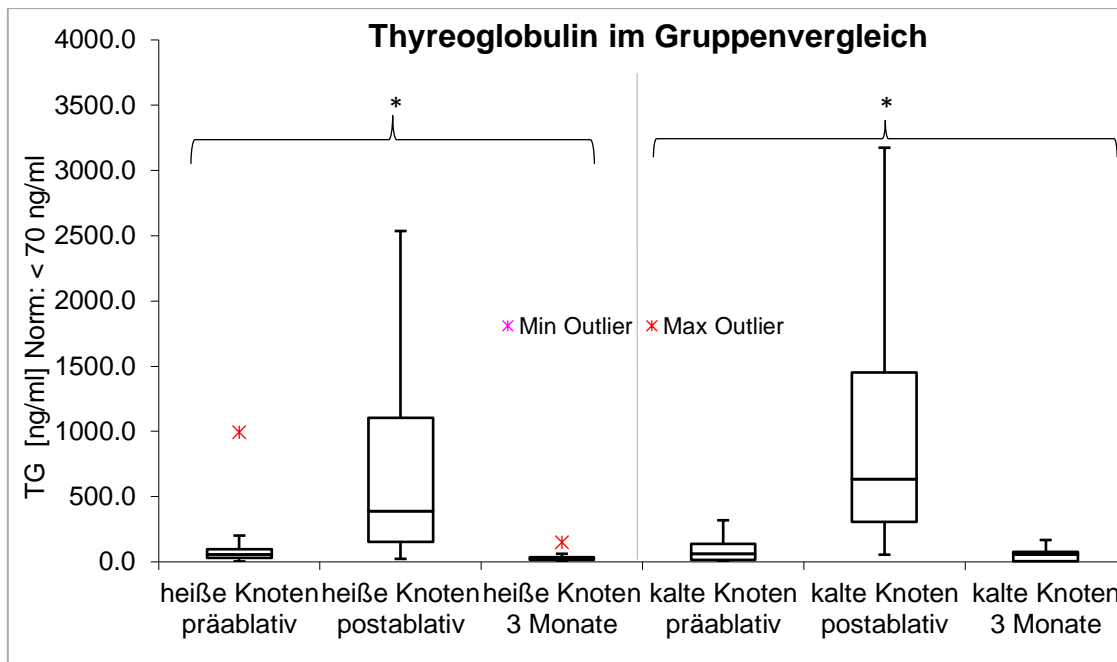


Abbildung 20: Thyreoglobulin [ng/ml] prä-, post-ablative und nach 3 Monaten heiße vs. kalte Knoten: Nach der RFA kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des TG-Wertes (* $p < 0,005$). Zwischen T1 und T2 zeigte sich eine stark signifikante Reduktion (* $p < 0,005$) in beiden Kohorten. In der heißen Gruppe wurde auch zu T0 eine signifikante Reduktion erzielt (* $p < 0,05$). Weiterhin ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$)

3.6.2 Schilddrüsenantikörper

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der statistischen Analyse der relevanten Antikörper TRAK, TG-AK und TPO-AK im Studienverlauf (T0, T1, T2) und Gruppenvergleich dargestellt werden.

Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) lagen prä-ablative in der heißen Knotengruppe mit $3,14 \pm 10,11$ IU/l oberhalb des Normwertes. Wenn auch größer als die TRAK der kalten Knotengruppe mit $0,51 \pm 1,77$ IU/l bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Post-ablative kam es in beiden Gruppen im Mittel zu einem Anstieg der Antikörper, jedoch jeweils ohne Signifikanz ($p > 0,05$). Nach 3 Monaten fiel der TRAK-Wert in der Gruppe kalter Knoten auf $0,20 \pm 0,51$ IU/l deutlich ab. In der heißen Kohorte kam es im Mittel zu einem weiteren Anstieg der Antikörper. Im Median war dagegen ebenfalls eine Abnahme der TRAK erkennbar. In der Friedman-Testung blieben diese Antikörper-Veränderungen ohne Signifikanz ($p > 0,05$).

Zwischen den Gruppen konnten ebenfalls zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede gefunden werden ($p > 0,05$).

Die Einzelbetrachtung der Laborwerte zeigte in der heißen Kohorte insgesamt vier Patienten mit positivem TRAK. Bei zwei Patienten zeigten sich auch nach RFA nachweisbare TRAK, beim dritten Patienten normalisierte sich die TRAK unter den Grenzwert. Bei einem Patienten entwickelten sich die Antikörper erst nach der Therapie.

In der kalten Gruppe wiesen nur zwei Patienten relevante Antikörper-Werte auf, von denen bei einem durch die RFA eine Normalisierung erzielt werden konnte. Abbildung 21 zeigt die beschriebenen Werte graphisch auf.

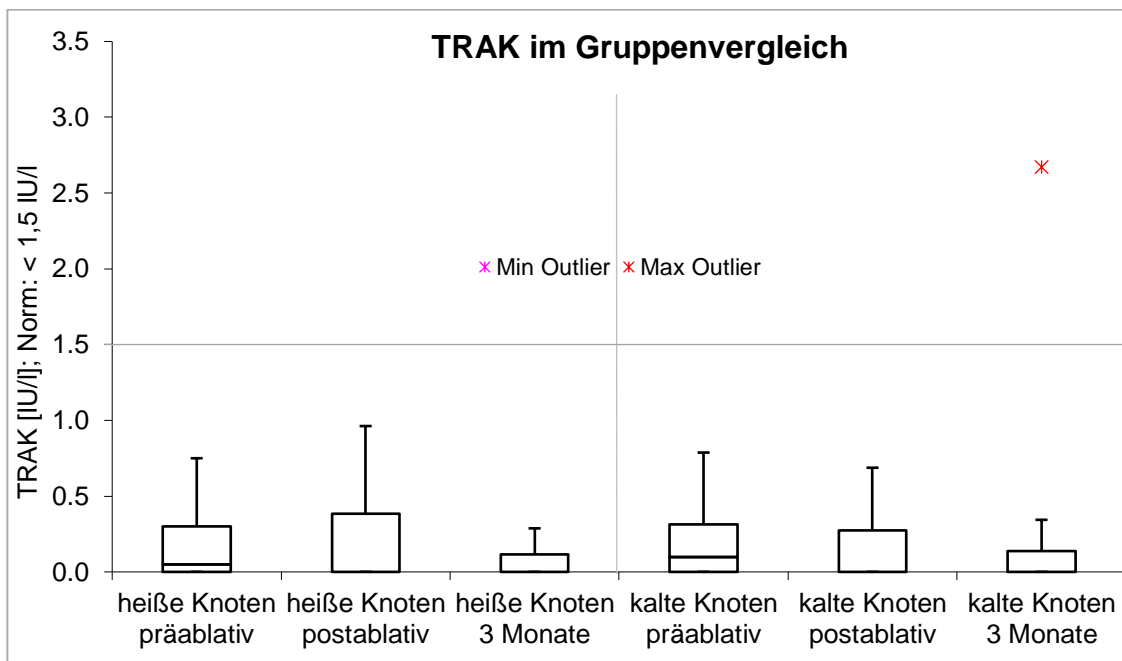


Abbildung 21: TRAK [IU/l] prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten in heißer und kalter Knotengruppe: Die Antikörperveränderungen innerhalb und zwischen den Gruppen blieben ohne Signifikanz ($p > 0,05$); Insgesamt war in beiden Gruppen nach 3 Monaten eine Abnahme der TRAK erkennbar. Ausreißer entfallen der Graphik

In der Analyse der Thyreoglobulin-Antikörper (TG) und Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO) lagen insgesamt in der kalten Kohorte höhere Werte vor als in der heißen Kohorte. Es bestand jedoch in beiden Antikörpergruppen zu allen Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

In der kalten Kohorte kam es durchschnittlich zu einer Verdopplung der TG-Antikörper von T0 ($44,49 \pm 131,10$ IU/ml) auf T1 ($92,68 \pm 292,23$ IU/ml) und um ca. das Vierfache von T0 auf T2 ($179,94 \pm 407,28$ IU/ml). Der Anstieg war in der Friedman-Analyse ohne Signifikanz ($p > 0,05$).

In der heißen Gruppe fielen dagegen die TG-Antikörper von T0 ($20,59 \pm 53,63$ IU/ml) um ca. fünfzig Prozent zum Zeitpunkt T1. Nach 3 Monaten stiegen die Werte wieder an, blieben im Median jedoch bei 11 IU/ml. Dies bedingt sich durch einen stark abweichenden Einzelwert. Auch dieser Verlauf war nach Friedman-Berechnung nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die TPO-AK lagen in beiden Gruppen im Durchschnitt oberhalb des Grenzwertes (> 50 IU/ml). Zum Zeitpunkt T0 lagen sie bei $278,86 \pm 892,54$ IU/ml in der heißen Knotengruppe, in der kalten Kohorte bei $464,91 \pm 1418,48$ IU/ml. Durch die RFA kam es zu einer Reduktion der Antikörper auf $94,96 \pm 228,52$ IU/ml bzw. $385,56 \pm 1357,22$ IU/ml, gemessen an T2. Im Friedman-Test war jedoch keine Signifikanz nachweisbar ($p > 0,05$).

Die Einzelbetrachtung der Laborwerte zeigte, dass nur wenige Patienten sehr hohe TG- und TPO-AK aufwiesen und dadurch die Mittelwertkonstellation bedingten. 85 % der Kohorte verfügte über Antikörper im Normbereich. Ebenso war erkennbar, dass in der kalten Gruppe 75 % der Patienten mit relevanten TG-Antikörpern auch TPO-Antikörper besaßen. Zusätzlich hatten hiervon 25 % auch erhöhte TRAK. In der heißen Gruppe zeigten dagegen 75 % der Patienten kein simultanes Aufkommen der Antikörper.

Tabelle 3: Gesamtübersicht der erhobenen laborchemischen Daten

Knotenart	heiß	kalt
T ₃ [nmol/l] Norm: 1 - 3,3 nmol/l		
Prä-ablativ	1,99 ± 0,48	1,85 ± 0,38
Post-ablativ	2,14 ± 0,51	1,79 ± 0,39
3 Monate	1,93 ± 0,53	1,82 ± 0,35
T ₄ [nmol/l] Norm: 55 – 170 nmol/l		
Prä-ablativ	88,14 ± 14,23	91,70 ± 18,96
Post-ablativ	90,89 ± 15,12	94,91 ± 17,51
3 Monate	85,68 ± 14,97	88,85 ± 16,32
TSH basal [mE/l] Norm: 0,3 – 4 mE/l		
Prä-ablativ	0,68 ± 0,99	0,83 ± 0,54
Post-ablativ	1,22 ± 2,76	0,77 ± 0,46
3 Monate	1,49 ± 2,64	1,43 ± 0,87
hTG [ng/ml] Norm: < 70 ng/ml		
Prä-ablativ	133,44 ± 212,54	287,84 ± 884,91
Post-ablativ	1683,33 ± 2732,52	1339,32 ± 1960,19
3 Monate	33,21 ± 36,75	55,51 ± 52,45
TRAK [IU/l] positiv > 1,5 IU/l		
Prä-ablativ	3,14 ± 10,11	0,51 ± 1,77
Post-ablativ	3,46 ± 10,54	2,23 ± 9,74
3 Monate	4,81 ± 12,35	0,20 ± 0,51
hTG-AK/TAK [IU/ml] Positiv: > 50 IU/ml		
Prä-ablativ	20,59 ± 53,63	44,49 ± 131,10
Post-ablativ	12,43 ± 10,34	92,68 ± 292,23
3 Monate	60,65 ± 224,05	179,94 ± 407,28
MAK/TPO [IU/ml] Positiv > 50 IU/ml		
Prä-ablativ	278,86 ± 892,54	464,91 ± 1418,48
Post-ablativ	141,70 ± 410,04	345,82 ± 1206,74
3 Monate	94,96 ± 228,52	385,56 ± 1357,22

3.7 Korrelationsanalysen

3.7.1 Volumen und Alter

Zwischen den Schilddrüsen- und Knotenvolumina zum Ausgangszeitpunkt T0 sowie dem Gesamalter der behandelten Patienten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p > 0,05$). In der Altersgruppe über 60 Jahre zeigte sich dagegen ein Hinweis auf eine korrelative Abnahme der Volumina. Bei den heißen Knoten lag der Korrelationskoeffizient r bei $-0,6$ und war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Diesen möglichen linearen Zusammenhang zeigt Abbildung 22. Bei den kalten Knoten ergab sich graphisch ebenfalls der Hinweis auf einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Alter über 60 Jahre und Knotenvolumen. Der Korrelationskoeffizient war mit $-0,25$ jedoch nur schwach positiv und nicht signifikant ($p = 0,38$).

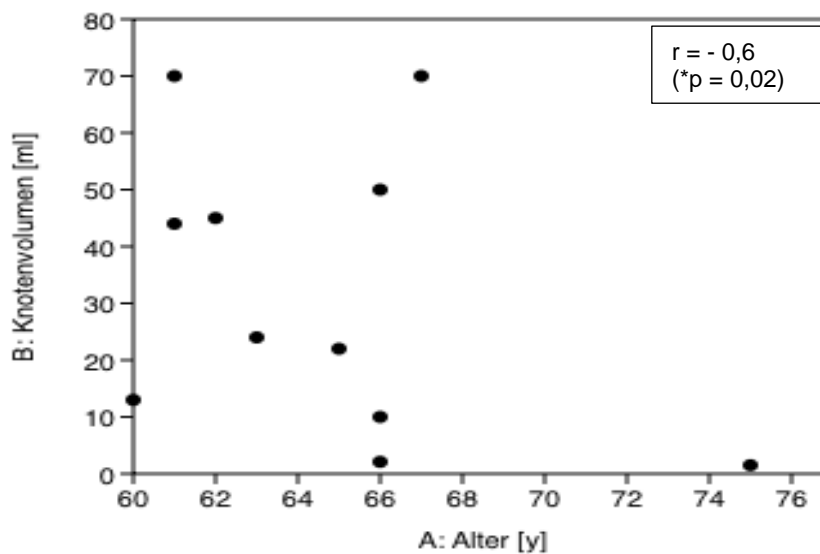


Abbildung 22: Korrelation zwischen A: Alter [y] und B: Knotenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 bei heißen Knoten: Signifikant korrelative Abnahme des Knotenvolumens über 60 Jahre (* $p = 0,02$)

Das Schilddrüsenvolumen der heißen und kalten Knotenkohorte nahm ebenfalls tendenziell mit über 60 Jahren ab. In der Gruppe heißer Knoten lag der Korrelationskoeffizient mit - 0,57 im mittleren linearen Bereich und war nur knapp nicht signifikant ($p = 0,08$). Abbildung 23 stellt den graphisch erkennbaren linearen Zusammenhang beispielhaft anhand der Gruppe kalter Knoten dar ($r = - 0,47$; $p = 0,1$).

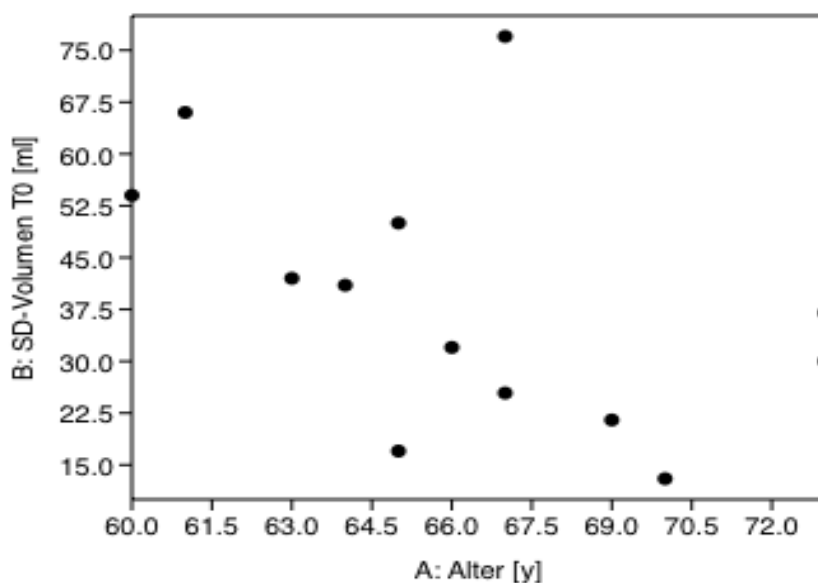


Abbildung 23: Korrelation Alter [y] zu Schilddrüsen-Volumen [ml] zum Zeitpunkt T0 in kalter Knotengruppe: Abnahme des Schilddrüsenvolumens über 60 Jahre ($p = 0,1$)

Die absolute Volumenreduktion der Schilddrüsenknoten verhielt sich – ebenso wie das reine Volumen – nicht signifikant zum Alter aller Patienten ($p > 0,05$). Die Korrelationsanalysen zeigten dagegen einen stark signifikanten, umgekehrt proportionalen Zusammenhang der über 60-Jährigen Patienten zur absoluten Volumenreduktion heißer ($r = - 0,72$, $p = 0,004$) und kalter Knoten ($r = - 0,73$, $p = 0,003$). Abbildung 24 veranschaulicht dies graphisch anhand der kalten Knoten.

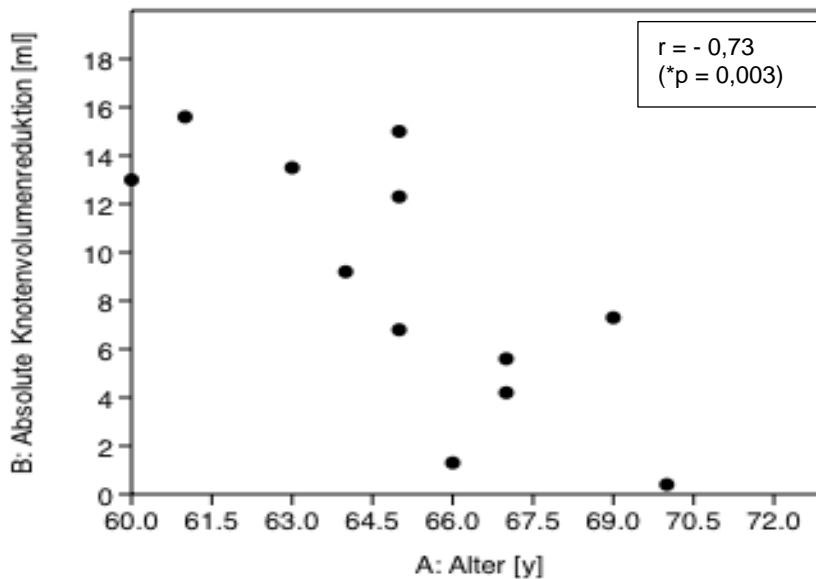


Abbildung 24: Korrelation zwischen A: Alter [y] und B: absoluter Volumenreduktion [ml] kalter Knoten: Signifikante Abnahme der absoluten Volumenreduktion > 60 Jahre (*p = 0,003)

Die relative Volumenreduktion zeigte ebenfalls eine lineare Abnahme bei den über 60-Jährigen Patienten. In der heißen Knotengruppe war die Korrelation mit $r = -0,59$ statistisch signifikant ($p = 0,03$). Bei den kalten Knoten war mit $r = -0,39$ und $p = 0,17$ die gleiche Tendenz erkennbar. Insgesamt war die Volumenreduktion über 60 Jahre in absoluten Größen deutlicher als die prozentuale Veränderung.

3.7.2 Volumina und Ablationsparameter

Statistisch signifikante Zusammenhänge konnten zwischen den vorliegenden Knotenvolumina und der verwendeten Energie in [kJ] gefunden werden. Sowohl heiße als auch kalte Knoten erforderten signifikant ($p < 0,005$) mehr Energie bei großen (> 10 ml) als bei kleinen Knotenvolumina (< 10 ml). Ebenso verhielt es sich mit der benötigten Zeit in [s] ($p < 0,001$). Resultierend war auch eine signifikant höhere Leistung in [W] bei großen Knoten notwendig ($p < 0,05$). Graphische Korrelationsanalysen bestätigten diese Zusammenhänge (siehe Anhang Abbildungen 27 – 31).

Mit zunehmender Knotengröße stiegen benötigte Energie, Zeit und Leistung an. Exemplarisch zeigt Abbildung 25 die lineare Beziehung zwischen Knotenvolumina und Energieverbrauch in [kJ] anhand der heißen Knotengruppe. Diese Korrelation war mit $r = 0,91$ und $p < 0,0001$ stark signifikant.

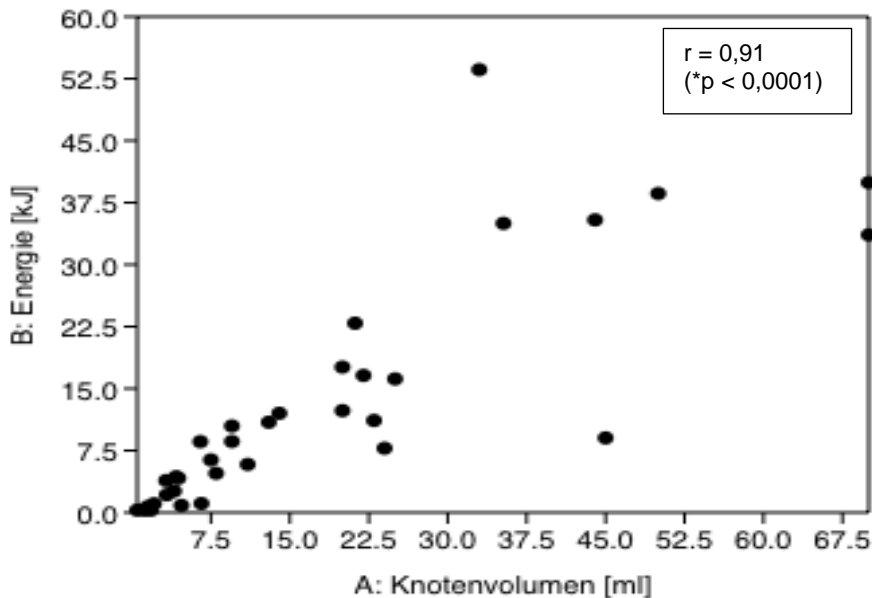


Abbildung 25: Korrelation zwischen A: Knotenvolumen [ml] und B: benötigter Energie [kJ]: Stark signifikante Zunahme der Energie mit steigendem Volumen hier der heißen Knoten (* $p < 0,0001$)

3.7.3 Volumen, Volumenreduktion und Schmerz-Skala

Ein stark signifikanter Zusammenhang konnte ebenfalls zwischen absoluter Volumenreduktion und Knotenvolumina dargestellt werden ($p < 0,0001$). Sowohl heiße als auch kalte Knoten größer 10 ml wiesen eine signifikant größere Volumenreduktion auf als kleine Knoten kleiner 10 ml. Korrelationsanalysen bestätigten diese Zusammenhänge. Sowohl bei heißen als auch bei kalten Schilddrüsenknoten stieg die absolute Volumenreduktion mit zunehmenden Knotenvolumen an. Prozentual bestätigte sich dieser Effekt jedoch nicht. Abbildung 26 veranschaulicht beispielhaft die Linearität bei kalten Knoten mit $r = 0,91$ und $p < 0,0001$.

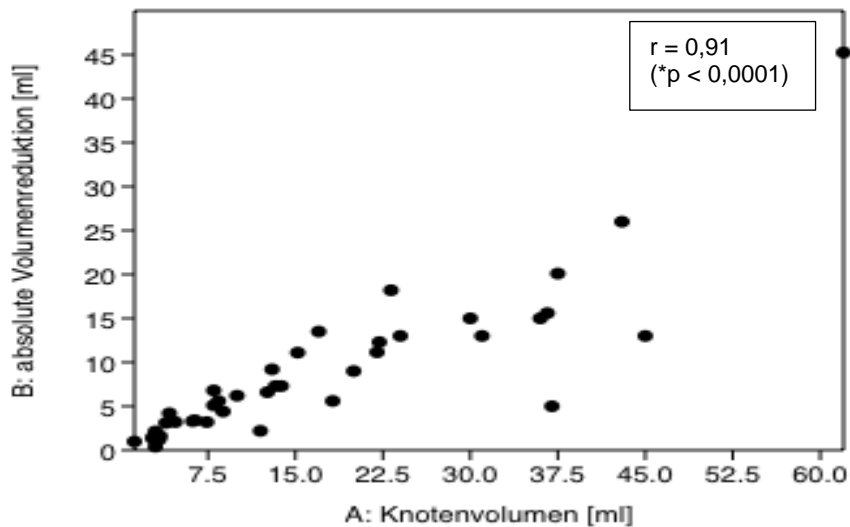


Abbildung 26: Korrelation zwischen A: Knotenvolumen [ml] und B: absoluter Volumenreduktion [ml]: Stark signifikante Zunahme der absoluten Volumenreduktion mit zunehmendem Volumen der kalten Knoten (* $p < 0,0001$). Prozentual jedoch keine Signifikanz vorhanden

Das Schmerzempfinden wurde dagegen von der Knotengröße nicht beeinflusst ($p > 0,05$). Ebenso konnte weder zwischen Knotenvolumen und Geschlecht noch zwischen absoluter Volumenreduktion und Geschlecht eine statistische Signifikanz gefunden werden ($p > 0,05$).

3.7.4 Knotenmorphologie, Volumenreduktion und Ablation

Die statistische Analyse von Knotenmorphologie und relativer Knotenvolumenreduktion lieferte keinen signifikanten Zusammenhang ($p > 0,05$). Tendenziell war jedoch in der kalten Gruppe eine größere Volumenreduktion zystischer gegenüber soliden Knoten erkennbar ($p = 0,15$). Komplexe Knoten zeigten ebenfalls kein signifikant stärkeres Ansprechen auf die RFA als solide Knoten. Ebenfalls war für die Intervention der verschiedenen Knoten-Morphologie (zystisch und solide) keine signifikant unterschiedliche Zeitdauer oder Energie notwendig ($p > 0,05$).

4. Diskussion

Mit der vorliegenden Studie wurde erstmals die Auswirkung einer einmaligen bipolaren Radiofrequenzablation auf heiße und kalte Schilddrüsenknoten verglichen. Die Radiofrequenzablation stellt eine sichere und erfolgreiche Alternative in der Behandlung benigner Schilddrüsenknoten dar. Es existieren zahlreiche Studien, die einen erfolgreichen Einsatz sowohl bei kalten als auch bei heißen Knoten belegen.

Die Datenauswertung erfolgte von insgesamt 77 Patienten, die in der Klinik für Nuklearmedizin Frankfurt am Main therapiert wurden und nach drei Monaten eine Nachfolgeuntersuchung erhielten.

Einschlusskriterien für die Probanden waren durch Knoten bedingte Symptome oder kosmetische Störungen sowie Ablehnung oder Kontraindikationen für die Durchführung einer Operation oder Radiojodtherapie. Vor jeder Ablation (T0) wurde bei allen Patienten eine Ultraschalluntersuchung, Labortests sowie eine ^{99m}Tc -Szintigraphie durchgeführt. Eine Malignität kalter Knoten wurde mittels Feinnadelpunktion ausgeschlossen.

Die bipolare Radiofrequenzablation wurde unter sonographischer Kontrolle in Lokalanästhesie über einen trans-isthmischen Zugang größtenteils mit einer gekühlten Sonde in MOST durchgeführt. Während der Ablation wurde der Schmerz auf einer 10-Punkte-Skala gemessen. Im Anschluss wurden die übertragene Gesamtenergiemenge [kJ], die Leistung [W], die Anzahl benötigter Schüsse sowie die Behandlungszeit [s] dokumentiert. Das Ergebnis wurde mittels sonographischer und laborchemischer Untersuchungen nach 24 h (T1) sowie nach drei Monaten (T2) überprüft. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte retrospektiv der direkte Datenvergleich von 40 behandelten heißen und kalten Knoten anhand der erhobenen Parameter.

4.1 Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse

4.1.1 Volumen und Ablationsanalyse

Die vorliegende Studie zeigte, dass drei Monate nach Radiofrequenzablation kein signifikanter Unterschied in der absoluten und relativen Volumenreduktion zwischen heißen und kalten Schilddrüsenknoten bestand. Die initial formulierte Hypothese einer Effekt-Abschwächung der Radiofrequenzablation durch den Hitzeverlusteffekt in heißen Knoten ließ sich somit nicht bestätigen.

Spiezia et al. beschrieben dagegen eine signifikant größere Volumenreduktion bei hypo- im Vergleich zu hyperfunktionellen Knoten (76 % vs. 60 %, $p < 0,01$) nach zwölf Monaten (94), was zunächst einen Widerspruch zu der vorliegenden Untersuchung darstellt. Ebenfalls wiesen sie einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen Knotengröße und Volumenreduktion, sowie häufigere Mehrfachbehandlung größerer Schilddrüsenknoten nach. In der genannten Arbeit lag eine unterschiedliche durchschnittliche Knotengröße der Vergleichsgruppen vor. Die kalte Knotengruppe besaß ein anfängliches Durchschnittsvolumen von 21 ml und war somit deutlich geringer als das der heißen Knotengruppe mit 33 ml. Daher wäre es möglich, dass der geringere Ablationseffekt der heißen Knoten durch das größere Volumen bedingt wurde.

In der vorliegenden Studie wurden mit 16,8 ($\pm 17,8$) ml vs. 17 ($\pm 14,3$) ml ähnliche Volumina der Ausgangsgruppen untersucht, sodass hier diesbezüglich keine Selektionsverzerrung zu erwarten war.

Weiterhin zeigen sich in der Literatur Hinweise auf hochfrequente Nachbehandlungen heißer Knoten (36)(105)(117). Dies bestärkt die Hypothese eines ausgeprägteren „heat sink effect“ im Randbereich heißer Knoten, von dem dann ein erneutes Wachstum ausgehen könnte. Anhand der vorliegenden Untersuchung kann aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums keine Aussage über mittel- bis langfristig notwendig werdende Nachbehandlungen getroffen werden. Jeong [2008] beschrieb Wiederbehandlungen in 30 % der behandelten Patienten nach 1 – 40 Monaten, unterschied jedoch nicht bezüglich der Knotenart (11). Laut Lim et al. [2013] betrug das Nachwachsen

(definiert als > 50 % Volumenzunahme zum Ausgangsvolumen) kalter Knoten nach vier Jahren 5,6 % (13). Neuere Studien wiesen nach durchschnittlich 40 Monaten sogar Werte von 24 % auf (118).

Zusammenfassend ließ sich primär kein unterschiedlicher Ablationseffekt bezüglich der Knotenart erkennen. Für endgültige Aussagen bedarf es in Zukunft weiterer direkter Vergleichsstudien, insbesondere zur Nachbehandlungsrate heißer Schilddrüsenknoten nach RFA und unter Berücksichtigung eines längeren Beobachtungsintervalls.

Die Analyse der einzelnen Gruppen bestätigte eine statistisch signifikante Abnahme des Knotenvolumens von 50 – 55 % 3 Monate nach Radiofrequenzablation. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der bestehenden Datenlage. Bereits die erste veröffentlichte Arbeit zu dieser Thematik von Kim et al. [2006] konnte nach drei Monaten eine Volumenreduktion kalter Knoten von 47 % nachweisen (102). Deandra et al. führten [2009] Radiofrequenzablationen heißer und kalter Knoten durch und erfassten eine Volumenreduktion von 46,4 % nach drei Monaten (119). Ergebnisse von Beak et al. [2009] bestätigten eine Halbierung des Ausgangsvolumens heißer Knoten nach 3 Monaten (120). Erhan Aysan et al. wiesen [2016] Volumenreduktionen von 50 – 70 % bei 100 Patienten nach 3 Monaten nach (121). Bernardi et al. [2017] (122) zeigten eine Volumenreduktion autonomer Knoten von 63 % nach 3 Monaten. Einige Studien, wie beispielsweise Jeong [2008] und Tang [2017] erreichten sogar noch höhere Werte von 74 % bzw. 85 % (11)(123). Als mögliche Ursachen dieser hohen Ergebnisvariabilität kommen unterschiedliche Untersucher, verwendete Materialien und Techniken sowie eine abweichende Zusammensetzung der Ausgangsgruppen, z.B. bezüglich Knotenvolumen und Knotenmorphologie in Frage. Aus den oben genannten Studien ist nicht ersichtlich, ob die Radiofrequenzablation heißer oder kalter Knoten unterschiedliche Erfolge aufweist, da sie einzeln bzw. gemeinsam und nicht im direkten Vergleich zueinander ausgewertet wurden.

In der Literatur wird eine Zunahme der Schilddrüsenknoten mit steigendem Alter beschrieben (30)(124).

Wenngleich die Anzahl der Knoten mit dem Patientenalter zu korrelieren scheint, zeigten Quadbeck et al. keine Korrelation zwischen dem Knotenvolumen und Alter der Probanden (125). Die vorliegende Studie konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen Alter und Knotenvolumen der Patienten herstellen. Es ergaben sich jedoch Hinweise für eine Abnahme des Knoten- und Schilddrüsenvolumens der Probanden über 60 Jahre, sowohl in der heißen als auch in der kalten Gruppe. In der Literatur existieren Angaben zu einer Korrelation zwischen fettfreier Körpermasse und Schilddrüsenvolumen (126). Bei Abnahme der fettfreien Körpermasse bzw. abnehmender Muskelmasse im Alter würde somit auch die Schilddrüse an Volumen verlieren. Folglich wäre auch eine Verringerung des Knotenvolumens plausibel.

Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass Knoten größer 10 ml absolut gesehen einen signifikant deutlicheren Reduktionseffekt als Knoten kleiner 10 ml erzielten. Prozentual ergab sich jedoch keine Korrelation, sodass der Effekt durch das absolut größere Ablationsgewebe erklärbar ist, ohne prozentual ausgeprägter zu sein.

Zusammenhänge zwischen Knotenvolumen und Volumenreduktion werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Jeong et al. fanden [2008] keine Korrelation zwischen Ausgangsvolumen und Volumenreduktion der Knoten (11). Ebenso wurde in einer Arbeit von Bernardi [2017] kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen autonomer Knoten zum Ausgangsvolumen gefunden (122). Der italienische Autor Cesareo belegte hingegen in einer aktuellen Studie [2018] signifikant niedrigere Volumenreduktionen bei autonomen Knoten größer 12 ml im Vergleich zu kleineren Knoten (127). Die Untersuchung stimmt somit im Wesentlichen mit den Ergebnissen von Spiezia et al. überein (94), die inverse Zusammenhänge zwischen Knotengröße und Volumenreduktion nachwies. Mehrere RFA-Studien erfolgten mit vorwiegend kleinen Knotenvolumina unter 10 ml und zeigten gute Ergebnisse (102)(11). Große Knoten machten dagegen häufiger Mehrfachbehandlungen notwendig (94)(13)(128). Eine Hypothese für die geringere Volumenreduktion großer Knoten ist eine unzureichende Verteilung der Energie in alle Bereiche des zu behandelnden Gewebes (92).

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben einen proportional steigenden Zeit- und Energiebedarf der Radiofrequenzablation großer Knoten. Dies belegen auch die Untersuchungen von Tang und Huh (123)(128). Der bei der Behandlung erforderliche Energie- und Zeitaufwand zwischen heißen und kalten Knoten unterschied sich dagegen nicht.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen Volumenreduktion und Morphologie der Knoten nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu mehreren Publikationen (u.a. Kim et al. [2006], Hyun et al. [2013], Aysan et al. [2015]): dort wird beschrieben, dass die Volumenreduktion bei zystischen Knoten ausgeprägter war im Vergleich zu soliden und komplexen Knoten (102)(129)(121). Aufgrund der mehrfachen Darstellung dieses Zusammenhanges scheint diese Hypothese plausibel.

In dieser Arbeit ergaben sich lediglich Hinweise auf eine größere Volumenreduktion zystischer gegenüber soliden Knoten. Eine fehlende Signifikanz ist durch die geringe Probandenzahl mit zystischen Knoten erklärbar.

Es wurde keine signifikante Beziehung zwischen Schmerzen unter RFA und Volumen bzw. Volumenreduktion der Knoten festgestellt. Eine Vergleichsstudie von Korkusuz et al. [2017] fand dagegen Anhalt für eine schmerzvollere Prozedur bei kleinen Knoten unter 5 ml, eventuell bedingt durch deren direkte Lagebeziehung zur innervierten Kapsel des Knotens (29).

In unseren Ergebnissen empfanden Patienten mit heißen Knoten die RFA signifikant schmerzhafter als Probanden mit kalten Knoten. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. Bei näherer Betrachtung fiel jedoch auf, dass der Effekt vermutlich durch einzelne mit ungekühlter RFA-Sonde behandelte Probanden zu Stande kam. Es existieren diesbezüglich bereits publizierte Angaben, dass gekühlte Systeme signifikant geringere Schmerzempfindungen bewirken (130)(29).

4.1.2 Sonographie-Kriterien

Bei der Betrachtung der Sonographie-Kriterien ergab sich eine signifikante Abnahme des Blutflusses sowie der Elastizität der heißen und kalten Knoten nach RFA. Zwischen den beiden Gruppen war jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Die Echogenität wurde durch die RFA nicht signifikant verändert. Es waren jedoch Hinweise für eine Abnahme der Knoten-Echogenität in beiden Gruppen erkennbar.

Übereinstimmend konnten Korkusuz et al. [2016] eine signifikante Abnahme von Blutfluss, Echogenität und Elastizität der Knoten nachweisen (103). Eine folgende Publikation ergab eine signifikante Abnahme des Blutflusses sowie der Elastizität bei gleichbleibender Echogenität nach bipolarer RFA (131). Für letztere konnte wie in der vorliegenden Arbeit nur eine leichte Abnahme, ohne Signifikanz gezeigt werden. In einer Studie zur Mikrowellenablation von Schilddrüsenknoten wurde ebenfalls eine signifikante Abnahme von Blutfluss, Elastizität und Echogenität erzielt (132).

Zusammenfassend herrscht in der Literatur im Wesentlichen Übereinstimmung bezüglich der Änderungen von Echogenität, Elastizität und Blutfluss. Dies passt zu der physiologisch abnehmenden Elastizität und Echogenität durch die Gewebnekrose nach Thermoablation. Die Abnahme des Blutflusses ist ebenfalls erklärbar, da die Thermoablation eine Verödung kleiner Gefäße (< 3 mm) bewirkt (122)(36). Dies ist ein gewünschter Effekt, da so ein Teil der Gefäßversorgung des Knotens zerstört wird.

4.1.3 Schilddrüsenhormone und Antikörper

Die laborchemische Analyse der behandelten Patienten ergab prä- und post-ablativ signifikant höhere Trijodthyronin-Werte in der heißen Knotengruppe. Dies passt zur gesteigerten Hormonproduktion heißer Schilddrüsenknoten. Nach 3 Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr vorhanden ($p > 0,05$). Das T_3 der heißen Knoten nahm insgesamt betrachtet ab, was für eine Verbesserung der Hormonsituation durch die Radiofrequenzablation spricht.

T_4 zeigte dagegen keine signifikante Veränderung durch die RFA. Insgesamt blieben alle Patienten auch nach Intervention euthyreot.

In der heißen Gruppe wiesen 50 % der Patienten ein Thyreoidea-Stimulierendes Hormon (TSH) unter der Norm auf. In der kalten Knotenkohorte waren es dagegen nur 21 %. Dies passt zu einer Suppression des TSH-Wertes bei gesteigerter Hormonproduktion heißer Knoten (siehe Abbildung 1).

Durch die Radiofrequenzablation kam es zu einem signifikanten Anstieg des TSH-Wertes. Nach 3 Monaten wiesen nur noch 11 % der heißen Knoten einen TSH-Wert unter der Norm auf. In der Gruppe kalter Knoten zeigte sich eine Normalisierung des TSH-Wertes bei allen Patienten.

Die dargestellten Schilddrüsenhormonveränderungen wurden in mehreren Studien vergleichbar beschrieben. Beak et al. [2009], Faggiano et al. [2012] sowie Sung et al. [2015] zeigten ebenfalls signifikante Verbesserungen von T₃, T₄ und TSH nach Radiofrequenzablation (120)(133)(37). Bernardi et al. untersuchten diesbezüglich [2017] die Veränderung der Schilddrüsenfunktion autonomer Schilddrüsenknoten nach Intervention. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des TSH-Wertes sowie eine Beendigung der Schilddrüsenmedikation bei 33 % der Patienten nach drei Monaten (122).

Die vorliegende Auswertung zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg des Thyreoglobulins durch die Radiofrequenzablation. Dies spricht für eine Effektivität der Intervention, da TG durch die Zerstörung von Schilddrüsenzellen freigesetzt wird. Nach drei Monaten fiel das TG deutlich ab, sogar unter das Ausgangsniveau. Dies veranschaulicht den Abbau des zerstörten Gewebes durch das körpereigene Immunsystem.

Weitere Studien bestätigten einen signifikanten TG-Anstieg sowohl nach RFA als auch nach HIFU, MWA und Laserablation (103)(134)(135)(12).

In dieser Arbeit wiesen nur wenige Patienten erhöhte TRAK-, TG- und TPO-Antikörper auf. Die Radiofrequenzablation ergab keine signifikante Änderung der Antikörperspiegel, ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der heißen und kalten Gruppe. Dennoch war insgesamt trotz fehlender Signifikanz eine Abnahme der Antikörper-Werte durch die RFA erkennbar. Auffällig war, dass 75 % der in der kalten Kohorte auf TG-AK positiv getesteten auch TPO-AK besaßen.

Nach Spiezia et al. änderten sich die Thyreoglobulin- und Thyreoperoxidase-Antikörper nach RFA nicht (94). Ebenso publizierten Faggiano et al. eine ausbleibende Veränderung der TG- und TPO-AK nach RFA (133).

Bei Baek et al. [2009] entwickelte kein Patient in der Nachuntersuchung nach RFA einen Anstieg der TG- oder TPO-AK. Ein Patient mit erhöhten TG-AK zeigte jedoch eine subklinische Hypothyreose nach zwölf Monaten (120). In einer weiteren Studie von Baek et al. [2012] entwickelte ein Patient eine permanente Hypothyreose sechs Monate nach RFA. Er zeigte persistent erhöhte TPO-AK. Patienten, die eine Hypothyreose nach Ethanolablation entwickelten, hatten ebenfalls erhöhte TPO- und/oder TG-AK (136). Auch eine Studie mit Laserablation zeigte bei 1,6 % der Patienten eine neu aufgetretene Hypothyreose nach 1 – 6 Monaten, die erhöhte TG- und TPO-AK aufwies (12). Eine mögliche Ursache des Auftretens der permanenten Hypothyreose könnte der Progress einer präexistenten Autoimmunthyreoiditis sein (105). Es bleibt unklar, ob dies tatsächlich als Folge der RFA zu werten ist. Behandelte Patienten sollten dennoch über das Risiko einer Hypothyreose aufgeklärt werden.

4.2 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Patienten untersucht, die alle in der Klinik für Nuklearmedizin Frankfurt behandelt wurden und ihre Nachuntersuchung erhielten. So konnte eine einheitliche Datenerfassung und Befundung über den gesamten Beobachtungszeitraum gewährleistet werden.

Die Radiofrequenzablation und Sonographie wurden nur von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt, so dass keine Untersucher-Variabilität auftreten konnte. Anhand der vorliegenden Daten wurden zwei Gruppen mit jeweils 40 heißen bzw. kalten Knoten gebildet, die von Ihren Grundkriterien her vergleichbar waren. Die Analyse der beiden Knotenarten konnte somit weniger von Alter, Geschlecht, Knotenvolumen oder -morphologie beeinflusst werden. Ein Nachteil der retrospektiven Studie war, dass nur vorhandene Daten verwertet werden konnten und der „Loss to follow-up“-Anteil nach drei Monaten mit ca. 50 % erheblich ausfiel. Aufgrund der geringeren Inzidenz heißer Knoten reduzierte sich die Gruppengröße auf 40 Patienten.

Vorteile der retrospektiven Untersuchung waren die stets identischen Geräte und Technik der RFA, so dass Messdifferenzen minimiert wurden. Außerdem wurden die ausgewählten Patienten nur einmal und stets ohne Generalanästhesie behandelt. Das Knotenvolumen lag in beiden Gruppen in einem mittleren Bereich, so dass es die Wirksamkeit der RFA weniger beeinflussen konnte.

Für einen aussagekräftigen Vergleich hinsichtlich der Volumenreduktion in Bezug auf die Knotenmorphologie war die Zahl zystischer Knoten jedoch zu gering.

Weiterhin relativierten die geringe Probandenzahl sowie der kurze Nachbeobachtungszeitraum die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse. Jedoch liegt die Studie bezüglich der Probandenzahl im Vergleich zu anderen im statistisch verwertbaren Rahmen. Das prozentuale Ausmaß der Volumenreduktion schien bereits nach 1–3 Monaten das Maximum zu erreichen und im weiteren Verlauf deutlich abzunehmen (11)(95). Anhand der Studie ist keine Aussage möglich, ob die Volumenreduktion der behandelten Knoten von Dauer ist oder ob im Verlauf noch Nachbehandlungen der heißen Knoten notwendig werden würden.

Insgesamt legt diese Untersuchung eine umfassende Vergleichsanalyse zur differenzierten Wirkung der RFA auf heiße und kalte Knoten vor. Berücksichtigung fanden hierbei neben der Volumenreduktion auch Veränderungen der laborchemischen und sonographischen Ergebnisse.

4.3 Ausblick

Allen thermoablativen Verfahren gemeinsam sind die bisher fehlenden Langzeitstudien. Eine Arbeit von Lim et al. zeigt eine Knotenvolumenreduktion und Symptombesserung nach RFA über vier Jahre (13). Unklar bleibt jedoch, zu welchem Prozentsatz die behandelten Knoten langfristig wieder wachsen bzw. einer erneuten Intervention bedürfen. Dieser Sachverhalt ist auch für die abschließende Beurteilung der oben beschriebenen Arbeitsthese von Bedeutung. Eine reduzierte Wirksamkeit der RFA auf heiße Knoten durch den „heat sink effect“ konnte anhand der Ergebnisse nicht belegt werden. Es bedarf jedoch weiterer direkter Vergleichsstudien hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Knotenart sowie Langzeitbeobachtungen, um abschließende Aussagen darüber treffen zu können.

Ebenso sollten Studien mit den neu entwickelten vaskulären Techniken durchgeführt werden, um die These einer verringerten Wirksamkeit der Ablation durch thermischen Verlust im Schilddrüsengewebe zu evaluieren. Hierbei sollte ebenfalls auf den differenzierten Effekt der RFA auf heiße und kalte Knoten geachtet werden.

Bevor der routinierte Einsatz der RFA flächendeckend empfohlen werden kann, sind zusätzliche Vergleichsstudien zwischen den neuen thermoablativen Verfahren und Standardtherapien erforderlich. Eine aktuelle Publikation zeigt aufgrund geringerer Komplikationsraten und Kosten bei gleicher Effektivität bereits die Überlegenheit der RFA gegenüber der Operation benigner Schilddrüsenknoten (137). Diese bezog jedoch nur kleine Knoten ($5,9 \pm 6,4$ ml) ein. Ein abschließendes Fazit kann erst nach der Berücksichtigung großer Knoten getroffen werden. Eine aktuelle Publikation verglich nun Radiojodtherapie und RFA miteinander und ergab gleichwertige Ergebnisse in Volumenreduktion und Schilddrüsenhormonnormalisierung nach zwölf Monaten (138). Zukünftig werden sicherlich auch Kombinationstherapien aus beispielsweise RFA und PEIT oder RFA und Radiojodtherapie Bedeutung erlangen. Außerdem werden die neuen Entwicklungen der virtuellen Navigation und Fusionsbildgebung eine Rolle spielen, um die Erfolgsrate der RFA weiter zu steigern und Komplikationsraten im Kopf-Hals-Bereich zu reduzieren (139)(140).

5. Schlussfolgerung

Die Radiofrequenzablation stellt eine sichere und wirkungsvolle Therapiealternative von heißen und kalten benignen Schilddrüsenknoten dar. Im Vergleich zu den anderen thermoablativen Verfahren liegen ihre Stärken im Einsatz bei soliden und größeren Knoten, den geringen Nebenwirkungen und der umfangreichen Studienlage. Sie hat damit das Potenzial als gleichwertiges Verfahren zu Operation und Radiojodtherapie anerkannt zu werden bzw. das Verfahren der ersten Wahl in der Behandlung benigner Schilddrüsenknoten zu werden.

Zusammenfassend ist die individuelle Auswahl der Therapiemethode in Abhängigkeit der Schilddrüsenpathologie des Patienten und der vorliegenden Untersuchungsergebnisse entscheidend. Hierüber könnten die Schilddrüsen-Operationszahlen in Deutschland in Zukunft adäquat gesenkt werden. Hierfür bedarf es einer interdisziplinären Zusammenarbeit und Veröffentlichung von Leitlinien bezüglich des Einsatzes der Thermoablation in Deutschland.

6. Zusammenfassung

Schilddrüsenknoten stellen mit einer Prävalenz von ca. vierundzwanzig Prozent eine häufige Erkrankung in Deutschland dar. Zahlreiche Studien belegen den erfolgreichen Einsatz der Radiofrequenzablation (RFA) an heißen und kalten Knoten. Sie tritt damit als berechtigte Alternativmethode zum bisherigen Standard Operation und Radiojodtherapie auf. Ziel dieser vorliegenden retrospektiven Studie war der direkte Vergleich einer mit bipolarer RFA behandelten Gruppe heißer und kalter Knoten bezüglich Knotenvolumenreduktion nach drei Monaten, Schmerzempfinden sowie Ultraschall- und laborchemischen Veränderungen.

Material und Methoden:

Die vorliegende retrospektive Untersuchung basiert auf Daten von 40 heißen und 40 kalten benignen Schilddrüsenknoten, die im Mittel 17 ml maßen und mittels bipolarer Radiofrequenzablation behandelt wurden. Alle Patienten unterliefen einer Befunderhebung vor und nach der Therapie sowie nach drei Monaten, bestehend aus vollständigem Schilddrüsenhormonstatus und sonographischen Kriterien. Letztere beinhalteten Messungen des Volumens, der Echogenität, des Blutflusses und der Elastizität. Die übertragene Gesamtenergiemenge [kJ] sowie die Behandlungszeit [s] wurden nach der jeweiligen Intervention dokumentiert. Schmerzen, die während der Behandlung auftraten wurden auf einer 10-Punkte-Rating-Skala gemessen.

Ergebnisse:

Die einmalige bipolare Radiofrequenzablation resultierte in keiner signifikant unterschiedlichen Volumenreduktion zwischen heißen und kalten Knoten nach 3 Monaten (51,57 vs. 54,91 %). Die Hypothese einer geringeren Effektivität der RFA in heißen Knoten aufgrund des „heat sink effect“ ließ sich somit nicht bestätigen. In den einzelnen Gruppen konnte dagegen eine signifikante Volumenreduktion erzielt werden ($p < 0,005$).

Es ergaben sich Hinweise auf eine korrelative Reduktion des Knoten- und Schilddrüsenvolumens über 60-Jährigen Probanden, analog zu der im Alter abnehmenden fettfreien Körpermasse.

Der Energie- und Zeitaufwand stieg stets linear mit dem Knotenvolumen an ($r > 0,65$). Das Schmerzempfinden wurde dagegen nicht von der Knotengröße beeinflusst ($p > 0,05$). Es bestätigte sich ein stärkeres Schmerzempfinden bei der Verwendung ungekühlter Sonden (Schmerzmedian 3 versus 2).

Weiterhin kam es zu einer signifikanten Abnahme des Blutflusses und der Elastizität durch die RFA in beiden Knotenarten ($p < 0,005$).

Laborchemisch blieben alle Patienten auch nach Radiofrequenzablation euthyreot. Es konnte eine signifikante Zunahme des TSH-Wertes zwischen Ausgangszeitpunkt T0 und Nachuntersuchungstermin (T2) nachgewiesen werden ($p < 0,05$) und somit eine Verbesserung des hormonellen Funktionsstatus. Nach Radiofrequenzablation kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Thyreoglobulin-Spiegels ($p < 0,005$) als Zeichen einer erfolgreichen Intervention. Die TRAK-, TG- und TPO-Antikörper blieben ohne signifikante Änderung ($p > 0,05$).

Schlussfolgerung:

Die Radiofrequenzablation stellt eine sichere und effektive Therapiealternative von benignen Schilddrüsenknoten dar und liefert gleichwertige Volumenreduktionen bei heißen und kalten Knoten. Es bedarf weiterer direkter Vergleichsstudien hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Knotenart sowie Langzeitbeobachtungen, um abschließende Aussagen darüber treffen zu können.

7. Summary

Thyroid nodules represent a common clinical problem and are detected in about twenty-four percent of the German population. Numerous studies confirm radiofrequency ablation to be effective on hot and cold nodules. Therefore, RFA appears to be a valid alternative to the previous standard of surgery and radioiodine therapy. The aim of this retrospective study is the direct comparison of a group with hot nodules vs. a group of cold nodules both treated with bipolar RFA. In this context volume reduction, pain perception, ultrasound and laboratory chemical changes were considered.

Material and methods:

Data was retrospectively derived from 40 hot and 40 cold benign thyroid nodules, which measured on average 17 ml and were treated by bipolar radiofrequency ablation. All 77 patients underwent standardized testing before and after RFA as well as 3 months later. The testing consisted a complete thyroid hormone status and sonographic criteria. The latter included measurements of volume, echogenicity, blood flow and elasticity. After intervention the total amount of transferred energy [kJ] and the treatment time [s] were documented. During treatment, pain was measured on a 10-point scale.

Results:

Volume reduction after single bipolar radiofrequency ablation did not differ significantly between hot and cold nodules 3 months after RFA (51.57 vs. 54.91 %). The hypothesis of a lower efficiency of RFA in hot nodules due to the "heat sink effect" could not be confirmed. However, a significant overall volume reduction was registered in both groups ($p < 0,005$).

Some evidence points towards a correlation between decrease in nodule and thyroid volume and age above 60 years, analogous to the decrease of lean body mass with age.

The required energy and treatment time increased with the nodule volume ($r > 0,65$). On the other hand, pain perception was not influenced by the nodule size ($p > 0,05$). As expected pain sensation increased when using uncooled probes (pain median 3 versus 2).

Furthermore, there was a significant decrease in blood flow and in elasticity due to RFA in both nodule types ($p < 0,005$).

Considering chemical laboratory parameters, all patients stayed euthyreot after RFA. There was a significant increase in TSH levels between the starting point and the 3 months follow-up ($p < 0,05$), suggesting as improved hormonal status. After radiofrequency ablation, both groups showed a significant increase in thyroglobulin ($p < 0,005$) indicating a successful intervention. The TSH receptor, thyroglobulin- and thyro-peroxidase-antibodies did not change significantly ($p > 0,05$).

Conclusion:

Radiofrequency ablation offers a safe and effective therapy option for benign thyroid nodules and achieves equivalent volume reductions in both hot and cold nodules. Further direct comparative studies concerning effectiveness on the nodule type and long-term observations are necessary to corroborate this study.

8. Literaturverzeichnis

1. Schilddrüsenerkrankungen [Internet]. Deutsches Schilddrüsenzentrum. [zitiert 28. April 2019]. Verfügbar unter: <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruesenerkrankungen/>
2. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, u. a. Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid*. 1. November 2004;14(11):926–32.
3. Zeitung Ä. Schilddrüsen-Operationen in Deutschland häufiger als anderswo [Internet]. [zitiert 27. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/hormonstoerungen/schilddruesen-erkrankungen/article/616519/schilddruesen-operationen-deutschland-haeufiger-anderswo.html>
4. Germany DV für G Heidelberg. Schilddrüsenoperation (Schilddrüsenchirurgie) [Internet]. [zitiert 27. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.leading-medicine-guide.de/Medizinische-Fachartikel/Schilddruesen-OP>
5. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, u. a. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: Towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. August 2014;28(4):601–18.
6. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Kessler A, Gavriel H. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Januar 2008;138(1):98–100.
7. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SEM, Silberstein EB, Royal HD, u. a. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131) iodine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2002;43(6):856–61.
8. von Müller F, Happel C, Reinhardt J, Kranert WT, Bockisch B, Gröner D, u. a. Evaluation of fear of radiation and isolation before and after radioiodine therapy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Juli 2014;24(7):1151–5.
9. Sung JY, Kim YS, Choi H, Lee JH, Baek JH. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radiofrequency ablation? *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2011;196(2): W210-214.
10. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract*. 1. Mai 2004;10(3):269–75.
11. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, u. a. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol*. 1. Juni 2008;18(6):1244–50.
12. Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM. Percutaneous Laser Ablation of Cold Benign Thyroid Nodules: A 3-Year Follow-Up Study in 122 Patients. *Thyroid*. 7. Oktober 2010;20(11):1253–61.
13. Lim HK, Lee JH, Ha EJ, Sung JY, Kim JK, Baek JH. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol*. April 2013;23(4):1044–9.
14. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial Clinical Outcomes. *Radiology*. August 2015;276(2):597–605.

15. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, u. a. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol.* Januar 2013;82(1): e11-16.
16. Chung SR, Suh CH, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2017;33(8):920–30.
17. Baek JH, Lee JH, Sung JY, Bae J-I, Kim KT, Sim J, u. a. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology.* Januar 2012;262(1):335–42.
18. Ugurlu MU, Uprak K, Akpınar IN, Attaallah W, Yegen C, Gulluoglu BM. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: prospective safety and efficacy study. *World J Surg.* April 2015;39(4):961–8.
19. Basu N, Dutta D, Maisnam I, Basu S, Ghosh S, Chowdhury S, u. a. Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: An eastern India perspective. *Indian J Endocrinol Metab.* September 2014;18(5):662–8.
20. Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, u. a. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2015;100(5):1903–11.
21. Lang BH-H, Wu ALH. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules - a systematic review. *J Ther Ultrasound.* 2017; 5:11.
22. Korkusuz H, Fehre N, Sennert M, Happel C, Grünwald F. Volume reduction of benign thyroid nodules 3 months after a single treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU). *J Ther Ultrasound.* 2015; 3:4.
23. Lang BH, Wu ALH. The efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation of benign thyroid nodules. *Ultrason Seoul Korea.* April 2018;37(2):89–97.
24. Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C, Grünwald F. Local thyroid tissue ablation by high-intensity focused ultrasound: effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* November 2014;30(7):480–5.
25. Presse FN. Universitätsklinik setzt neues Gerät ein: Schnellster Ultraschall revolutioniert Entfernung von Schilddrüsenknoten | Frankfurter Neue Presse [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.fnp.de/lokales/frankfurt/Schnellster-Ultraschall-revolutioniert-Entfernung-von-Schilddruesenknoten;art675,2414134>
26. Trimboli P, Bini F, Marinozzi F, Baek JH, Giovanella L. High-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for benign thyroid nodules without anesthesia or sedation. *Endocrine.* 2018;61(2):210–5.
27. Gutartiger Schilddrüsenknoten: Das Ende einer Ära zeichnet sich ab [Internet]. [zitiert 21. November 2018]. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.de/medizin/fachbereiche/innere_medizin/endokrinologie/article/934418/gutartiger-schilddruesenknoten-ende-aera-zeichnet-ab.html

28. Li X, Zhang L, Fan W, Zhao M, Wang L, Tang T, u. a. Comparison of microwave ablation and multipolar radiofrequency ablation, both using a pair of internally cooled interstitial applicators: results in ex vivo porcine livers. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2011;27(3):240–8.
29. Korkusuz Y, Gröner D, Raczynski N, Relin O, Kingeter Y, Grünwald F, u. a. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? *Eur Radiol*. 11. September 2017;
30. Vorländer C, David Kohlhase K, Korkusuz Y, Erbeling C, Luboldt W, Baser I, u. a. Comparison between microwave ablation and bipolar radiofrequency ablation in benign thyroid nodules: differences in energy transmission, duration of application and applied shots. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 9. Oktober 2018;1–10.
31. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2000;174(2):323–31.
32. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, u. a. Percutaneous Radiofrequency Tissue Ablation: Does Perfusion-mediated Tissue Cooling Limit Coagulation Necrosis? *J Vasc Interv Radiol*. 1. Januar 1998;9(1):101–11.
33. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology*. 1. Dezember 1998;209(3):761–7.
34. Blank W, Braun B. Sonografie der Schilddrüse. Teil 1 - Untersuchungstechnik, Normalbefund, Struma diffusa und Struma nodosa. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. Dezember 2007;28(06):554–75.
35. Klauber J, Brenner G, Augurzky B, Herausgeber. *Mengendynamik: mehr Menge, mehr Nutzen? mit Online-Zugang*. Stuttgart: Schattauer; 2013. 542 S. (Krankenhaus-Report).
36. Dietrich CF, Müller T, Bojunga J, Dong Y, Mauri G, Radzina M, u. a. Statement and Recommendations on Interventional Ultrasound as a Thyroid Diagnostic and Treatment Procedure. *Ultrasound Med Biol*. Januar 2018;44(1):14–36.
37. Sung JY, Baek JH, Jung SL, Kim J, Kim KS, Lee D, u. a. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Januar 2015;25(1):112–7.
38. Park HS, Baek JH, Park AW, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Thyroid Radiofrequency Ablation: Updates on Innovative Devices and Techniques. *Korean J Radiol*. August 2017;18(4):615–23.
39. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Herausgeber. *Kopf, Hals und Neuroanatomie: 115 Tabellen*. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. 541 S. (Prometheus / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Unter Mitarb. von Jürgen Rude. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker).
40. Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B. *Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie*. 4. Berlin: Berliner Medizinische Verlagsanstalt; 1999.

41. 19.4 Schilddrüse und Nebenschilddrüse. In: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel [Internet]. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Thieme Verlag; 2015 [zitiert 25. Juni 2017]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/html/10.1055/b-0035-104827?lang=de#>
42. Stalla GK, Herausgeber. Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten: mit 151 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. 1278 S.
43. M R, Gain T, Bottermann P. Schilddrüsenerkrankungen. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg.) Endokrine Erkrankungen. 5. Auflage. Jena: Urban und Fischer München; 2004.
44. Farahati J, Wegscheider K, Christ K, Gilman E, Oing W. Gender-specific determinants of goiter. *Biol Trace Elem Res*. Dezember 2006;113(3):223–30.
45. Herold G, Dr. Gerd Herold, Herausgeber. Innere Medizin 2017: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerold Herold; 2017. 997 S.
46. Hotze L-A. Schilddrüse: mehr wissen - besser verstehen; der Weg zur sicheren Diagnose und den besten Therapien. Georg Thieme Verlag; 2008. 204 S.
47. Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland. :22.
48. BMEL - Gesunde Ernährung - Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings [Internet]. [zitiert 25. Mai 2018]. Verfügbar unter: https://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/_Texte/DEGS_JodStudie.html
49. Brix TH, Hegedüs L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. *Ann Med*. April 2000;32(3):153–6.
50. Bertelsen JB, Hegedüs L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 1994;4(3):327–31.
51. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry*. November 1988;145(11):1428–30.
52. Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, u. a. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. März 2000;52(3):273–8.
53. Schilddrüsenfunktionsstörungen unter nutritiven Aspekten [Internet]. Paracelsus, die Heilpraktikerschulen. 2017 [zitiert 27. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.paracelsus.de/magazin/ausgabe/199806/schilddruesenfunktionsstoerungen-unter-nutritiven-aspekten/>
54. Hegedüs L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med*. 21. Oktober 2004;351(17):1764–71.
55. Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J. Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surg Oncol*. 1. Juli 2006;15(1):33–42.
56. Simeone JF, Daniels GH, Mueller PR, Maloof F, vanSonnenberg E, Hall DA, u. a. High-resolution real-time sonography of the thyroid. *Radiology*. November 1982;145(2):431–5.
57. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, Rosengarten J, Hyun H, Collins B, u. a. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab*. Dezember 1997;82(12):4020–7.

58. Schilddrüsenknoten: Ursachen, Behandlung, Prognose [Internet]. NetDoktor.de. [zitiert 25. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.netdoktor.de/symptome/schilddruesenknoten/>
59. Becker D, Lohner W, Martus P, Hahn EG. Farbdopplersonographische Detektion von fokalen Schilddrüsenautonomien. *Ultraschall Med.* April 1999;20(02):41–6.
60. Reiser M, Bartenstein P, Herausgeber. *Radiologie: 110 Tabellen.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 728 S. (Duale Reihe).
61. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1. März 2000;142(3):224–30.
62. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* Februar 2003;24(1):102–32.
63. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkol.* 1. Januar 2005;11(1):11–9.
64. Lutz HT. *Ultraschallfibel Innere Medizin.* Springer Science & Business Media; 2007. 477 S.
65. Overview of the 2015 American Thyroid Association guidelines for managing thyroid nodules and differentiated thyroid cancer - New Zealand Medical Journal [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2016/vol-129-no-1441-9-september-2016/7002>
66. Rieger R, Pimpl W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery.* Juli 1989;106(1):6–10.
67. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin North Am.* März 2012;96(2):329–49.
68. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. *Dis--Mon DM.* September 2004;50(9):486–526.
69. Zhang F, Oluwo O, Castillo FB, Gangula null, Castillo M, Farag F, u. a. THYROID NODULE LOCATION ON ULTRASONOGRAPHY AS A PREDICTOR OF MALIGNANCY. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 1. November 2018;
70. Giuffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med.* Dezember 1995;99(6):642–50.
71. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, u. a. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 7. November 2000;133(9):696–700.
72. Loy TJ, Sundram FX. Diagnostic management of solitary thyroid nodules. *Ann Acad Med Singapore.* November 1989;18(6):658–64.
73. Oommen R, Walter NM, Tulasi NR. Scintigraphic diagnosis of thyroid cancer. Correlation of thyroid scintigraphy and histopathology. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. Mai 1994;35(3):222–5.
74. Majumder KR, Karmakar R, Karim SS, Al-Mamun A. Malignancy in Solitary Thyroid Nodule. *Mymensingh Med J MMJ.* Januar 2016;25(1):39–44.
75. Schilddrüsenknoten - www.endokrinologie.net [Internet]. [zitiert 26. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.endokrinologie.net/krankheiten-schilddruese-knoten.php>

76. Baenkler H-W, Herausgeber. Kurzlehrbuch Innere Medizin: 163 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2007. 723 S.
77. Dr. Georg Zettinig [Internet]. [zitiert 16. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.nuklearmedizin.org/Hyperthyreose.htm>
78. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Januar 1993;128(1):51–5.
79. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, u. a. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. Mai 2002;87(5):1941–6.
80. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K, LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2011;96(9):2786–95.
81. TSH-suppressive Behandlung mit L-Thyroxin bei Schilddrüsenknoten selten erfolgreich [Internet]. [zitiert 27. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=5961>
82. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet Lond Engl*. 15. September 2001;358(9285):861–5.
83. Hörmann R. Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin: ABW, Wiss.-Verl; 2005. 267 S.
84. Korkusuz H. Thermoablation von Schilddrüsenknoten. *Nukl*. September 2016;39(3):227–31.
85. [Thermal ablation of malignant lung tumours]. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 3. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329865>
86. Thermal Ablation of Renal Tumors: Indications, Techniques and Results. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 3. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159218>
87. [Thermoablative therapy of hepatocellular carcinoma. Indications, technique and results]. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 3. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981447>
88. Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim J, Sung JY, Shin JH, u. a. Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules and Recurrent Thyroid Cancers: Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 1. April 2012;13(2):117–25.
89. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *Am J Roentgenol*. 1. Februar 2000;174(2):323–31.
90. Oyama Y, Nakamura K, Matsuoka T, Toyoshima M, Yamamoto A, Okuma T, u. a. Radiofrequency ablated lesion in the normal porcine lung: long-term follow-up with MRI and pathology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Juni 2005;28(3):346–53.
91. Happel C, Korkusuz H, Koch DA, Grünwald F, Kranert WT. Combination of ultrasound guided percutaneous microwave ablation and radioiodine therapy in benign thyroid diseases. A suitable method to reduce the ¹³¹I activity and hospitalization time? *Nukl Nucl Med*. 2015;54(3):118–24.

92. Cesareo R, Palermo A, Pasqualini V, Cianni R, Gaspa G, Manfrini S, u. a. Radiofrequency ablation for the management of thyroid nodules: A critical appraisal of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1. Dezember 2017;87(6):639–48.
93. Korkusuz H, Nimsdorf F, Happel C, Ackermann H, Grünwald F. Percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules. Functional imaging in comparison to nodular volume reduction at a 3-month follow-up. *Nukl Nucl Med*. 2015;54(1):13–9.
94. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, u. a. Thyroid Nodules and Related Symptoms Are Stably Controlled Two Years After Radiofrequency Thermal Ablation. *Thyroid*. 1. März 2009;19(3):219–25.
95. Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign Predominantly Solid Thyroid Nodules: Prospective Study of Efficacy of Sonographically Guided Radiofrequency Ablation Versus Control Condition. *Am J Roentgenol*. 1. April 2010;194(4):1137–42.
96. Kohlhase KD, Korkusuz Y, Gröner D, Erbeling C, Happel C, Luboldt W, u. a. Bipolar radiofrequency ablation of benign thyroid nodules using a multiple overlapping shot technique in a 3-month follow-up. *Int J Hyperthermia*. 3. Juli 2016;32(5):511–6.
97. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules: Radiofrequency and Laser. *Korean J Radiol*. 2011;12(5):525–40.
98. Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol*. 15. April 2013;5(4):71–80.
99. Bernardi S, Lanzilotti V, Papa G, Panizzo N, Dobrinja C, Fabris B, u. a. Full-Thickness Skin Burn Caused by Radiofrequency Ablation of a Benign Thyroid Nodule. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Januar 2016;26(1):183–4.
100. Dobnig H, Zechmann W, Hermann M, Lehner M, Heute D, Mirzaei S, u. a. Radiofrequenzablation von Schilddrüsenknoten: Good Clinical Practice Empfehlungen. *J Für Klin Endokrinol Stoffwechs*. September 2018;11(3):73–80.
101. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Moving-Shot versus Fixed Electrode Techniques for Radiofrequency Ablation: Comparison in an Ex-Vivo Bovine Liver Tissue Model. *Korean J Radiol*. 2014;15(6):836–43.
102. Kim Y-S, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. April 2006;16(4):361–7.
103. Korkusuz Y, Erbeling C, Kohlhase K, Luboldt W, Happel C, Grünwald F. Bipolar Radiofrequency Ablation of Benign Symptomatic Thyroid Nodules: Initial Experience. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. Juli 2016;188(7):671–5.
104. Park KW, Shin JH, Han B-K, Ko EY, Chung JH. Inoperable Symptomatic Recurrent Thyroid Cancers: Preliminary Result of Radiofrequency Ablation. *Ann Surg Oncol*. 1. September 2011;18(9):2564–8.
105. Shin JH, Baek JH, Ha EJ, Lee JH. Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules: Basic Principles and Clinical Application [Internet]. *International Journal of Endocrinology*. 2012 [zitiert 24. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2012/919650/>

106. Zeitung Ä. Thermoablation: Option bei Knoten [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/hormonstoerungen/schilddruesen-erkrankungen>, <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/hormonstoerungen/schilddruesen-erkrankungen/article/881120/thermoablation-option-knoten.html>
107. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* Oktober 2005;25 Suppl 1: S69-83.
108. Bernardi ICD, Floridi C, Muollo A, Giacchero R, Dionigi GL, Reginelli A, u. a. Vascular and interventional radiology radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: literature review. *Radiol Med (Torino).* 1. Juli 2014;119(7):512–20.
109. Wang J-F, Wu T, Hu K-P, Xu W, Zheng B-W, Tong G, u. a. Complications Following Radiofrequency Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl).* 5. Juni 2017;130(11):1361–70.
110. Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Sung JY, Kim JK, Shong YK. Radiofrequency versus Ethanol Ablation for Treating Predominantly Cystic Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *Korean J Radiol.* 2015;16(6):1332–40.
111. Papini E, Gugliemi R, Pacella CM. Laser, radiofrequency, and ethanol ablation for the management of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Oktober 2016;23(5):400.
112. Hegedüs L. Therapy: a new nonsurgical therapy option for benign thyroid nodules? *Nat Rev Endocrinol.* September 2009;5(9):476–8.
113. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, u. a. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Oktober 2015;100(10):3903–10.
114. Pacella CM, Mauri G, Cesareo R, Paqualini V, Cianni R, De Feo P, u. a. A comparison of laser with radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a propensity score matching analysis. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2017;33(8):911–9.
115. Mauri G, Cova L, Monaco CG, Sconfienza LM, Corbetta S, Benedini S, u. a. Benign thyroid nodules treatment using percutaneous laser ablation (PLA) and radiofrequency ablation (RFA). *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 15. November 2016;1–5.
116. Patientenfälle [Internet]. DZTA®. [zitiert 4. März 2019]. Verfügbar unter: <https://dzta.de/patientenfaelle/>
117. Wong K-P, Lang BH-H. Use of radiofrequency ablation in benign thyroid nodules: a literature review and updates. *Int J Endocrinol.* 2013;2013: 428363.
118. Sim JS, Baek JH, Lee J, Cho W, Jung SI. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: depicting early sign of regrowth by calculating vital volume. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2017;33(8):905–10.
119. Deandrea M, Limone P, Basso E, Mormile A, Ragazzoni F, Gamarra E, u. a. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol.* Mai 2008;34(5):784–91.
120. Baek JH, Moon W-J, Kim YS, Lee JH, Lee D. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *World J Surg.* September 2009;33(9):1971–7.

121. Aysan E, Idiz UO, Akbulut H, Elmas L. Single-session radiofrequency ablation on benign thyroid nodules: a prospective single center study: Radiofrequency ablation on thyroid. *Langenbecks Arch Surg*. Mai 2016;401(3):357–63.
122. Bernardi S, Stacul F, Michelli A, Giudici F, Zuolo G, de Manzini N, u. a. 12-month efficacy of a single radiofrequency ablation on autonomously functioning thyroid nodules. *Endocrine*. September 2017;57(3):402–8.
123. Tang X, Cui D, Chi J, Wang Z, Wang T, Zhai B, u. a. Evaluation of the safety and efficacy of radiofrequency ablation for treating benign thyroid nodules. *J Cancer*. 2017;8(5):754–60.
124. Sharen G, Zhang B, Zhao R, Sun J, Gai X, Lou H. Retrospective epidemiological study of thyroid nodules by ultrasound in asymptomatic subjects. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1661–5.
125. Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, u. a. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. Oktober 2002;110(7):348–54.
126. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Juni 1998;48(6):701–6.
127. Cesareo R, Naciu AM, Iozzino M, Pasqualini V, Simeoni C, Casini A, u. a. Nodule size as predictive factor of efficacy of radiofrequency ablation in treating autonomously functioning thyroid nodules. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. August 2018;34(5):617–23.
128. Huh JY, Baek JH, Choi H, Kim JK, Lee JH. Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session--prospective randomized study. *Radiology*. Juni 2012;263(3):909–16.
129. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients | SpringerLink [Internet]. [zitiert 6. September 2018]. Verfügbar unter: <https://link-springer-com.proxy.ub.uni-frankfurt.de/article/10.1007%2Fs00330-012-2671-3>
130. Mader OM, Tanha NF, Mader A, Happel C, Korkusuz Y, Grünwald F. Comparative study evaluating the efficiency of cooled and uncooled single-treatment MWA in thyroid nodules after a 3-month follow up. *Eur J Radiol Open*. 2017; 4:4–8.
131. Korkusuz Y, Mader A, Gröner D, Ahmad S, Mader OM, Grünwald F, u. a. Comparison of Mono- and Bipolar Radiofrequency Ablation in Benign Thyroid Disease. *World J Surg*. 4. Mai 2017;1–8.
132. Korkusuz Y, Mader OM, Kromen W, Happel C, Ahmad S, Gröner D, u. a. Cooled microwave ablation of thyroid nodules: Initial experience. *Eur J Radiol*. November 2016;85(11):2127–32.
133. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP, Fonderico F, Macchia PE, Misso C, u. a. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study. *J Clin Endocrinol Metab*. Dezember 2012;97(12):4439–45.
134. Lang BHH, Woo Y-C, Chiu KW-H. Sequential high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation in the treatment of benign multinodular goitre: an observational retrospective study. *Eur Radiol*. August 2018;28(8):3237–44.

135. Heck K, Happel C, Grünwald F, Korkusuz H. Percutaneous microwave ablation of thyroid nodules: effects on thyroid function and antibodies. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2015;31(5):560–7.
136. Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Del Guerra P, u. a. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Januar 1997;46(1):9–15.
137. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y, u. a. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *Am J Neuroradiol*. 1. Juli 2015;36(7):1321–5.
138. Cervelli R, Mazzeo S, Boni G, Boccuzzi A, Bianchi F, Brozzi F, u. a. Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(4):608–16.
139. Mainini AP, Monaco C, Pescatori LC, Angelis CD, Sardanelli F, Sconfienza LM, u. a. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. *J Ultrasound*. 1. März 2017;20(1):11–22.
140. Turtulici G, Orlandi D, Corazza A, Sartoris R, Derchi LE, Silvestri E, u. a. Percutaneous radiofrequency ablation of benign thyroid nodules assisted by a virtual needle tracking system. *Ultrasound Med Biol*. Juli 2014;40(7):1447–52.
141. Keller D. Parametrisch oder nichtparametrisch? Das ist hier die Frage. [Internet]. Statistik und Beratung - Daniela Keller. 2012 [zitiert 28. April 2019]. Verfügbar unter: <https://statistik-und-beratung.de/2012/09/parametrisch-oder-nichtparametrisch-das-ist-hier-die-frage/>

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ANOVA	Analysis of variance
ATA	American Thyroid Association
cm	Zentimeter
€	Euro
EGF	Epidermal growth factor
et al.	und andere
FGF	Fibroblast growth factor
FNP	Feinnadelpunktion
fT ₃	Freies Trijodthyronin
fT ₄	Freies Tetrajodthyronin (=Thyroxin)
°C	Grad Celsius
h	Stunde
HIFU	Hoch intensivierter fokussierter Ultraschall
IGF	Insulin-like growth factors
IU	Internationale Einheit
IRMA	Immunradiometric Assay
¹³¹ -Jod	Radioaktives Jod-Isotop
J	Joule
kJ	Kilojoule
kHz	Kilohertz

l	Liter
Lat.	Lateinisch
LAT	Laserablationstherapie
LETH	Low Energy Thyroid collimator
L-Thyroxin	Levothyroxin
M.	Morbus
MBq	Megabecquerel
mE	Millieinheiten
MHz	Megahertz
MIBI	Methoxy-iso-butyl-isonitril-Ligand
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MOST	Multiple overlapping shot technique
MWA	Mikrowellenablation
min	Minute
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
OP	Operation
p	Signifikanzwert
PAST	Paleontological statistic software package for education
PEIT	Perkutane Ethanolinjektions-Therapie
r	Korrelationskoeffizient
RCAP	Resistence Controlled Automatic Power

RIA	Radioimmunoassay
RFA	Radiofrequenzablation
s	Sekunde
T0	Vor Ablation
T1	24 h nach Ablation
T2	3 Monate nach Ablation
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin (=Thyroxin)
hTG	Humanes Thyreoglobulin
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
T-Lymphozyt	Weiße Blutzellen der Immunabwehr (T =Thymus = Ort der Ausreifung)
TPO-AK	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (Thyroid Peroxidase)
TRAK	TSH Rezeptor Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreidea-Stimulierendes Hormon
Vol.-%	Volumenprozent
W	Watt = J/s
WHO	World Health Organization (= Weltgesundheitsorganisation)
µg	Mikrogramm
^{99m} Tc	^{99m} Technetium-Perotechnetat
%	Prozent

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelkreis der hypothalamisch-hypophysären Steuerung angelehnt an [Kluthe B 2006]: Schilddrüsenfunktion	6
Abbildung 2: Diagnostik und Therapiealgorithmus von Schilddrüsenknoten; angelehnt an [Hegedüs et al.]: „Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives“.	13
Abbildung 3: Übersicht der Behandlungsmöglichkeiten symptomatischer benigner Schilddrüsenknoten; angelehnt an [Meyer, Rening, Aberle]: „Nicht operative Therapie benigner nodulärer Schilddrüsenveränderungen“	14
Abbildung 4: Ultraschallbilder einer RFA-Ablation mittels „multiple-overlapping- shot“-Technik (MOST); von [Prof. Dr. Dr. Korkusuz].	17
Abbildung 5: Schilddrüsenszintigraphie [aus dzta.de]	22
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung heißer Knotenmorphie in solide, zystisch und komplex	26
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung kalter Knotenmorphie in solide zystisch und komplex	27
Abbildung 8: Altersvergleich der heißen und kalten Knotengruppe	27
Abbildung 9: Knotenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 zwischen heißen und kalten Knoten	28
Abbildung 10: Schilddrüsenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 zwischen heißen und kalten Knoten	28
Abbildung 11: Relative Knotenvolumenreduktion heißer und kalter Knoten von Zeitpunkt T0 zu 3 Monate-Follow-up durch bipolare RFA	29
Abbildung 12: Prozentuale Volumenreduktion der Schilddrüse durch bipolare RFA nach 3 Monaten in heißer und kalter Knotengruppe	30
Abbildung 13: Verwendete Leistung [W] bei bipolarer RFA heißer und kalter Knoten	33
Abbildung 14: Schmerzempfinden zwischen heißen und kalten Knoten	34
Abbildung 15: Ultraschall-Doppler: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA	35
Abbildung 16: Ultraschall-Echogenität: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA	36
Abbildung 17: Ultraschall-Elastographie: Gegenüberstellung heißer und kalter Knoten vor und nach RFA	37
Abbildung 18: T3 [nmol/l] prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten; Vergleich zwischen heißen und kalten Knoten	38
Abbildung 19: TSH [mE/l] bei heißen und kalten Knoten prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten	40
Abbildung 20: Thyreoglobulin [ng/ml] prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten heiße vs. kalte Knoten	41
Abbildung 21: TRAK [IU/l] prä-, post-ablativ und nach 3 Monaten in heißer und kalter Knotengruppe	42
Abbildung 22: Korrelation zwischen A: Alter [y] und B: Knotenvolumen [ml] zum Zeitpunkt T0 bei heißen Knoten	45
Abbildung 23: Korrelation Alter [y] zu Schilddrüsen-Volumen [ml] zum Zeitpunkt T0 in kalter Knotengruppe	46

Abbildung 24: Korrelation zwischen A: Alter [y] und B: absoluter Volumenreduktion [ml] kalter Knoten	47
Abbildung 25: Korrelation zwischen A: Knotenvolumen [ml] und B: benötigte Energie [kJ]	48
Abbildung 26: Korrelation zwischen A: Knotenvolumen [ml] und B: absoluter Volumenreduktion [ml]	49
Abbildung 27: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Zeit [s] bei heißen Knoten	80
Abbildung 28: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Leistung [W] heiße Knoten	81
Abbildung 29: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Energie [kJ] kalter Knoten	81
Abbildung 30: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Zeit [s] kalte Knoten	82
Abbildung 31: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Leistung [J/s] kalte Knoten	82

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ultraschallkriterien für Benignität und Malignität bei Schilddrüsenknoten angelehnt an [Hegedüs et al.]	9
Tabelle 2: Datenübersicht	31
Tabelle 3: Gesamtübersicht der erhobenen laborchemischen Daten	44
Tabelle 4: Übersicht statistischer Testverfahren, [Keller 2012]	80

9.4 Ergänzende Grafiken

Tabelle 4: Übersicht statistischer Testverfahren, [Keller 2012](141)

	Parametrisch	Nichtparametrisch
Daten	normalverteilt	nicht normalverteilt
Vergleich von 2 unabhängigen Stichproben	t-Test	Mann-Whitney-U Test
Vergleich von 2 abhängigen Stichproben	gepaarter t-Test	Wilcoxon Paarvergleichstest
Vergleich von mehr als 2 unabhängigen Stichproben	einfaktorielle Varianzanalyse	Kruskal-Wallis-Test
Vergleich von mehr als 2 abhängigen Stichproben	Varianzanalyse mit Messwiederholungen	Friedman-Test
Korrelation zwischen 2 Stichproben	Pearson-Korrelation	Spearman-Korrelation

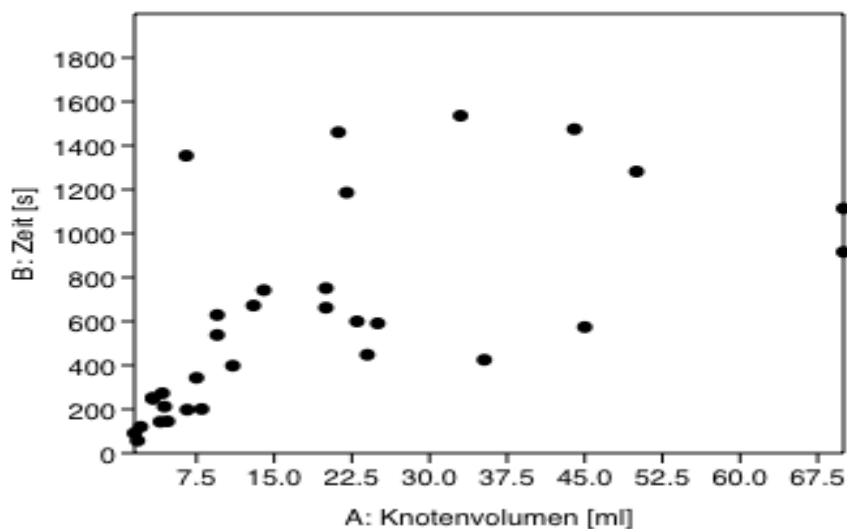


Abbildung 27: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Zeit [s] bei heißen Knoten: Signifikante Zunahme der benötigten Zeit mit zunehmendem Knotenvolumen ($r = 0,76$; $*p < 0,00001$)

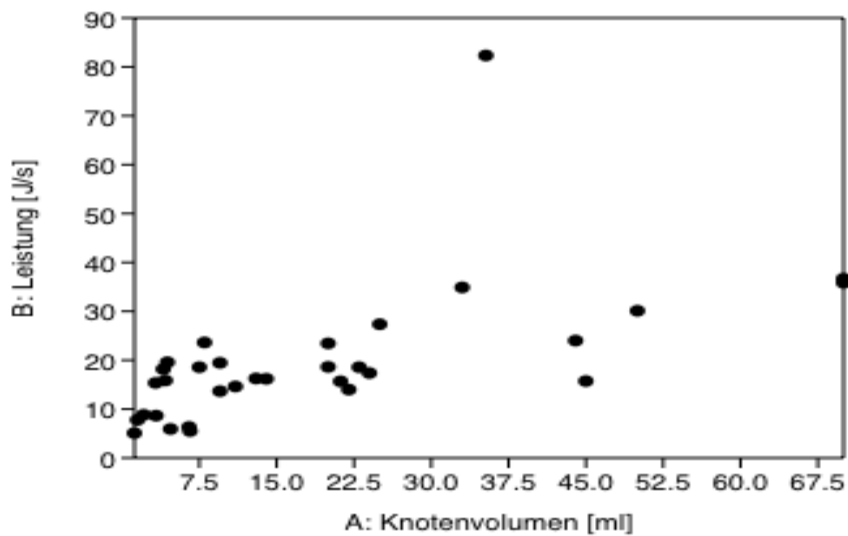


Abbildung 28: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Leistung [W] heiße Knoten: Signifikante Zunahme der verwendeten Leistung mit zunehmendem Knotenvolumen ($r = 0,70$; $*p < 0,00001$)

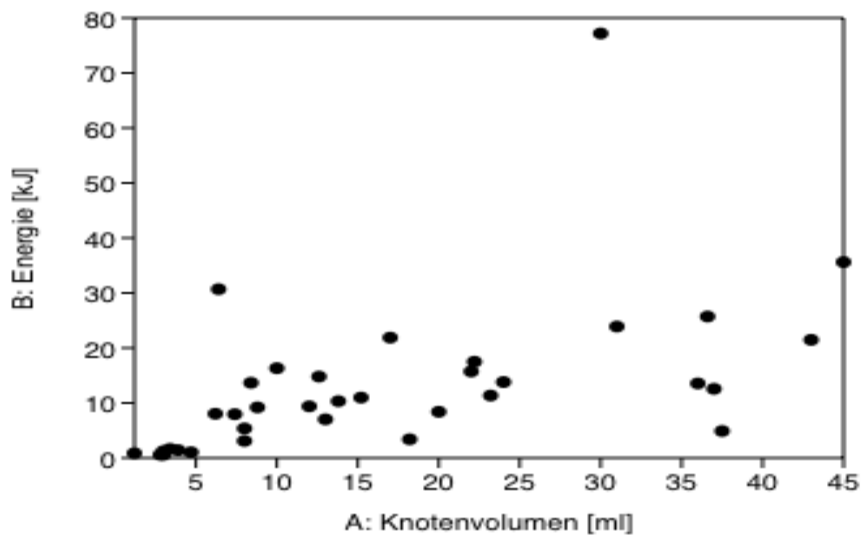


Abbildung 29: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Energie [kJ] kalter Knoten: Signifikante Zunahme der verwendeten Energie mit zunehmendem Knotenvolumen ($r = 0,70$; $*p < 0,00001$)

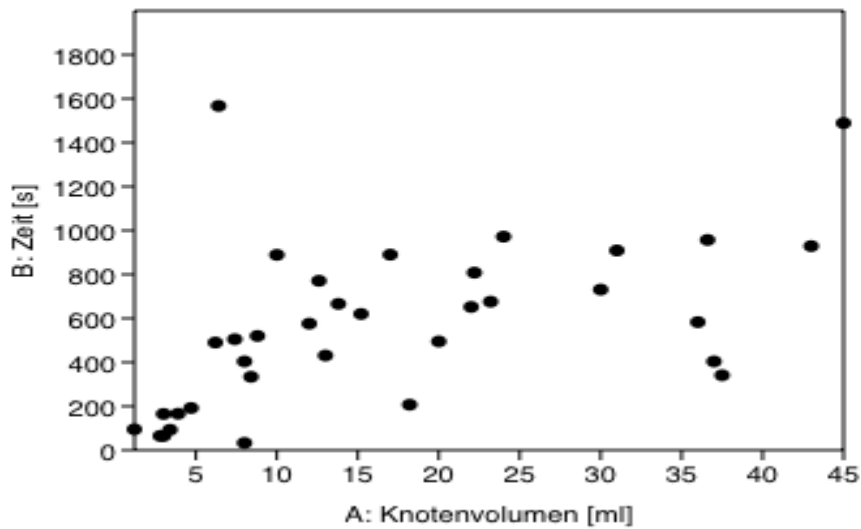


Abbildung 30: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Zeit [s] kalte Knoten: Signifikante Zunahme der benötigten Zeit mit zunehmendem Knotenvolumen ($r = 0,64$; $*p = 0,00003$)

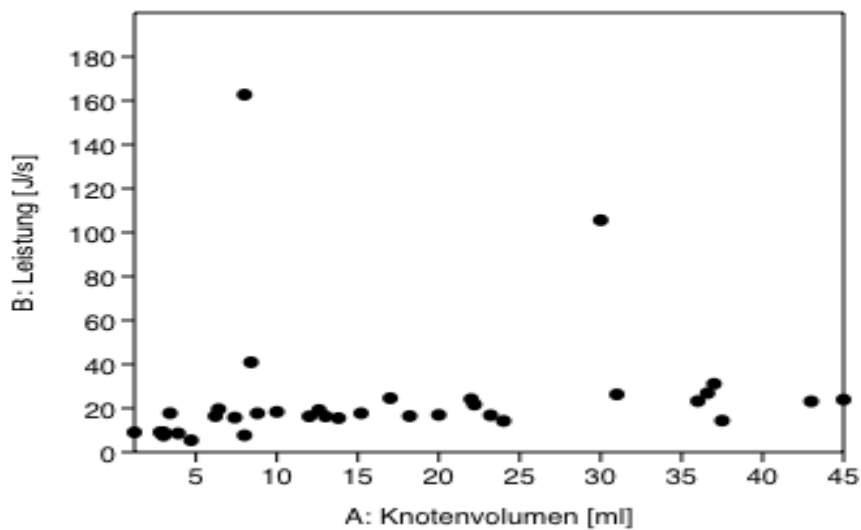


Abbildung 31: Korrelation Knotenvolumen [ml] zu Leistung [J/s] kalte Knoten: Signifikante Zunahme der verwendeten Leistung mit zunehmendem Knotenvolumen ($r = 0,56$; $*p = 0,0005$)

9.7 Schriftliche Erklärung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Bipolare Radiofrequenzablation gutartiger Schilddrüsenknoten: eine vergleichende Analyse szintigraphisch hyper- und hypofunktioneller Knoten

in der Klinik für Nuklearmedizin unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Dr. Hüdayi Korkusuz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen