

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

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Acoustic Radiation Force Impulse Imaging zur Differenzierung
von Schilddrüsenknoten**

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

vorgelegt von

Christian Berner

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Mireen Friedrich-Rust
Korreferent:	Prof. Dr. Frank Grünwald
Tag der mündlichen Prüfung:	19.01.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	11
1. Einleitung.....	13
1.1 Pathomorphologische Veränderungen der Schilddrüse.....	13
1.2 Schilddrüsenknoten.....	17
1.2.1 Epidemiologie maligner Schilddrüsenknoten.....	17
1.2.2 Ätiologie.....	18
1.2.3 Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome.....	20
1.2.4 Klinik.....	24
1.2.5 Diagnostik.....	25
1.3 Anwendungsgebiete der Sonographie	28
1.4 Anwendungsgebiete der Real-Time Elastographie	32
1.5 Anwendungsgebiete der Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung..	32
1.6 Fragestellungen und Ziele der Studie.....	32
2. Material und Methoden.....	33
2.1 Patientenkollektiv.....	33
2.2 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)/Histologie.....	34
2.3 Konventionelle Sonographie (B-Mode und Doppler).....	35
2.4 Real-Time Elastographie (RTE).....	39
2.5 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung.....	44
3. Statistische Analyse.....	48
4. Ergebnisse.....	49
4.1 Konventionelle Sonographie.....	51
4.2 Real-Time Elastographie.....	58
4.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung.....	59
4.4 Vergleich und Kombination von RTE und ARFI- Bildgebung.....	63
5. Diskussion.....	67
Interessenbekundung & Finanzierung.....	84
Literaturverzeichnis.....	85
Schriftliche Erklärung.....	96
Danksagung & Lebenslauf.....	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konventionelle B-Mode Sonographie.....	36
Abbildung 2a: PD- Sonographie Vaskularisationsmuster Pattern 1.....	37
Abbildung 2b: PD-Sonographie, Vaskularisationsmuster Pattern 2.....	37
Abbildung 2c: PD-Sonographie, Vaskularisationsmuster Pattern 3.....	38
Abbildung 2d: PD-Sonographie, Vaskularisationsmuster Pattern 4.....	38
Abbildung 3: Grundprinzip der Real-Time Elastographie nach Frey et al....	39
Abbildung 4: Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie.....	40
Abbildung 5: Elastizitätsgrade der RTE nach Asteria et al.....	41
Abbildung 6a: Real-Time Elastographie B-Mode Sonographie Score 1.....	42
Abbildung 6b: Real-Time Elastographie B-Mode Sonographie Score 2.....	42
Abbildung 6c: Real-Time Elastographie, B-Mode Sonographie Score 3.....	43
Abbildung 6d: Real-Time Elastographie, B-Mode Sonographie Score 4.....	43
Abbildung 7: Funktionsprinzip der ARFI- Bildgebung.....	45
Abbildung 8a: ARFI- Messung in gesundem Schilddrüsengewebe.....	46
Abbildung 8b: ARFI- Messung in Schilddrüsenknoten.....	47
Abbildung 8c: ARFI- Messung in Schilddrüsenknoten.....	47
Abbildung 9: ROC- Kurven der ARFI-Bildgebung.....	61
Abbildung 10a: ARFI- Messung in gesundem Schilddrüsengewebe.....	62
Abbildung 10b: ARFI- Messung in Schilddrüsenknoten.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	50
Tabelle 2: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und LR+ von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Ultraschall-Muster (einschließlich Real-Time Elastographie und ARFI- Bildgebung) bei nodulären Schilddrüsenveränderungen.....	53
Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten	54
Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie).....	55
Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie).....	56
Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie).....	57
Tabelle 7: ARFI Geschwindigkeitsmessungen.....	60
Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten.....	64
Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten.....	65
Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten.....	66

Abkürzungsverzeichnis

123I	radioaktives Iod- Isotop
18F-FDG	18- Fluor Fluor- Deoxyglykose
99mTC-Technetium	radioaktives Technetium- Isotop
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AME	Associazione Medici Endocrinologi
ATA	American Thyroid Association
AUROC	Area under, bezogen auf die ROC- Kurve
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAM	kombinierte Autokorrelationsmethode
cm	Zentimeter, Maßeinheit
cm ³	Kubikzentimeter, Maßeinheit
CT	Computertomographie
C-Zellen	Calcitonin-produzierende Zellen
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EGF	epidermal growth factor
ES	Elastizitäts-Score
ETA	European Thyroid Association
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
HI-RTE	Hitachi Real-Time Elastography
IGF I	insulin-like growth factor I
>	mathematisches Verhältniszeichen: größer als
<	mathematisches Verhältniszeichen: kleiner als
≤	mathematisches Verhältniszeichen: kleiner oder gleich

≥	mathematisches Verhältniszeichen: größer oder gleich
±	mathematisches Verhältniszeichen: eingeschlossener Zahlenbereich
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MHz	Megahertz, Maßeinheit
ml	Milliliter, Maßeinheit
mm	Millimeter, Maßeinheit
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter pro Sekunde, Maßeinheit
mU/l	mikro Unit pro Liter, Maßeinheit
µg	Mikrogramm, Maßeinheit
NPV	negativer prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio, Quotenverhältnis
PD	Power-Doppler
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
pTMN	pathologische, postoperative histopathologische Klassifikation
p- Wert	statistische Wahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
RET	Rezeptor-Thyrosinkinase
ROC- Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
ROI	Region of Interest
RR	relatives risiko
RTE	Real-Time Elastographie
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
TcTU	Technetium-Thyreoidea-Uptake
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem

US

Ultraschall

Vask.

Vaskularisation

vs.

versus

WHO

World Health Organization

z.B.

zum Beispiel

Zusammenfassung

Acoustic Radiation Force Impulse Imaging zur Differenzierung von Schilddrüsenknoten

Aufbau:

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung ist eine auf der konventionellen Ultraschall- Bildgebung basierende Elastographie- Methode, die die quantitative Messung der Festigkeit und Elastizität von Gewebe ermöglicht. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, ARFI- Bildgebung für die Differenzierung von Schilddrüsenknoten zu evaluieren und mit der bereits gut erprobten qualitativen Messmethode der Real-Time Elastographie (RTE) zu vergleichen.

Material und Methoden:

ARFI- Bildgebung basiert auf der Aussendung von akustischen Impulsen in Gewebe, wodurch lokale Gewebeverschiebungen hervorgerufen werden. Die dabei entstehenden Transversalwellen wiederum werden über auf Korrelation basierende Methoden mittels Ultraschallwellen detektiert und in m/s angegeben. Einschlusskriterien der Studie waren: Knoten ≥ 5 mm sowie eine zytologische/histologische Aufarbeitung. Alle Patienten erhielten eine konventionelle Ultraschall- Untersuchung, eine Real-Time Elastographie sowie eine ARFI- Bildgebung.

Ergebnisse:

Es standen 158 Knoten aus 138 Patienten zur Analyse zur Verfügung. 137 Knoten erbrachten bei der zytologischen/histologischen Aufarbeitung ein benignes Ergebnis, 21 Knoten hingegen wurden als maligne eingestuft. Die

mittlere Geschwindigkeit der Messungen der ARFI- Bildgebung in gesundem Schilddrüsengewebe betrug 1,76 m/s, in benignen Knoten 1,90 m/s und in malignen Knoten 2,69 m/s. Es konnte kein signifikanter Unterschied der mittleren Geschwindigkeit zwischen gesundem Schilddrüsengewebe und benignen Knoten ermittelt werden, wohingegen ein signifikanter Unterschied zwischen malignen Knoten und gesundem Schilddrüsengewebe ($p=0,0019$) einerseits und benignen Schilddrüsenknoten ($p=0,0039$) andererseits bestand. Für die diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen RTE und ARFI- Bildgebung festgestellt werden (0,74 vs. 0,69, $p=0,54$). Die Kombination von RTE und ARFI- Bildgebung erhöhte die Spezifität bei der Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten von 72% (nur RTE) auf 92% (kombiniert).

Schlussfolgerungen:

ARFI- Bildgebung kann als zusätzliche Methode bei der diagnostischen Aufarbeitung von Schilddrüsenknoten genutzt werden und liefert dabei einen hohen negativen prädiktiven Wert sowie vergleichbare Ergebnisse wie die RTE.

Abstract

Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Differentiation of Thyroid Nodules

Objective:

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Imaging is an ultrasound-based elastography method enabling quantitative measurement of tissue stiffness. The aim of the present study was to evaluate ARFI-imaging for differentiation of thyroid nodules and to compare it to the well evaluated qualitative real-time elastography (RTE).

Methods:

ARFI-imaging involves the mechanical excitation of tissue using acoustic pulses to generate localized displacements resulting in shear-wave propagation which is tracked using correlation-based methods and recorded in m/s. Inclusion criteria were: nodules ≥ 5 mm, and cytological/histological assessment. All patients received conventional ultrasound, real-time elastography (RTE) and ARFI-imaging.

Results:

One-hundred-fifty-eight nodules in 138 patients were available for analysis. One-hundred-thirty-seven nodules were benign on cytology/histology, and twenty-one nodules were malignant. The median velocity of ARFI-imaging in the healthy thyroid tissue, as well as in benign and malignant thyroid nodules was 1.76m/s, 1.90m/s, and 2.69m/s, respectively. While no significant difference in median velocity was found between healthy thyroid tissue and benign thyroid nodules, a significant difference was found between malignant thyroid nodules on the one hand and healthy thyroid tissue ($p=0.0019$) or benign thyroid

nodules ($p=0.0039$) on the other hand. No significant difference of diagnostic accuracy for the diagnosis of malignant nodules was found between RTE and ARFI-imaging (0.74 vs. 0.69, $p=0.54$). The combination of RTE with ARFI increased specificity for the diagnosis of malignant thyroid nodule from 72% (RTE alone) to 92% (combination of both).

Conclusions:

ARFI can be used as additional tool in the diagnostic work up of thyroid nodules with high negative predictive value and comparable results to RTE.

1 Einleitung

1.1 Pathomorphologische Veränderungen der Schilddrüse

Die Ausbildung einer Struma sowie das Vorhandensein von nodösen (knotigen) Veränderungen der Schilddrüse gelten neben der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung als Risikofaktoren für die Ausbildung von Schilddrüsenkrebs. Laut statistischem Bundesamt ist es zwischen 1990 und 2004 zu einem Anstieg der Prävalenz von Schilddrüsenkrebs gekommen, wobei sich auch die Überlebensaussichten aufgrund besserer Früherkennungs- und Behandlungsoptionen verbessert haben (1). Das Auftreten der genannten, sonomorphologisch nachweisbaren Veränderungen der Schilddrüse wird durch Jodmangel begünstigt. In der Papillon-Studie konnte anhand der Untersuchung einer unselektionierten Population von Erwachsenen gezeigt werden, dass in Deutschland, das trotz einiger Verbesserungen in den letzten Jahren weiterhin ein Jodmangelgebiet ist, eine Vielzahl an Personen (ca. 33 %), bei denen zuvor keine Schilddrüsenerkrankung oder Medikamenteneinnahme bekannt war, von den Auswirkungen der Jodmangelversorgung betroffen sind. Diese Personen fallen entweder durch das Vorhandensein einer Struma und/oder von nodösen Veränderungen im konventionellen Ultraschall auf, wobei auch ein Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und der Wahrscheinlichkeit für die Nachweisbarkeit einer sonographisch detektierbaren Schilddrüsenveränderung besteht. Männer haben im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Struma, wohingegen Frauen im Vergleich beider Geschlechter vermehrt von nodösen Veränderungen betroffen sind (2). Die konventionelle Ultraschalluntersuchung ist eine erprobte und exakte Methode, um Schilddrüsenveränderungen, insbesondere auch Knoten, zu detektieren. Es gestaltet sich jedoch schwierig, genauere Aussagen über die Dignität der Knoten zu treffen. Dabei ist es wünschenswert zu wissen, welche sonographischen Kriterien am Geeignetesten sind, um einen Schilddrüsenknoten einer weitergehenden Abklärung zuzuführen, was in diversen Studien evaluiert wurde (3; 4).

In Ergänzung zu der Sonographie unter Anwendung der bereits erwähnten Malignitätskriterien werden neben einer standardmäßigen in-vitro Untersuchung des TSH (Thyreoida- stimulierendes Hormon) - Wertes als weitere in-vivo Untersuchungsmethoden die Schilddrüsen-Szintigraphie sowie die Feinnadelbiopsie empfohlen. Dabei schlägt die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) in ihrer Leitlinie von 2003 eine szintigraphische Abklärung von Schilddrüsenknoten ab einer Größe von > 1 cm vor (5). Die gleiche Empfehlung gilt auch für die Punktionszytologie von Knoten, hier sollte ebenfalls ab einer Größe von > 1 cm punktiert werden (5).

Die American Thyroid Association (ATA) geht in ihrer Empfehlung konform mit dieser Leitlinie und verknüpft die sonographische oder jede andere Form von bildgebender in-vivo Diagnostik ab einer Größe des Schilddrüsenknotens von 1-1,5 cm bzw. bei klinisch auffälligen Knoten mit einer in-vitro Diagnostik, nämlich der Untersuchung des TSH-Wertes. Auch bei Patienten, bei denen zufälligerweise in einem 18FDG-PET- Scan ein positiv anreichernder Schilddrüsenknoten entdeckt wird, wird dringend eine Untersuchung des TSH-Wertes empfohlen. Bei einem erhöhten TSH- Wert wird direkt zur punktionszytologischen Abklärung geraten, da für solche Knoten, die oftmals mit einer Autoimmunthyreoditis assoziiert sind, mindestens das gleiche, wenn nicht sogar ein erhöhtes Malignitätsrisiko im Vergleich zu normofunktionellem Schilddrüsengewebe besteht. Bei einem TSH- Wert unterhalb der Norm sollte sich laut Meinung der ATA zunächst eine szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse bzw. des Schilddrüsenknotens mittels Tc99m-Technetiums oder 123I-Pertechnetat anschließen, um dessen Dignität weiter abzuklären. Sollte die Szintigraphie einen heißen Knoten, also eine Autonomie der Schilddrüse und somit einen hyperfunktionellen Stoffwechsel zum Resultat haben, wäre keine weitere Abklärung mittels einer Punktionszytologie nötig, da heiße Knoten typischerweise nicht mit Malignität assoziiert sind. Im Falle eines isofunktionellen oder hypofunktionellen (kalten) Knotens empfiehlt die ATA eine detaillierte sonographische Abklärung sowie eine Punktionszytologie (6).

Die Aussagekraft der Szintigraphie wird dabei international immer wieder diskutiert, da selbst bei kalten Knoten nur ein positiver prädiktiver Wert von etwa 10% existiert. Einigkeit hingegen herrscht darüber, dass die Punktionszytologie über die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) der

Goldstandard ist, um eine verlässliche Aussage über die Dignität von Schilddrüsenknoten geben zu können (6-11). Die von der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Associazione Medici Endocrinologi (AME) und European Thyroid Association (ETA) 2010 gemeinsam herausgegebene Richtlinie für die Diagnose und das Management von Schilddrüsenknoten gibt für die FNAB eine sehr hohe Spezifität von 72-100 % bei einer etwas geringeren Sensitivität von 65-98 % an. Typischerweise werden dabei die zytopathologischen Befunde in 4 Kategorien eingeteilt: benigne, maligne, suspekt und nicht repräsentativ (9). Eine 1993 veröffentlichte Zusammenfassung mehrerer Studien ergab eine Verteilung der Resultate in 69 % benigne, 10 % suspekt, 4 % maligne und 17% nicht repräsentativ (11; 12). Ähnliche Resultate wurden in einer 2012 veröffentlichten Studie erzielt, hier verteilten sich die Resultate in 64,3 % benigne, 18,66 % suspekt, 7,8 % maligne und 9,2 % nicht repräsentativ (13). Die schon 1993 herausgegebene Empfehlung, die FNAB als verlässliche Methode zur Identifizierung von benignen Knoten und zur Vermeidung unnötiger Operationen einzusetzen, gilt bis zum heutigen Tage und die FNAB bleibt der Goldstandard in der Abklärung der Dignität von Schilddrüsenknoten (6; 11). Maligne sowie suspekte Befunde sollen einer zeitnahen Operation (Thyreoidektomie) zugeführt werden (6). Bezüglich der nicht repräsentativen FNAB- Befunde hat sich retrospektiv gezeigt, dass in solchen Fällen nicht selten ein maligner Knoten verborgen vorliegen kann (14). Daher gilt die allgemeine Empfehlung der Wiederholung der FNAB im Falle eines nicht repräsentativen Befundes als unabdinglich (6). Zusätzlich erhöht die Wiederholung der FNAB die Wahrscheinlichkeit, ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten und Patienten eine im individuellen Fall eventuell unnötige Thyreoidektomie zu ersparen (15). Es ist darauf zu achten, dass die Punktion sowie die pathologische Analyse von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, sodass der Anteil der nicht-repräsentativen Ergebnisse möglichst unter 10 % liegt (5).

Zuletzt beschäftigten sich klinische Studien immer wieder mit der Frage, inwieweit Ultraschall-gestützte, nicht-invasive Verfahren wie z.B. die Power-Doppler-Sonographie, die Kontrastmittel-gestützte Sonographie, die Elastographie und die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung

einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Abklärung von Schilddrüsenknoten leisten können. Ein weiteres Anliegen in der verstärkten Erforschung dieser nicht-invasiven Methoden ist es, invasive Verfahren möglichst zu reduzieren und eine bessere Selektierung von Risikopatienten zu erreichen.

Bezüglich der Power-Doppler-Sonographie konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der farbkodierten intranodulären Hypervaskularisation von knotigen Schilddrüsenveränderungen und dem Nachweis von Malignität besteht (16-18).

Der Kontrastmittel-gestützte Ultraschall ist ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik von Lebertumoren, da hiermit das Perfusionsverhältnis innerhalb des zu untersuchenden Gewebes über einen bestimmten Zeitraum hinweg beurteilt werden kann und somit die Einstufung von Lebertumoren erleichtert (19). Für die diagnostische Beurteilung von Schilddrüsenknoten scheint diese Methode bis dato jedoch noch nicht geeignet (20).

Mithilfe der Real-Time Elastographie ist es möglich, die Konsistenz eines Organs qualitativ und reproduzierbar zu beurteilen. Dabei hat sich gezeigt, dass diese Methode gut geeignet ist, um den Härtegrad von knotigen Schilddrüsenveränderungen zu evaluieren, was vorher der palpatorischen Inspektion durch den Untersucher vorbehalten war. Durch Druckausübung, z.B. mit der Ultraschallsonde, wird eine sich hart präsentierende Gewebekonsistenz im klinischen Alltag als malignitätsverdächtig eingestuft, wobei der Befund von dem Erfahrungsgrad des Untersuchers abhängt (6; 21; 22). Mithilfe der Real-Time Elastographie hat sich gezeigt, dass es leichter ist, qualitative und reproduzierbare Messergebnisse zu produzieren (23).

Im Rahmen der hier präsentierten Studie soll mittels der ARFI- Bildgebung evaluiert werden, ob dieses Verfahren, das den Härtegrad von Gewebe quantitativ misst, geeignet ist, um Unterschiede im Härtegrad von Schilddrüsenknoten als Malignitätskriterium darzustellen. Bei der Differenzierung der verschiedenen Härtegrade im Rahmen der Leberfibrose wird diese Methode bereits erfolgreich eingesetzt (24). Zuletzt konnten bei einer ersten hausinternen Studie unter der Anwendung der ARFI- Bildgebung für die Schilddrüse bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden (25). Mit einem speziell für die Schilddrüse weiterentwickelten Schallkopf soll nun erneut

die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens anhand eines größeren Patientenkollektivs untersucht werden. Zusätzlich soll erneut auch die Real-Time Elastographie untersucht und mit den Ergebnissen der ARFI- Bildgebung verglichen werden. Als Referenzstandards und abschließendes Bewertungskriterium hinsichtlich der Dignität der untersuchten Schilddrüsenknoten dienen die Ergebnisse der zytologischen und histologischen Aufbereitung nach erfolgter FNAB bzw. Thyreoidektomie.

1.2 Schilddrüsenknoten

1.2.1 Epidemiologie maligner Schilddrüsenknoten

Innerhalb der Endokrinologie zählen Malignome der Schilddrüse zu den häufigsten Neoplasien. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Krebserkrankungen machen sie ca. 0,5-1,5 % aus. Die jährliche Gesamtinzidenz in Deutschland liegt bei 3,73 (Frauen) bzw. bei 1,69 (Männer) pro 100.000 Einwohner. In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt sie bei ca. 3 Fällen pro 100.000 Einwohner, sodass Schilddrüsenkarzinome insgesamt zu den selteneren malignen Erkrankungen zu zählen scheinen (26; 27; 28). In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Inzidenzraten ansteigend sind (Inzidenzraten zwischen 9,9 % und 14,3 %). Die Gründe für diese Tendenz scheinen durch Fortschritte in der ultraschall- und bildgesteuerten Biopsie- Diagnostik und der verbesserten Detektion kleiner Primärtumoren zu liegen (27; 29).

Nach Studienlage geht man bezüglich der Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms davon aus, dass es in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einer weltweiten Verdopplung der Inzidenz gekommen ist. Vor allem die papillären Karzinome treten dabei mit einer steigenden Tendenz in den Vordergrund, wohingegen anaplastische und follikuläre Karzinome weniger häufig anzutreffen sind. Eine insgesamt verbesserte alimentäre Jodversorgung der Bevölkerung scheint hierbei eine Rolle zu spielen (30). Frauen scheinen bezüglich des Auftretens differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei einem Verhältnis von ca. 3 zu 1 gegenüber Männern häufiger betroffen zu sein. Die Inzidenzraten für Frauen sind Studien zufolge 2,6- fach höher im Bezug auf das Auftreten papillärer Karzinome. Die Faktoren weibliches Geschlecht sowie Alter

wurden dabei als modifizierende Risikofaktoren im Hinblick auf die Entwicklung papillärer Schilddrüsenkarzinome definiert (31). Das Robert Koch-Institut schätzte im Jahr 2014 die Lage so ein, dass Schilddrüsenkarzinome bei Frauen ca. 1,9 % und bei Männern ca. 0,7 % aller bösartigen Neubildungen verursachen und für 0,4 % bzw. 0,3% aller Krebssterbefälle verantwortlich gemacht werden können. Die Neuerkrankungsrate liegt bei 9,2 für Frauen bzw. 3,8 pro 100.000 für Männer, wobei die Sterberate mit 0,4 bzw. 0,6 pro 100.000 angegeben wird (32). Untersuchungen zufolge liegt die Mortalitätsrate für differenzierte Schilddrüsenkarzinome bei 10 % im Fall von follikulären und bei 6 % im Fall von papillären Karzinomen (33). Papilläre Minikarzinome mit einem Durchmesser ≤ 1 cm bleiben in 10-20 % der Fälle undiagnostiziert und werden lediglich zufällig bei Autopsien entdeckt (so genannte okkulte Karzinome). Nur etwa 1 von 10.000 dieser Mikrokarzinome bietet eine dazugehörige Klinik, der Großteil dieser zeigt keinerlei klinische Manifestation. Durch aufwändige pathologische Aufarbeitungen konnte allerdings in bis zu 35 % der untersuchten Schilddrüsenpräparate ein Mikrokarzinom nachgewiesen werden (30).

1.2.2 Ätiologie

Neben genetischen Ursachen werden für die Entstehung von Schilddrüsenmalignomen unter anderem auch die Exposition gegenüber mutagen wirkender ionisierender Strahlung sowie bislang unbekannte Einflüsse verantwortlich gemacht. Die wichtigste Entstehungskomponente scheint dabei die Einwirkung atomarer Strahlung zu sein. In der Zeit nach dem Kernreaktorunglück von Tschernobyl konnte eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsenkarzinomen in den am meisten betroffenen Ländern (Ukraine, Russland und Weißrussland) beobachtet werden. Den größten Anteil aller registrierter Karzinome bei den erkrankten Kindern und Adoleszenten nahmen dabei die papillären Karzinome ein (34). Es scheint ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schilddrüsenkrebs und der Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung zu bestehen. Insbesondere scheint dies für Kinder zu gelten, die im Moment der Exposition jünger als 5 Jahre alt sind. Bei Erwachsenen hingegen scheint kein direkter Zusammenhang bzw. ein verhältnismäßig geringes Risiko bezüglich der Karzinomentstehung infolge einer Strahlenexposition zu bestehen (35; 36).

Auch eine in den letzten 10 bis 30 Jahren erfolgte therapeutische Bestrahlung im Thymus- oder Halsbereich ist im Bezug auf die Ätiologie von malignen Schilddrüsenerkrankungen von Bedeutung. Dabei hat sich im Rahmen von epidemiologischen Studien gezeigt, dass Kinder, die aufgrund maligner Veränderungen im Kopf- und Halsbereich eine therapeutische Bestrahlung erhalten haben zur Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen neigen (35).

Betrachtet man die Ätiologie der Schilddrüsenkarzinome, so muss man zwischen den von den Thyreozyten der Schilddrüse ausgehenden, gut differenzierten papillären und follikulären Karzinomen zum einen und den von den parafollikulären C-Zellen abstammenden medullären Karzinomen zum anderen differenzieren. Bezüglich der papillären und follikulären Karzinome wurde eine familiäre Häufung in nur ca. 5 % der Fälle festgestellt, in den meisten Fällen manifestieren sich diese sporadisch (37). Bei den C-Zell-Karzinomen hingegen konnte eine familiäre Häufung in ca. 25 % der Fälle festgestellt werden, wobei die Vererbung autosomal-dominant erfolgt, falls eine multiple endokrine Neoplasie (MEN) vorliegt. Ein sporadisches Auftreten wurde in 75 % der Fälle beobachtet (38).

Ein Risikofaktor für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen scheint laut einigen Studien ein Joddefizit zu sein, wofür wiederum diätetische Gründe oder ein Fehler in der Transportkette in Frage kommen. Jod ist ein Spurenelement sowie ein zentraler Bestandteil in der Synthese von Schilddrüsenhormonen. Dabei wird es von den Thyreozyten aktiv aufgenommen und transportiert (39).

Während kein direkter Zusammenhang zwischen der alimentären Jodversorgung und der Inzidenz differenzierter Schilddrüsenkarzinome zu bestehen scheint, beeinflusst die Jodaufnahme auf der anderen Seite die Verteilung der verschiedenen histologischen Karzinomtypen. Eine Zunahme der Jodzufuhr geht mit einer Abnahme von undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen einher. Dies scheint dadurch bedingt zu sein, dass eine suffiziente Jodzufuhr zur Induktion von Apoptosen und Zellzyklus Arresten führt. In Populationen mit einer verbesserten alimentären Jodversorgung konnte beobachtet werden, dass eine Transformation differenzierter Schilddrüsenkarzinome in anaplastische Malignome mitunter verhindert werden kann. Desweiteren besteht in solchen Populationen die Tendenz, dass sich

eher papilläre Karzinome entwickeln, die im Vergleich zu den aggressiveren follikulären Karzinomen eine bessere Prognose haben (39).

1.2.3 Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome

Der überwiegende Typ unter den Malignomen der Schilddrüse sind Karzinome, welche sich in 3 unterschiedliche Kategorien einteilen lassen. Grundsätzlich werden aufgrund ihrer histologischen Eigenschaften differenzierte von undifferenzierten Karzinomen unterschieden.

Die Thyreozyten sind der Ursprung der differenzierten Karzinome und lassen sich in papilläre (70 %) und follikuläre (15 %) Karzinome unterteilen (40).

Anaplastische Karzinome, die undifferenzierte Karzinome darstellen, lassen sich in ca. 5 % der Fälle nachweisen (41). Ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ausgehend von den C- Zellen, findet sich in 10 % der Fälle. Desweiteren finden sich auch seltene Schilddrüsenmalignome, zu denen Teratome, Sarkome, maligne Lymphome und andere Tumore zählen. In einer Studie mit 270 Patienten, bei denen ein szintigraphisch kalter Knoten diagnostiziert wurde und die im Anschluss eine zytologische Abklärung mittels FNAB erhielten, fanden sich beispielsweise 12 papilläre und 2 follikuläre Schilddrüsenkarzinome, 2 Non-Hodgkin Lymphome, 1 Sarkom sowie 1 Metastase eines Mammakarzinoms (42).

Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Bei dem papillären Karzinom handelt es sich um den häufigsten Karzinomtyp der Schilddrüse. Die American Cancer Society stellte im Jahr 2008 fest, dass 70-75 % aller diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome durch den papillären Typ repräsentiert werden (40). In den Folgejahren hat sich diese Verteilung bestätigt und sogar weiter zugunsten der papillären Schilddrüsenkarzinome mit einem Anteil von bis zu 80 % verschoben (43). Das weibliche Geschlecht ist statistischen Erhebungen zufolge bei diesem Karzinomtyp mit einer zwei- bis dreifachen Rate häufiger betroffen als das männliche Geschlecht, der Manifestationszeitpunkt liegt in der Regel zwischen der 4. und 5. Dekade (44). Auch im Kinder- und Jugendalter kann dieser Malignomtyp auftreten, wenn eine vorangegangene Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung stattgefunden hat.

Die charakteristischen histologischen Merkmale des papillären Schilddrüsenkarzinoms sind papilläre Epithelformationen sowie Kernveränderungen mit Kernfalten und Milchglaskernen (45). Eine Jodspeicherung erfolgt sowohl in Primärtumoren, als auch in Metastasen, doch sie fällt deutlich geringer aus, als in gesundem Schilddrüsengewebe, weshalb sich solche Veränderungen als szintigraphisch „kalte“ Areale darstellen. Es konnte ein häufig multifokales Auftreten der papillären Schilddrüsenkarzinome beobachtet werden, wobei es sich sowohl um Läsionen unterschiedlicher klonaler Herkunft (46), als auch um intraglanduläre Metastasen des Primärtumors mit der gleichen klonalen Herkunft handeln kann (47). Untersuchungen zufolge ist der häufigste Metastasierungsweg lymphogen, was in einer Studie mit Patienten bestätigt werden konnte, die sich bei bekanntem papillärem Schilddrüsenkarzinom einer zentralen neck dissection unterzogen hatten. Bei 77 % der untersuchten Operationspräparate konnten Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (48).

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Bei den follikulären Schilddrüsenkarzinomen handelt es sich mit einem Anteil von ca. 10 % um den zweithäufigsten Karzinomtyp nach dem papillären Schilddrüsenkarzinom. Ein gehäuftes Auftreten wird in Strumaendemiegebieten beobachtet, das heisst in Regionen, in denen ein Jodmangel besteht. Eine Reduktion der Häufigkeit follikulärer Schilddrüsenkarzinome kann durch eine Erhöhung der alimentären Jodzufuhr erreicht werden, was wiederum eine Verschiebung zugunsten der papillären Schilddrüsenkarzinome mit sich bringt (49). Eine gesteigerte Jodaufnahme scheint nach Studienlage zu einer erhöhten Inzidenz von papillären Schilddrüsenkarzinomen und dem Auftreten von Thyreoiditiden zu führen (50). Der Manifestationsgipfel für die Entwicklung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Zudem konnte ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem von Alter von über 45 Jahren ermittelt werden, sodass man insgesamt von einem gehäuften Auftreten bei älteren Patientenpopulationen ausgeht (51).

Die diagnostische Sicherung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms mittels Zytologiegewinnung aus einer FNAB gestaltet sich oft schwierig, eine Abgrenzung zu benignen Adenomen gelingt nicht in allen Fällen. Dies ist

dadurch bedingt, dass follikuläre Schilddrüsenkarzinome aufgrund ihres follikulären Aufbaus den Zellen des normalen Schilddrüsengewebes sehr ähneln. Nur bei einem im Gewebeverband eingebetteten Präparat lassen sich die typischen Malignitätskriterien wie Kapsel- oder Gefäßeinbrüche nachweisen, die histologische Unterscheidung ist generell schwierig (45). Aus diesem Grund erfordert eine zytologisch gesicherte follikuläre Neoplasie die operative Entfernung des entsprechenden Befundes als weitere histologische Abklärung. Das typische Erscheinungsbild von follikulären Schilddrüsenkarzinomen sind nodöse, solitäre Veränderungen. Auch wenn sie sich als szintigraphisch „kalt“ präsentieren, sind sie generell zur Jodspeicherung fähig. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome haben die Tendenz zu einer frühzeitigen hämatogenen Fernmetastasierung in Gehirn, Lunge und Knochen und gehen Studienergebnissen zufolge mit einem erhöhten Risiko einher, bei Diagnosestellung bereits Metastasen herbeigeführt zu haben (52).

Eine Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist das oxyphile Karzinom (Hürthle-Zell-Karzinom), das einen Anteil von 3-5 % unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ausmacht und aufgrund seiner differenten Therapie von Bedeutung ist (53; 54). Bei oxyphilen Karzinomen kann kein Überlebensvorteil durch eine Radiojodtherapie erreicht werden, da diese kein Radiojod speichern. Nichtsdestotrotz können Studienergebnissen zufolge Patientengruppen, die eine ablativ Radiojodtherapie erhalten haben bessere Krankheitsverläufe aufweisen als Patientengruppen ohne Radiojodtherapie (53). Es konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass Hürthle-Zell-Karzinome im Vergleich zu papillären Schilddrüsenkarzinomen eine erhöhte Inzidenz zur Fernmetastasierung aufweisen. Diese beträgt bei Hürthle-Zell-Karzinomen bis zu 35 %, während sie bei papillären Schilddrüsenkarzinomen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad bei 10 % liegt (55).

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Im Gegensatz zu den übrigen Schilddrüsenkarzinomen, die aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse entstehen, entwickeln sich medulläre Schilddrüsenkarzinome aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse, die für die Produktion des Hormons Calcitonin zuständig sind (38). Aus diesem

Grund ist die Produktion von Calcitonin das charakteristische Merkmal des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Zytologisch lassen sich dem medullären Schilddrüsenkarzinom typische Eigenschaften der Chromatinstruktur, des Zytoplasmas und der Zellgestalt zuordnen (45). Studien zufolge ist eine erhöhte Serumkonzentration von Calcitonin ein zuverlässiger Marker für die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (56). Weitere Studien weisen darauf hin, dass die im Rahmen von Feinnadelbiopsaten ausgewertete Zytomorphologie (in 87,1 % der Fälle) und der immunhistochemische Nachweis von Calcitonin (in 12,9 % der Fälle) die Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sichern können (57). Bezüglich des therapeutischen Vorgehens konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass dieser Karzinomtyp weder Jod speichert, noch radioaktives Jod aufnimmt. Außerdem besteht auch keine Möglichkeit der Beeinflussung mittels einer Hormontherapie (58). Als ein spezifischer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität werden Lymphknotenmetastasen angesehen. Diese lassen sich Studien zufolge häufig bereits bei Diagnosestellung nachweisen (58; 59).

Medulläre Schilddrüsenkarzinome können sich in jedem Alter manifestieren, sind meist palpabel und weisen gehäuft Lymphknotenmetastasen auf. Das Auftreten selbst ist in ca. 75 % der Fälle sporadisch (60). In ca. 25 % der Fälle hingegen kann ein gehäuftes familiäres Auftreten in Verbindung mit dem MEN-Syndrom (multiple endokrine Neoplasie) beobachtet werden, bei dem es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt (37; 38). Nach Studienlage liegt die Ursache für die Entstehung des MEN-2A-Syndroms und des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms in einer Genmutation des RET-Proto-Onkogens, welches für einen Tyrosinkinase-Rezeptor codiert (38). Unter einem Sipple-Syndrom versteht man eine MEN-2A-Neoplasie, bei der sowohl ein C-Zell-Karzinom, als auch ein Phäochromozytom gleichzeitig vorliegen sowie ein Hyperparathyreoidismus besteht. Wenn zusätzlich zu den Eigenschaften eines MEN-2A-Syndroms auch eine Ganglioneuromatose vorliegt, spricht man von einem MEN-2B-Syndrom (Gorlin-Syndrom), bei dem die entsprechenden Patienten auch einen marfanoiden Habitus aufweisen (38).

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Bei dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine eher seltene Entität, die nur 2-5 % aller Schilddrüsenmalignome ausmacht (41). Das Auftreten kann durch einen alimentären Jodmangel gesteigert werden, sodass Anteile von bis zu 10-15 % der Fälle beobachtet wurden (61). Es handelt sich um hochmaligne, aggressive Tumore mit einer starken Ausbreitungstendenz. Ein gehäuftes Auftreten der anaplastischen Schilddrüsenkarzinome lässt sich für ältere Menschen nachweisen, die das 70. Lebensjahr überschritten haben (41; 62). Die mittlere Überlebenszeit ist mit weniger als 6 Monaten nach Diagnosestellung im Vergleich zu den übrigen Schilddrüsenmalignomen sehr gering (63).

Aufgrund ihrer histologischen Eigenschaften zählen anaplastische Schilddrüsenkarzinome zu den undifferenzierten Karzinomen (45). Sie sind im Gegensatz zum gesunden Schilddrüsengewebe nicht am Jodumsatz beteiligt. Desweiteren exprimieren sie weder Thyreoglobulin, noch andere Differenzierungsmarker des Schilddrüsenkarzinoms und speichern kein Radiojod (41).

Da die histologische Abgrenzung zum kleinzelligen Lymphom in einigen Fällen nicht möglich ist, können diverse klinische Merkmale hilfreich sein, um die Diagnose stellen zu können. Hierzu zählen lokale Kompressionserscheinungen mit Dysphagie und Stridor, ein rasches und ausgeprägtes Wachstum des Befundes sowie Verwachsungen mit umgebenden Halsstrukturen (41). Mittels der 18F-FDG PET konnten im Rahmen einer Studie zur Metastasensuche bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen sowohl Lungenmetastasen, als auch Lymphknotenmetastasen und weitere Fernmetastasen nachgewiesen werden. Eine Metastasierung kann somit sowohl auf lymphogenem, als auch auf hämatogenem Weg erfolgen (55; 64).

1.2.4 Klinik

Ein charakteristisches klinisches Merkmal von malignen Schilddrüsenknoten ist ihre feste bis harte Konsistenz. Insbesondere entdifferenzierte Karzinome wie das anaplastische Schilddrüsenkarzinom präsentieren zudem eine invasive Ausbreitungstendenz in umliegendes Gewebe sowie ein schnelles Wachstum (65). Im fortschreitenden Krankheitsstadium kann eine Größenprogredienz

lokoregionärer zervikaler und/oder supraklavikulärer Lymphknoten auffällig werden. Desweiteren kann sich das Karzinom selbst als höckerige und derbe Hautveränderung präsentieren, mit dieser fixiert sein und letztlich auch zu Kompressionserscheinungen führen. Bei entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird zudem häufig eine Fernmetastasierung festgestellt (65).

Das klinische Merkmal einer Dysphonie kann oftmals als Folge einer Rekurrensparese beobachtet werden, was die Folge des infiltrativen Wachstums eines Schilddrüsenkarzinoms mit konsekutiver Destruktion des in der Nähe verlaufenden Nervus laryngeus recurrens sein kann (9).

Eine eher seltene Komplikation maligner Schilddrüsenerkrankungen stellt das Horner-Syndrom dar. Die typische klinische Trias mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus ist in diesen Fällen eine Folgeerscheinung der Infiltration des sympathischen Ganglion stellatum. Bei benignen Erkrankungen wie der intrathorakalen Struma wird das Horner-Syndrom häufiger beobachtet, wobei es in diesem Fall infolge einer Kompression des Sympathikus-Grenzstrangs auftritt (66). Weitere mögliche Symptome, die durch ein infiltratives und expansives Wachstum von Schilddrüsenmalignomen hervorgerufen werden können, sind Schluckbeschwerden, Stridor und eine obere venöse Einflusstauung. Auch Schmerzen im Bereich des Hinterhauptes sowie im Hals- und Nasenbereich können eine Folgeerscheinung sein (67).

1.2.5 Diagnostik

Der histopathologische Nachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, das in Jodmangelgebieten häufig vorkommt, gelingt in ca. 12 % der Fälle im Rahmen der chirurgischen Sanierung einer Struma nodosa (68). Die Indizienz von Schilddrüsenmalignomen, die im Rahmen einer Struma-OP in den entsprechenden Präparaten nachgewiesen werden können, liegt laut Studienergebnissen bei bis zu 21 %, wobei es sich in der Mehrheit der Fälle (77 %) um papilläre Karzinome zu handeln scheint (69). Studien konnten zeigen, dass trotz klinisch negativem Lymphknoten-Befund in ca. 45 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen im lateralen oder zentralen Halskompartiment mittels neck dissection im Rahmen einer Thyreoidektomie nachgewiesen werden konnten. Die meisten dieser Metastasen (ca. 66 %) waren dabei kleinere

Läsionen mit einem Durchmesser ≤ 5 mm (70). Aufgrund dieser Erhebungen, insbesondere bezüglich kleiner Befunde im Halsbereich, lässt sich schlussfolgern, dass im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine unzureichende Sensitivität im Rahmen der sonographischen Untersuchung solcher Befunde besteht.

Bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen, die wie die papillären Schilddrüsenkarzinome zu den differenzierten Karzinomen zählen, lassen sich nach Studienlage bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in vielen Fällen Lymphknotenmetastasen sowie eine Fernmetastasierung in das Skelettsystem oder in Organe wie Leber und Lunge nachweisen (52).

Bei den medullären Schilddrüsenkarzinomen hingegen handelt es sich um undifferenzierte Karzinome, die sich klinisch häufig unauffällig darstellen. Bereits in der Kindheit können sich in Form eines marfanoiden Habitus oder dem Auftreten von mukösen Neuomen erste phänotypische Hinweise auf die Erkrankung ergeben, doch Studien zufolge erfolgt die Diagnosestellung dennoch in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt (71).

Auch wenn nodöse Veränderungen der Schilddrüse häufig beobachtet werden, sind maligne Neubildungen solcher Läsionen eher selten. Die Schwierigkeit in der Erkennung maligner Veränderungen scheint Studien zufolge unter anderem dadurch bedingt zu sein, dass malignitätstypische Symptome wie Schmerzhaftigkeit und Dysphonie, mangelnde Schluckverschieblichkeit, schnelle Größenprogredienz, Derbheit sowie zervikale Lymphadenopathie erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erkennbar sind (9).

Für die Beurteilung von nodulären Läsionen der Schilddrüse sowie von vergrößerten zervikalen Lymphknoten ist die Sonographie eine gut geeignete und sehr sensitive Methode. In zahlreiche Studien wurde evaluiert, welche sonographischen Merkmale für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenläsionen geeignet sind. Zu den Merkmalen, die laut Studienlage die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Befundes signifikant erhöhen, zählen eine irreguläre Begrenzung, das Vorliegen von hypoechogenen Arealen sowie das Fehlen eines echoarmen Randsaums (Halo-Saum) (72; 73). Eine besonders hohe Signifikanz bei der Vorhersage maligner Schilddrüsenläsionen wurde für das Vorhandensein von intranodulären

Mikrokalzifikationen sowie für so genannte „Schneesturm“-Kalzifikationen festgestellt, wobei die Spezifität mit bis zu 100 % angegeben wird (2).

Die Vaskularisation einer nodulären Schilddrüsenläsion sowie deren Verhältnis zum übrigen Schilddrüsengewebe kann mittels der Frequenz-codierten Doppler-Sonographie dargestellt werden. Dabei kann eine gesteigerte Binnenvaskularisation der nodulären Schilddrüsenläsion laut Studienlage als Malignitätsmerkmal interpretiert werden (17). Eine Limitation bei dieser Methode ist jedoch, dass sich auch autonome Schilddrüsenveränderungen, beispielsweise das toxische Adenom, mit einer gesteigerten Binnenvaskularisation präsentieren können (74).

Eine weitere, bereits in zahlreichen Studien evaluierte Methode zur Diagnostik von nodulären Schilddrüsenläsionen stellt die Schilddrüsenszintigraphie dar. Dabei wird mittels Applikation von radioaktivem Jod die Radionuklidaufnahme des Schilddrüsengewebes bildlich dargestellt, wodurch Rückschlüsse auf die Funktionalität der untersuchten Läsion gezogen werden können. Die Szintigraphie weist eine gute Sensitivität und Spezifität auf und konnte vor allem bei Strumen, die im Rahmen eines Morbus Basedow auftreten eine hohe Prävalenz von szintigraphisch „kalten“ Knoten aufzeigen (8). Während „heiße“ Knoten in der Regel mit benignen Veränderungen einhergehen, konnte für „kalte“ Knoten in Verbindung mit einem Morbus Basedow ein Malignomrisiko von ca. 15 % festgestellt werden (75).

Sonographisch echoarme Schilddrüsenknoten, die sich szintigraphisch als kalt, also hypofunktionell darstellen, sind grundsätzlich malignitätsverdächtig. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaften für Nuklearmedizin, Endokrinologie und Chirurgie sollten solche Läsionen mittels einer sonographisch gestützten Feinnadelpunktion weiter abgeklärt werden. Studien zufolge gelingt eine repräsentative Punktion mit einer suffizienten Anzahl von Thyreozytenverbänden in ca. 90 % der Fälle (5). Sollte an dieser Stelle ein anhaltender Malignitätsverdacht bestehen, werden weitere diagnostische Maßnahme angeraten, wie die chirurgische Sanierung der suspekten Schilddrüsenläsion sowie die histologische Aufbearbeitung und Analyse des OP- Präparates (9; 76).

Die Bestimmung des Serum-Calcitonins ist eine bewährte Methode, um ein medulläres C-Zell-Karzinom der Schilddrüse von den übrigen malignen

Schilddrüsenerkrankungen zu differenzieren. Auch bei Rezidiven oder Metastasen finden sich erhöhte Werte des Serum-Calcitonins (5).

Zusätzliche bildgebende Verfahren bieten sich für Patienten an, bei denen ausgedehnte Lokalbefunde vorliegen oder bei denen Fernmetastasen vermutet werden. Hierbei handelt es sich um die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) (77; 78).

Die hier präsentierte Forschungsarbeit stützte sich bei der Diagnostik der zu evaluierenden nodulären Schilddrüsenveränderungen auf mehrere, bereits fest in den klinischen Untersuchungsalltag integrierte Methoden. Für die initiale Darstellung der Schilddrüse kommt vor allem die Ultraschalluntersuchung zum Einsatz, wobei sowohl die konventionelle B-Bild-Sonographie, als auch die Power-Doppler Sonographie und eine Kombination beider Techniken genutzt werden. Für die hier präsentierte Forschungsarbeit wurde die Sonographie zur Volumenbestimmung und Vermessung der Schilddrüse sowie der zu untersuchenden Knoten verwendet. Neben den strukturellen Eigenschaften (Verkalkungen, zystische Veränderungen) können auch die Gewebechoogenität und die Homogenität vergleichend dargestellt werden

1.3 Anwendungsgebiete der Sonographie

In Gebieten mit einer edemischen Jodmangelversorgung ist der Nachweis von nodulären Schilddrüsenläsionen eine häufige sonographisch gestellte Diagnose. In Deutschland sind laut einer epidemiologischen Studie bei unselektionierten Probanden im Alter von 18-65 Jahren in bis zu ca. 33 % der Fälle Schilddrüsenknoten sonographisch nachweisbar (3). Das weibliche Geschlecht sowie Menschen im höheren Lebensalter sind dabei häufiger von diesen Veränderungen betroffen. Durch die reine manuelle Palpation liegt die Wahrscheinlichkeit für die Detektion von Schilddrüsenknoten laut einigen Studien bei 4-8 %. Im Rahmen einer prospektiven Studie bezüglich der Prävalenz von Schilddrüsen-Inzidentalomen konnte mittels Palpation bei 21 von 100 Probanden ein nodulärer Befund ermittelt werden (81). Mittels der

Sonographie hingegen konnten in Studien bei bis zu 67 % der Probanden Schilddrüsenknoten detektiert werden (82; 83).

Die Sonographie ist der klinischen Untersuchung einer Studie zufolge überlegen und kann durch die Detektion von Schilddrüsenknoten bei bis zu 44 % der Patienten zu einer Veränderung des Behandlungskonzeptes führen (84).

Laut Studienlage lassen sich zwar bei bis zu 50 % der erwachsenen Bevölkerung noduläre Schilddrüsenveränderungen nachweisen, doch der tatsächliche Anteil an malignen Läsionen liegt bei weniger als 7 %. Dabei scheinen sowohl die Knotengröße, als auch das Knotenwachstum unspezifische Charakteristika für die Evaluation von malignen Schilddrüsenveränderungen darzustellen (72; 85).

Die European Thyroid Association (ETA), die Associazione Medici Endocrinologi (AME) und die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) empfehlen in ihren Leitlinien, dass Schilddrüsenknoten einer histologischen Abklärung mittels FNAB zugeführt werden sollen, wenn sie 10 mm Durchmesser überschreiten (9). Auch für Schilddrüsenknoten < 10 mm Durchmesser wird eine FNAB empfohlen, falls sich Mikrokalzifikationen nachweisen lassen, die laut Studien eine hohe Spezifität für das Vorliegen eines malignen Befundes aufweisen (9; 86).

Die Sonographie ist eine einfach zugängliche Methode, mit der die verschiedenen Eigenschaften von Schilddrüsenknoten wie solide, zystische oder gemischtförmige Areale beschrieben werden können. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass papilläre Schilddrüsenkarzinome zu 87 % in soliden Schilddrüsenknoten, zu 6 % in hauptsächlich zystischen Schilddrüsenknoten und zu 7 % in gemischt aufgebauten Schilddrüsenknoten auftreten (87). Demzufolge können papilläre Schilddrüsenkarzinome auch in großen zystischen Läsionen oder in gemischt aufgebauten Läsionen mit zystischen und soliden Anteilen vorkommen. Während der solide, epitheliale Anteil in solchen Läsionen vermutlich nur einen kleinen Teil einnimmt, sind die zystischen Anteile häufig peripher lokalisiert. Folglich lässt sich ableiten, dass die Sonographie zwar eine hohe Sensitivität für die Detektion von Schilddrüsenknoten besitzt, bezüglich der Dignitätsbestimmung jedoch eine niedrige Spezifität aufweist (2). Aus diesem Grund sind zusätzliche

diagnostische Methoden wie die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) und die Szintigraphie nötig, um einen sicheren Dignitätsnachweis zu erbringen.

Im Rahmen der sonographischen Diagnostik hat sich die Detektion von Kalzifikationen als wichtiges Kriterium für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines malignen Befundes herausgestellt. Als besonders spezifisch für die Diagnostik eines papillären Schilddrüsenkarzinoms gelten dabei Mikrokalzifikationen, die sich innerhalb der nodulären Läsionen als multiple kleine, hyperechogene, punktförmige Bereiche ohne dorsalen Schallschatten darstellen. Laut Studienlage geht mit dem Nachweis von Mikrokalzifikationen eine Spezifität von bis zu 95 % für das Vorliegen eines malignen Befundes einher (88). Im Vergleich zu soliden Schilddrüsenknoten ohne Kalzifikationen wird für den Nachweis von grobscholligen Kalzifikationen ein zweifach erhöhtes Karzinomrisiko angenommen, während für den Nachweis von Mikrokalzifikationen in einem überwiegend soliden Schilddrüsenknoten sogar ein dreifach erhöhtes Karzinomrisiko vermutet wird (80).

Sowohl in papillären Schilddrüsenkarzinomen, als auch in benignen Schilddrüsenknoten lassen sich grobe Kalzifikationen nachweisen. Bei Auftreten eines solchen Befundes in einem solitären Knoten bei einem jungen Patienten sollte daher bezüglich des weiteren Procederes an das Vorliegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms gedacht werden (88).

Studien zufolge besteht eine unterschiedlich hohe Prävalenz für das Vorliegen von Schilddrüsenmalignomen bei solitären Knoten (9,2 %) und multinodären Strumen (6,3 %) (73). Bei Vorliegen einer Struma multinodosa empfiehlt die American Thyroid Association (ATA) sowohl für suspekten Knotenbefunde, als auch für Knoten > 10 mm Durchmesser eine weitere Abklärung mittels Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB). Für nicht tastbare, im posterioren Bereich des Schilddrüsenlappens gelegene bzw. überwiegend zystisch aufgebaute Knoten empfiehlt die ATA eine Ultraschall-gesteuerte FNAB (6).

In zahlreichen Studien wurde versucht, sonographische Merkmale zu definieren, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer malignen Schilddrüsenveränderung mit sich bringen. Hierzu zählen eine irreguläre Knotenbegrenzung (73), das Fehlen eines den Schilddrüsenknoten umgebenden Halo-Saums, solide hypoechogene Veränderungen (73), sowie das Vorhandensein von Mikrokalzifikationen (72; 74). Desweiteren wurde auch

eine bestimmte Morphologie der Schilddrüsenknoten, nämlich ein größerer anterioposteriorer als transversaler Durchmesser als malignomverdächtig eingestuft (87). Letztlich haben jedoch sämtliche der genannten Merkmale die gemeinsame Einschränkung, dass sie sich nicht immer als hoch spezifisch herausstellen (87).

Die farbcodierte Doppler-Sonographie ist ein weiteres diagnostisches Mittel für die Detektion maligner Schilddrüsenläsionen, wobei der durch sie dargestellte intranodale Blutfluss der entscheidende prädiktive Marker ist. Während maligne Läsionen sich überwiegend durch eine zentrale Durchblutung manifestieren, weisen benigne Läsionen in der Regel eine peripher betonte Vaskularisation auf. In etwa 74 % der Fälle konnte in Studien ein auffälliges intranoduläres Vaskularisationsmarker als Risikofaktor für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms ausgemacht werden. Der intranodulären Vaskularisation als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen von Malignität wurde ein relatives Risiko von 14,29 (RR 14,29) attestiert (73).

Zusätzlich zu der klassischen B-Mode Sonographie sowie der farbcodierten Doppler-Sonographie kam es in den letzten Jahren zu technischen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Ultraschalldiagnostik. Zwei dieser Techniken kommen auch in der hier präsentierten Studie zur Anwendung.

Dabei handelt es sich zum einen um die bereits in einigen Studien evaluierte Real-Time Elastographie, bei der die physikalischen Eigenschaften von Gewebe mit konventionellen Ultraschallköpfen wiedergegeben werden. Diese Methode erlaubt eine Aussage über die Elastizität und letztlich den Härtegrad von Schilddrüsenngewebe und insbesondere auch von Schilddrüsenknoten.

Bei der zweiten Methode handelt es sich um die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung, mittels derer ebenfalls die physikalischen Gewebeeigenschaften von Schilddrüsenngewebe und Schilddrüsenknoten dargestellt werden. Dies geschieht bei der ARFI- Bildgebung mittels der Messung von Gewebeverschiebungen anhand der Schwerwellengeschwindigkeit.

1.4 Anwendungsgebiete der Real-Time Elastographie

Die Real-Time Elastographie war bis dato zwar bereits in einigen Studien evaluiert worden, doch noch nicht fest als zusätzliche sonographische Abklärungsmethode in den klinischen Alltag integriert. Für zahlreiche Organe und Strukturen wie die Brustdrüse (90), die Cervix (91), die Leber (92), für vergrößerte zervikale Lymphknoten (93), das Pankreas (94), die Prostata (95) und schließlich auch für die Schilddrüse (96; 97) wurde die Methode bereits angewendet und evaluiert. In einer Metaanalyse wurde der Real-Time Elastographie dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von malignen Schilddrüsenknoten attestiert (101).

1.5 Anwendungsgebiete der Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Bildgebung

Auf dem Anwendungsgebiet der nicht- invasiven Diagnostik der Leberfibrose wurde die ARFI- Bildgebung bereits in zahlreichen Studien evaluiert. Yoneda et al. kamen zu dem Schluss, dass die Hauptvorteile der ARFI- Elastographie unter anderem die schmerzfreie und schnelle Anwendung sowie die Nichtinvasivität sind (104).

In einer Metaanalyse, die 9 Studien miteinander verglich, konnte gezeigt werden, dass ARFI- Bildgebung mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit für die Graduierung der Leberfibrose angewendet werden kann (105).

In der Pilotstudie zu der hier präsentierten Studie konnte zudem die Anwendbarkeit der ARFI- Bildgebung für Schilddrüsenknoten bestätigt werden (25).

1.6 Fragestellungen und Ziele der Studie

In der hier präsentierten Studie sollen die Möglichkeiten der nicht-invasiven Diagnostik nodulärer Schilddrüsenveränderungen evaluiert werden. Dabei werden die Bedeutung der Real-Time Elastographie sowie der ARFI-

Bildgebung als neue diagnostische Verfahren zur Differenzierung von benignen und malignen Schilddrüsenknoten analysiert.

Im Rahmen der Studie sollen diese neuen sonographischen Verfahren im Rahmen der Differenzialdiagnostik von Schilddrüsenknoten unter Verwendung von Referenzmethoden (Feinnadelaspirationszytologie und Histologie) bewertet und miteinander verglichen werden.

Die Hypothese dieser Studie ist es, dass maligne Schilddrüsenläsionen im Vergleich zu benignen Veränderungen unterschiedliche Elastizitätsverhalten präsentieren und hierdurch die Diagnose maligner Schilddrüsenknoten mittels Anwendung der neuen sonographischen Methoden ARFI- Bildgebung und Real-Time Elastographie verbessert werden kann. Dabei muss überprüft werden, ob maligne Knoten sich elastographisch härter als benigne Knoten präsentieren. Desweiteren muss evaluiert werden, ob maligne Knoten höhere Geschwindigkeiten in den Messungen der ARFI- Bildgebung aufweisen, als benigne Knoten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die hier präsentierte Studie wurde durch das lokale Ethik- Komitee der Universität Frankfurt genehmigt und im Einklang mit den Ethik- Richtlinien der Helsinki Deklaration durchgeführt. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom August 2010 bis zum März 2012. Alle Patienten, die sich in der endokrिनologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt im Rahmen der Abklärung von nodulären Schilddrüsenveränderungen vorstellten, wurden im Hinblick auf den Einschluss in die Studie evaluiert. Nach einer ausführlichen schriftlichen Aufklärung wurden diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, die einen sonographisch messbaren Schilddrüsenknoten von $\geq 0,5$ cm aufwiesen und die älter als 18 Jahre alt waren. Als weitere Einschlusskriterien dienten das Vorhandensein von

normwertigen Schilddrüsenhormonen sowie ein szintigraphisch indifferenter oder hypofunktioneller Knoten. Desweiteren musste die repräsentative Zytologie einer Feinnadelbiopsie vorliegen, die nicht länger als 6 Monate zurückdatiert sein durfte. Als alternatives Einschlusskriterium wurde eine geplante Feinnadelbiopsie zum Untersuchungszeitpunkt oder eine geplante chirurgische Resektion des Knotens innerhalb des Studienzeitraums akzeptiert. Ausschlusskriterien waren sonographisch ausschließlich zystisch imponierende Schilddrüsenläsionen, eine fehlende Zytologie sowie das Fehlen einer chirurgischen Resektion bzw. histologischen Sicherung im Untersuchungszeitraum. Desweiteren wurden auch diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen ein nicht eindeutig benignes oder malignes Zytologie- Ergebnis vorlag und bei denen die Feinnadelbiopsie nicht im Untersuchungszeitraum wiederholt wurde. Zuletzt wurden auch diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen zwar ein suspektes oder malignes Zytologie- Ergebnis vorlag, die jedoch nicht im Untersuchungszeitraum chirurgisch saniert wurden.

Alle Patienten, die die genannten Einschlusskriterien vorweisen konnten, erhielten eine Ultraschall- Untersuchung der Schilddrüse gefolgt von einer Real-Time Elastographie sowie einer ARFI- Bildgebung. Die Untersuchungen wurden dabei von 4 Untersuchern durchgeführt, die jeweils mindestens 4 Jahre Erfahrung auf dem Gebiet der Ultraschall- Diagnostik aufweisen konnten. Die Untersucher wurden gegenüber den Ergebnissen der Zytologie und Histologie verblindet. Ein 6-12 Monate auf das Zytologie- Ergebnis folgender Nachsorgeultraschall wurde als Referenzmethode für die Diagnose von benignen Schilddrüsenknoten verwendet, wohingegen Histologie- Ergebnisse als Referenzmethode für die Diagnostik von malignen Schilddrüsenknoten verwendet wurden.

2.2 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)/Histologie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine zytologische Abklärung durch eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) und/oder eine histologische Abklärung im Rahmen einer chirurgischen Schilddrüsenresektion.

Die Feinnadelaspirationsbiopsie wurde unter sonographischer Kontrolle mit einer 25- Gauge kalibrigen Punktionsnadel durchgeführt, die an eine 20 ml Spritze angeschlossen war. Die Beurteilung im Hinblick auf Eignung und Repräsentativität der Proben wurde gemäß den Leitlinien der Papanicolaou Gesellschaft überprüft (143). Patienten mit suspekten oder malignen Zytologie-Befunden wurden der Chirurgie zugeführt und nur in die Studie eingeschlossen, wenn die Chirurgie auch tatsächlich innerhalb des Studienzeitraums durchgeführt wurde. Patienten mit nicht repräsentativen Zytologie- Befunden und ohne wiederholte FNAB bzw. chirurgische Resektion innerhalb des Studienzeitraums wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Zytologie- und Histologie- Befunde mussten von erfahrenen Pathologen angefertigt werden, die mindestens 6 Jahre Arbeitserfahrung besaßen. Zusätzlich wurden die Pathologen im Hinblick auf die Ultraschall- und Elastographie- Befunde verblindet.

2.3 Konventionelle Sonographie (B-Mode und Doppler)

Alle Patienten erhielten eine Ultraschall- Untersuchung der Schilddrüse mit einem linearen 9- MHz Schallkopf (Hitachi- EUB 900, Hitachi, Tokyo, Japan). Die Patienten wurden dabei in Rückenlage und mit nach dorsal flexiertem Kopf untersucht. Die Ultraschall- Untersuchung wurde von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, die bezüglich der Ergebnisse der Zytologie verblindet waren.

Sämtliche Schilddrüsenknoten wurden im Hinblick auf Größe, Volumen, Echogenität (isoechogen, hyperechogen, hypoechogen), Beschaffenheit (homogen, inhomogen), Verhältnis des anteroposterioren zu transversalen Durchmessers, Vorhandensein eines Halo- Zeichens sowie das Vorhandensein von Mikro- und/oder Makroverkalkungen untersucht und ausgewertet. Unter Berücksichtigung der Kriterien zu Normalbefunden und zu parenchymatösen Veränderungen (Struma nodosa, Struma diffusa) folgten die angewandten Ultraschallmethoden den etablierten Kenntnissen auf dem Feld der Schilddrüsen-Sonographie (106; 107).

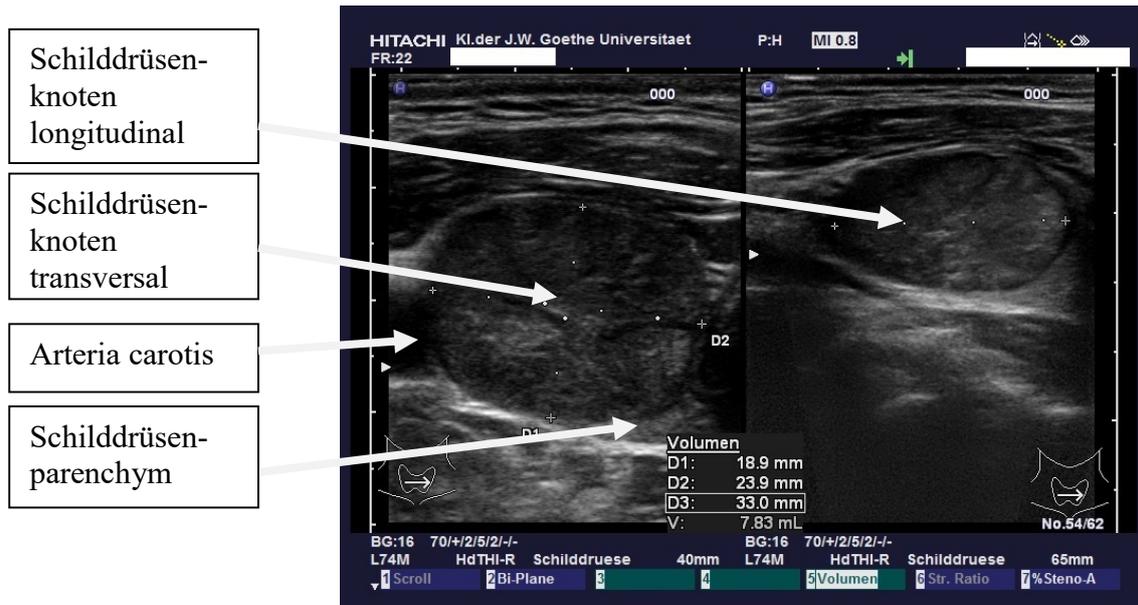


Abbildung 1. Konventionelle B-Mode Sonographie

Ovalärer Schilddrüsenknoten im linken Schilddrüsenlappen; Knotenvolumen 7,83 ml, glatte Begrenzung, Halo-Saum; sonographisch inhomogener, isoechogener Knoten ohne zystische Veränderungen, vereinzelte Mikrokalzifikationen

Nach dem B- Mode Ultraschall wurden Power- Doppel und Duplex- Untersuchungen durchgeführt, um die Vaskularisation der Schilddrüsenknoten darzustellen. Mittels dieser Methode kann über die Evaluation der Schilddrüsen- und Knotenperfusion eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bei der Detektion maligner Läsionen erreicht werden (108). Die Evaluation der Vaskularisation orientierte sich dabei an der Studie von Ivanac et al. (17) und verwendete die folgenden Klassifikationen zur quantitativen Bewertung: Pattern 0= kein sichtbarer Blutfluss innerhalb des Schilddrüsenknotens, Pattern 1= minimaler perinodulärer oder zentraler Blutfluss, Pattern 2= perinoduläre, aber keine oder minimale zentrale Perfusion, Pattern 3= perinoduläre und in mäßigem Umfang auch zentrale Perfusion, Pattern 4= erhebliche zentrale Perfusion mit oder ohne perinoduläre Perfusion.



Abbildung 2a: Power-Doppler Sonographie
 Rundlicher, unregelmäßig begrenzter, sonographisch inhomogener, hypoechogener Schilddrüsenknoten im linken Schilddrüsenlappen.
Power-Doppler Sonographie: Vaskularisationsmuster Pattern 1

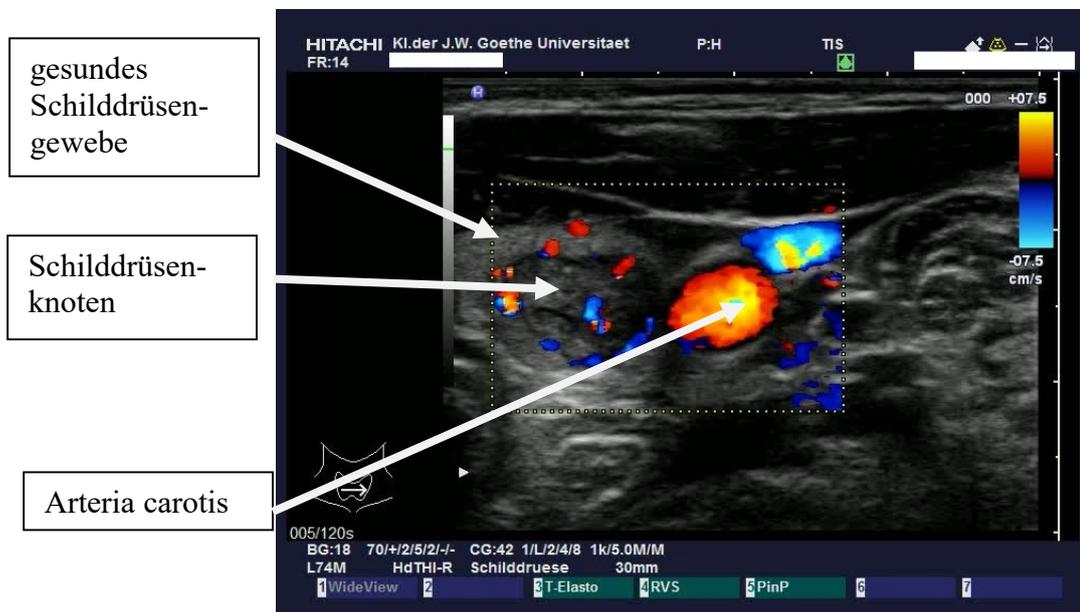


Abbildung 2b: Power-Doppler Sonographie
 Rundlicher, glatt begrenzter, sonographisch homogener, isoechogener Schilddrüsenknoten im linken Schilddrüsenlappen
Power-Doppler Sonographie: Vaskularisationsmuster Pattern 2

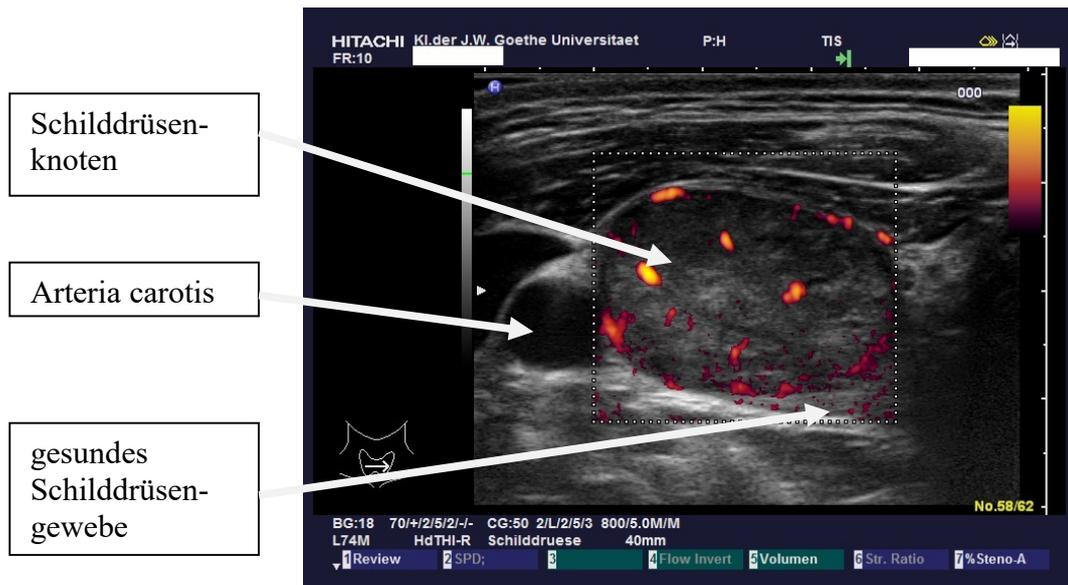


Abbildung 2c: Power-Doppler Sonographie
 Ovalärer, glatt begrenzter, sonographisch inhomogener, isoechogener Schilddrüsenknoten im rechten Schilddrüsenlappen
Power-Doppler Sonographie: Vaskularisationsmuster Pattern 3

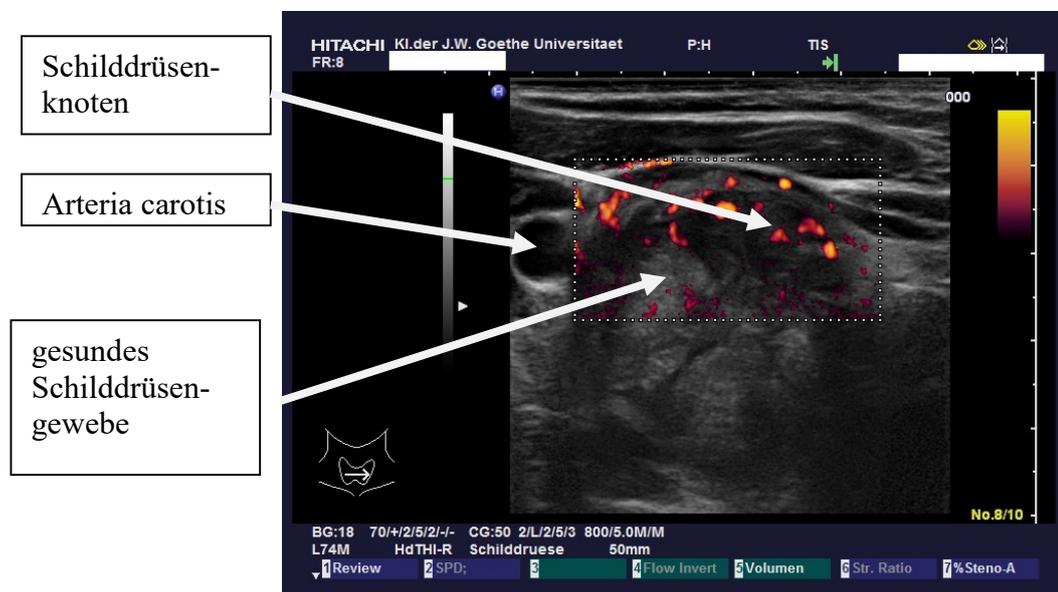


Abbildung 2d: Power-Doppler Sonographie
 Rundlicher, glatt begrenzter, sonographisch inhomogener, hypoechogener Schilddrüsenknoten im rechten Schilddrüsenlappen
Power-Doppler Sonographie: Vaskularisationsmuster Pattern 4

2.4 Real-Time Elastographie (RTE)

Real-Time Elastographie (Hitachi Real-Time Elastography [HI-RTE], Hitachi Medical Corporation, Japan) ist ein bildgebendes Verfahren, das in den letzten Jahren neu entwickelt wurde, um direkt die physikalischen Eigenschaften von Gewebe mit konventionellen Ultraschallköpfen wiederzugeben. Unter Ausübung eines Drucks von extern wird dabei die Elastizität durch die Dehnung und Verformbarkeit des untersuchten Gewebes errechnet (Abbildung 3). Sowohl vor, als auch nach der Kompression der Gewebsregion von extern durch den Ultraschallkopf wird das Ausmaß der Verschiebung des reflektierten Ultraschallechos registriert. Durch das hieraus ermittelte Dehnungsfeld kann eine bildliche Darstellung der Gewebeelastizität in Echtzeit berechnet werden. Die Ergebnisse werden farbkodiert dargestellt und über das normale B-Bild gelegt (blau= hartes Gewebe, rot & grün= weiches Gewebe). Mit den Grundlagen dieser neueren Ultraschall-Technik befassten sich unter anderem Frey et al. (89; Abbildung 3) sowie Ophir et al. (105) in früheren Studien



Abbildung 3: Grundprinzip der Real-Time Elastographie, Frey et al., Radiologe 2003

Auf der linken Seite der Abbildung wird anhand eines Schemas ein Gewebeausschnitt dargestellt, der mittels des aufliegenden Schallkopfs elastographisch untersucht werden soll. In dem zu untersuchenden Gewebe befinden sich 2 kreisförmig dargestellte Läsionen mit harter bzw. weicher Beschaffenheit.

Auf der rechten Seite der Abbildung wird der genannte Gewebeausschnitt durch den Schallkopf vertikal komprimiert. Während hieraus eine Verformung der weichen Läsion resultiert, zeigt die harte Läsion keine Kompressionserscheinungen.

Real-time Elastographie wurde in der hier präsentierten Studie mit dem EUB-900 Ultraschallgerät (Hitachi, Tokyo, Japan) sowie dem 9-MHz-Schallkopf durchgeführt und orientierte sich an den Daten von Ophir et al. (105). Die Sonde wurde auf dem Hals der Patienten platziert, wobei ein leichter Druck von 3-4 auf einer Skala von 0-6 für die Messung ausgeübt wurde. Die „region of interest“ (ROI) für die Elastographie-Untersuchung wurde durch den Untersucher unter Einschluss des zu untersuchenden Knotens und von umgebendem normalem Schilddrüsengewebe festgelegt. Video-Clips und Einzelbilder wurden digital gespeichert.

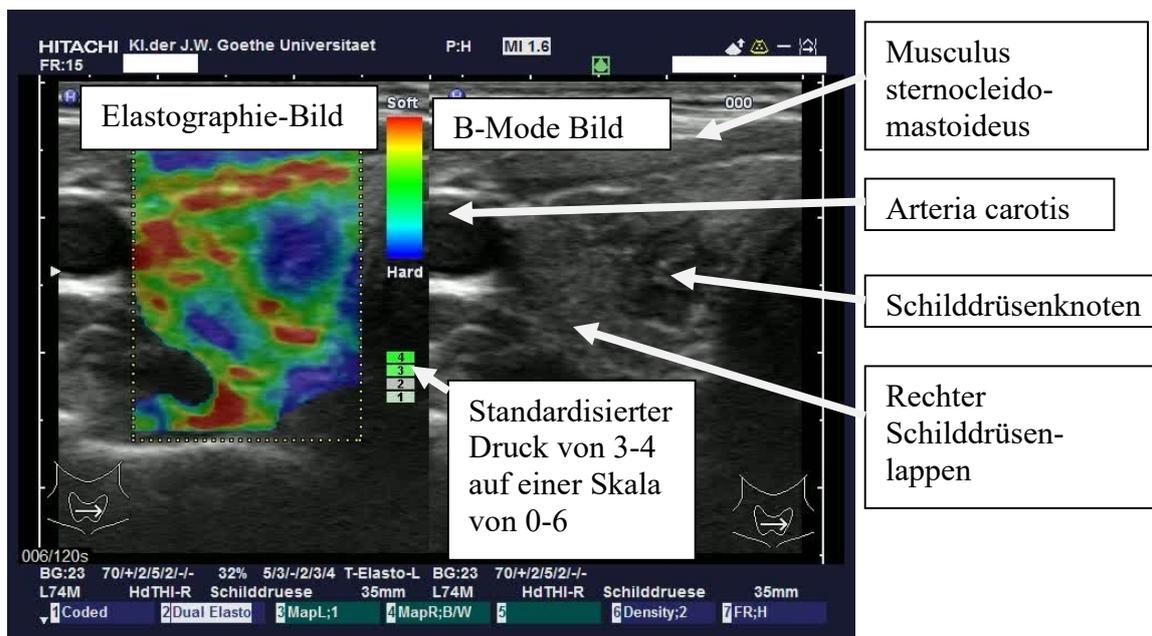


Abbildung 4. Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie

Die Aufnahme des Real-Time Elastographie Bildes erfolgte während der Untersuchung mit dem EUB-900 Ultraschallgerät unter Verwendung eines 9-MHz-Schallkopfes. In Überlagerung zum konventionellen B-Mode Bild wird die Verteilung der Gewebeelastizität als farbcodiertes Bild dargestellt.

Zur besseren Orientierung bei der Auswahl des elastographischen Messfeldes innerhalb eines Schilddrüsenlappens werden auf einem geteilten Bildschirm sowohl das B- Bild, als auch das Elastogramm gezeigt.

Die Elastizität wurde, wie bereits in den Studien von Asteria et al. (96; Abbildung 5) und Rubaltelli et al. (100) beschrieben, in 4 Grade eingeteilt: Elastizitätsgrad (ES)-1: der Knoten wird homogen grün (weich) dargestellt; ES-2: der Knoten wird überwiegend grün mit einzelnen blauen Arealen dargestellt; ES-3: der Knoten wird überwiegend blau mit einzelnen grünen Arealen dargestellt; ES-4: der Knoten wird überwiegend blau (hart) dargestellt (96; 100). Bei zystischen Läsionen wurden nur die soliden Anteile der Knoten untersucht, um Artefakte, die bei zystischen Läsionen typisch sind, auszuschließen. Die Gesamtdauer der Untersuchung pro Patienten betrug ca. 5-10 Minuten.

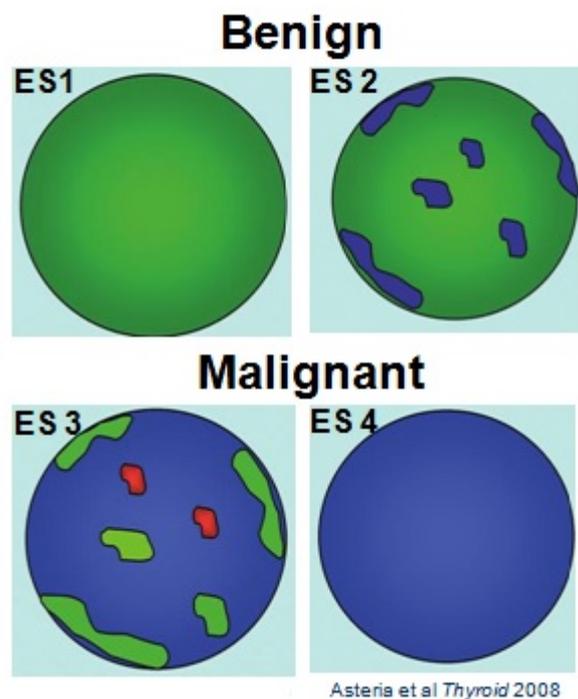
Abbildung 5: Asteria et al. Thyroid 2008

Muster 1 (ES 1): Über der gesamten Knotenoberfläche vorhandene Elastizität

Muster 2 (ES 2): Überwiegend elastischer Knoten mit Nachweis einzelner unelastischer (blauer) Areale, die sich während der Untersuchung nicht permanent nachweisen lassen

Muster 3 (ES 3): Nachweis von ausgedehnten und permanent unelastischen (blauen) Arealen, die entweder überwiegend peripher oder zentral angeordnet sind

Muster 4 (ES 4): Vollständig unelastischer Knoten



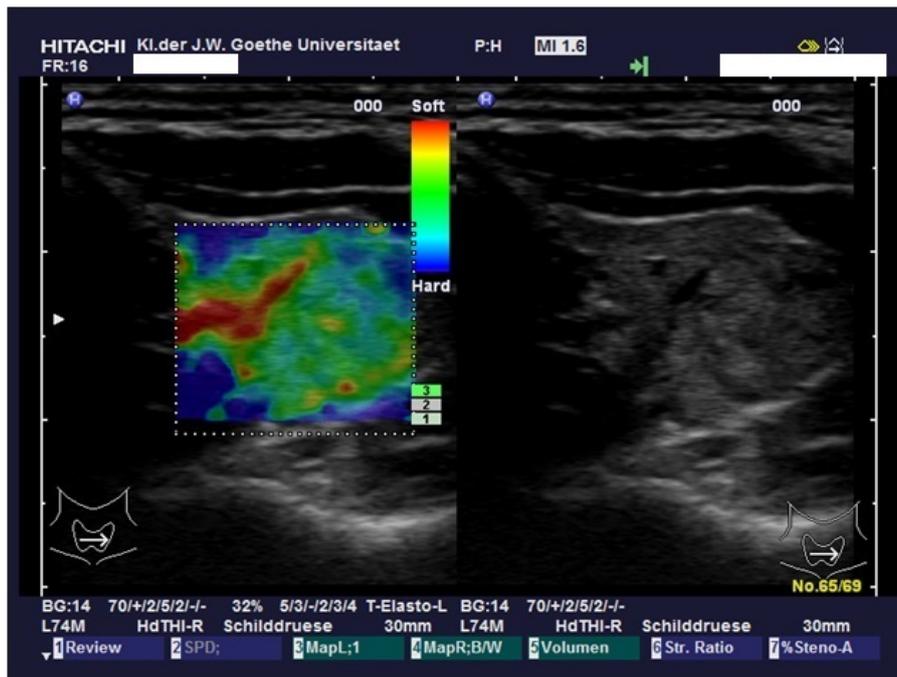


Abbildung 6a. Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie

Ovalärer, glatt begrenzter, sonographisch inhomogener, hypoechogener Knoten ohne zystische Veränderungen oder Mikrokalzifikationen

Elastographie: Score 1

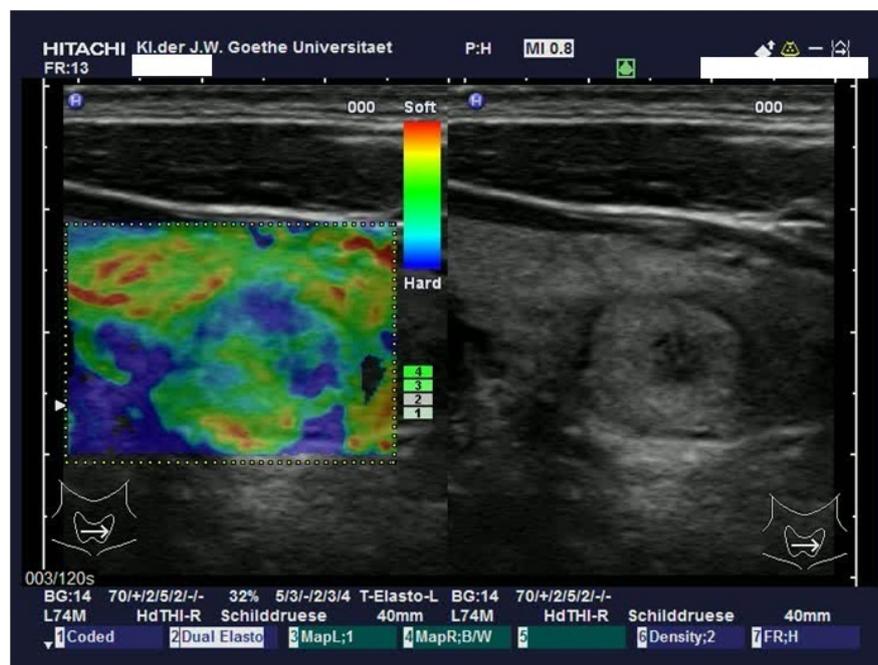


Abbildung 6b. Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie

Ovalärer, glatt begrenzter, sonographisch inhomogener, echokomplexer Knoten mit zystischen Veränderungen ohne Mikrokalzifikationen

Elastographie: Score 2

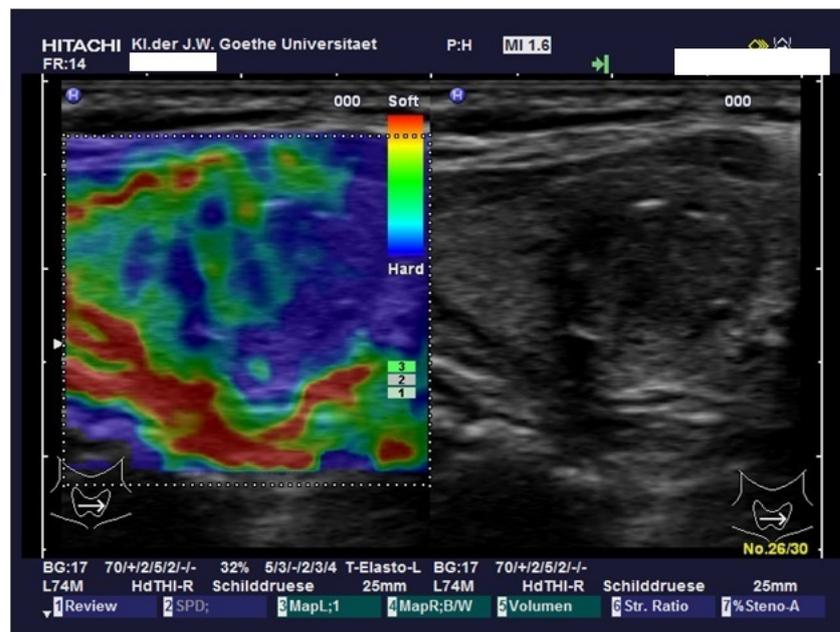


Abbildung 6c. Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie

Rundlicher, glatt begrenzter, sonographisch homogener, isoechogener Knoten ohne zystische Veränderungen mit vereinzelt Mikrokalzifikationen

Elastographie: Score 3

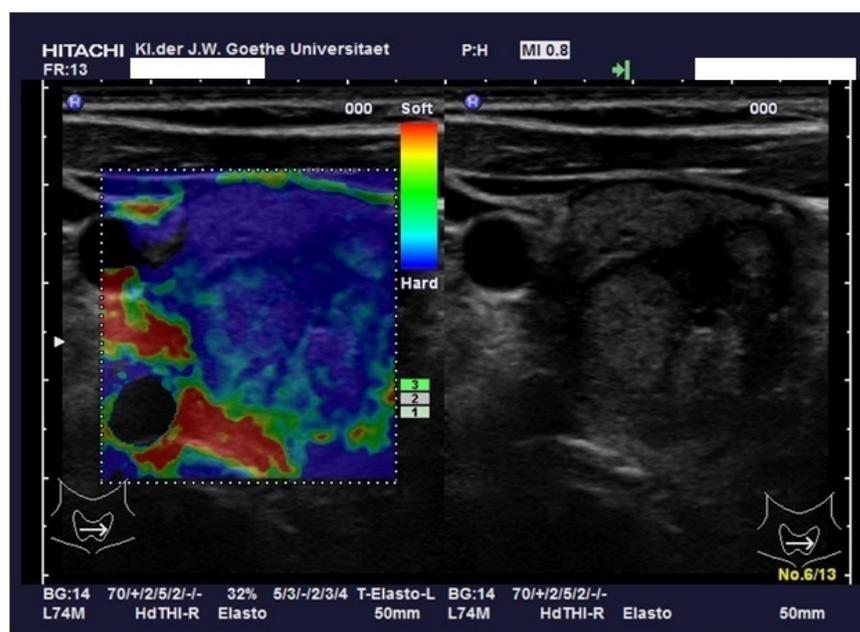


Abbildung 6d. Real-Time Elastographie und B-Mode Sonographie

Rundlicher, glatt begrenzter, sonographisch inhomogener, hypoechogener Knoten mit zystischen Veränderungen und vereinzelt Mikrokalzifikationen

Elastographie: Score 4

2.5 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung

Bei der ARFI- Bildgebung (Virtual-Touch Tissue-Quantification, Siemens-ACUSON-S2000) handelt es sich ebenfalls um eine Ultraschall-basierte Elastographie-Methode. Im Gegensatz zur Real-Time Elastographie (qualitative Messmethode) erfolgt bei der ARFI- Bildgebung eine quantitative Messung der Gewebesteifigkeit. Eine ARFI- Messung beinhaltet die Erfassung einer anatomischen Region und Untersuchung dieser im Hinblick auf ihre Elastizität mittels eines „region of interest“ (ROI)- Cursors während der Durchführung eines B-Mode Ultraschalls. Das Gewebe innerhalb des 5 x 5 mm großen Messfeldes der ROI wird durch hochfrequente Schallimpulse angeregt, die von einem in einen Schallkopf integrierten Impulsgeber ausgesendet werden und das untersuchte Gewebe aufgrund der Impulsübertragung zum Mitschwingen anregen (Abbildung 7). Hierdurch werden Gewebeverschiebungen verursacht, die wiederum zur Ausbreitung von Transversalwellen, so genannten Scherwellen führen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Transversalwellen wird mittels des Schallkopfs detektiert und ihre Geschwindigkeit in Meter / Sekunde (m/s) zusammen mit der Messtiefe in Zentimeter (cm) auf dem Bildschirm angezeigt (106; Abbildung 8a). Der Messbereich erstreckt sich zwischen 0,5 und 8,5 m/s. Werte über 8,4 m/s werden als „X.XX m/s“ dargestellt (Abbildung 8b).

Die maximale Gewebeverschiebung wird für mehrere Ultraschallwellen errechnet, woraus die Scherwellengeschwindigkeit des Gewebes rekonstruiert werden kann (107; 108). Durch diese Bildgebung kann die Gewebesteifigkeit auch in tiefer gelegenen Regionen quantitativ beurteilt werden. Die Scherwellengeschwindigkeit ist proportional zur Quadratwurzel der Gewebeelastizität (109; 110). Für die dabei gemessene Geschwindigkeit gilt, dass sie umso höher ausfällt, je steifer und unelastischer das untersuchte Gewebe ist. Die Verarbeitung des entstandenen Signals erfolgt schnell und ermöglicht somit während der Ultraschalluntersuchung eine Messung der Geschwindigkeit in Echtzeit (103; Abbildung 7).

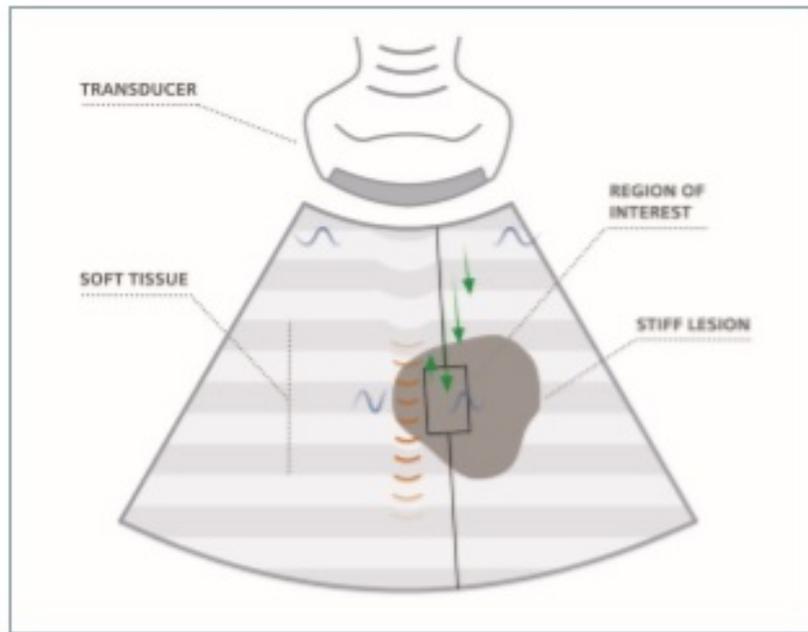


Abbildung 7. Funktionsprinzip der ARFI- Bildgebung, Siemens Whitepaper, Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification ACUSON S2000 Ultrasound System, 2008

Ein akustischer Impuls (orange) wird in das Gewebe gesendet, wodurch Scherwellen (blau) in einer durch den Untersucher bestimmten Region (region of interest) ausgelöst werden. Erkennungspulse (grüne Pfeile) interagieren mit den entstandenen Scherwellen, wodurch die Lokalisation der Scherwellen zu einer bestimmten Zeit erkannt wird. Hieraus lässt sich die Geschwindigkeit der Scherwellen errechnen. Dieser numerische Wert wiederum bezieht sich auf die Gewebesteifigkeit innerhalb der region of interest.

ARFI- Bildgebung wurde in der hier präsentierten Studie mit einem 9L4- Linearschallkopf bei 9-MHz im B-Mode durchgeführt. Pro Patienten wurden zunächst 10 erfolgreiche Messungen aquiriert, wobei die ROI innerhalb von gesundem Schilddrüsengewebe (frei von Schilddrüsenknoten) platziert wurde (Abbildung 8a).



Abbildung 8a. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (S2000, 9L4-Sonde bei 9 MHz) des rechten Schilddrüsenlappens unter Verwendung der S2000, 9L4- Sonde bei 9 MHz, die ROI ist innerhalb des gesunden Schilddrüsengewebes platziert.

ARFI-Geschwindigkeit: 1,90 m/s

Anschließend wurden bei jedem Patienten erneut 10 erfolgreiche Messungen akquiriert, wobei die ROI innerhalb eines Schilddrüsenknotens platziert wurde (Abbildung 8c). In Untersuchungen mit weniger als 10 validen Messungen (numerischer Wert) und einem größeren Anteil von Messungen mit dem Ergebnis „X.XX m/s“, als numerische Messungen, wurden die „X.XX m/s“-Messergebnisse als 8,4 m/s- Messwerte gewertet, um 10 numerische Messungen für jeden Knoten zu erhalten. Zusätzlich wurde das Verhältnis zwischen jedem Knoten und dem gesunden Schilddrüsengewebe berechnet. Bei Patienten mit Struma ohne relevantes gesundes Schilddrüsengewebe mit einer Ausdehnung von mindestens 5 x 5 mm, das für eine korrekte Messung nötig war, wurde der Durchschnittswert von gesundem Schilddrüsengewebe der gesamten Studienpopulation verwendet, um das Verhältnis zu bestimmen.

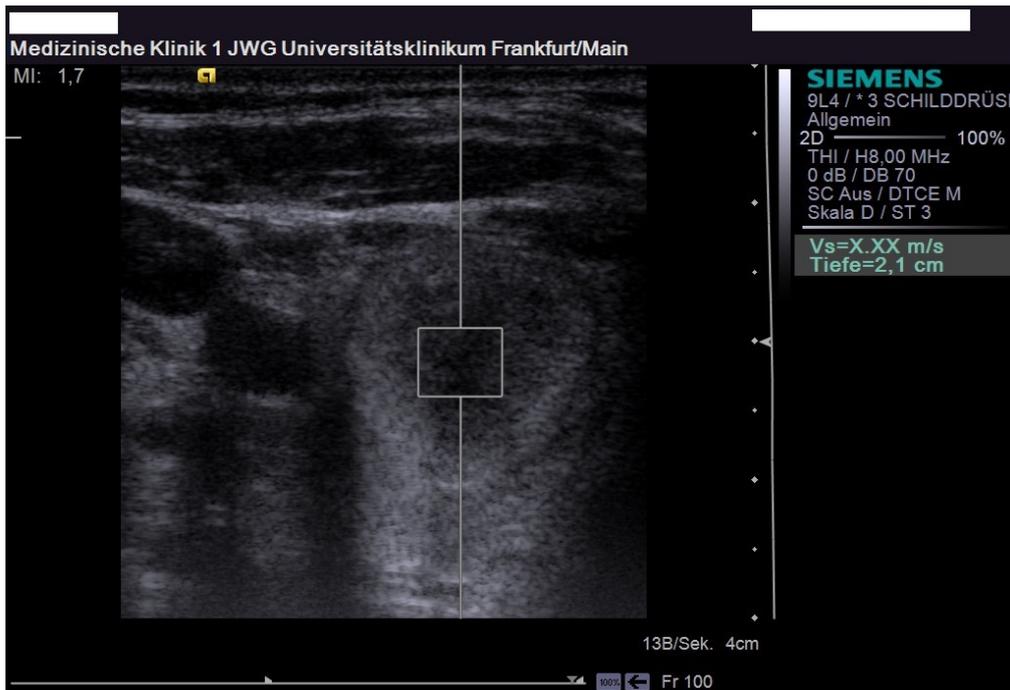


Abbildung 8b. ARFI- Messung in Schilddrüsenknoten.

ARFI-Geschwindigkeit: X,XX m/s

In diesem Fall wurde die Messung wiederholt, um auf die Gesamtzahl von 10 validen Messungen zu kommen.



Abbildung 8c. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (S2000, 9L4-Sonde bei 9 MHz)

des gleichen Patienten wie in Abbildung 8a, wobei die ROI in diesem Fall innerhalb eines hypoechogenen Schilddrüsenknotens des rechten Schilddrüsenlappens platziert wurde.

ARFI-Geschwindigkeit: 6,24 m/s

3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit BiAS-for-Windows (version-9.10, epsilon-2011, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt. Für die ARFI- Bildgebung wurde der Mittelwert von allen 10 Messungen pro Patienten und pro Knoten bzw. gesundem Schilddrüsengewebe berechnet und für die weitere Analyse verwendet. Die Messwerte der ARFI- Bildgebung waren nicht normal verteilt und wurden deshalb als Median- Werte angegeben. Die klinischen und laborchemischen Eigenschaften der Patienten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Median und Spannweite angegeben. Korrelationen wurden mittels Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizient durchgeführt. Der Vergleich von Patientenmerkmalen erfolgte durch den non-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (zwei Variablen, Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$) für quantitative Werte bzw. durch den zweiseitigen exakten Fisher-Test für qualitative Merkmale. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die diagnostische Genauigkeit der ARFI- Bildgebung sowie der Real-Time Elastographie wurde durch „receiver operating characteristic“ (ROC)- Kurven untersucht. Die ROC- Kurve repräsentiert die Sensitivität gegenüber 1-Spezifität für bestimmte Schwellenwerte, so genannte Cut-off-Werte. Für die ARFI- Bildgebung wurden optimale Cut-off-Werte für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten durch den Youden-Index (111) definiert. Desweiteren wurden die Werte für Sensitivität, Spezifität, positive und negative Vorhersagewerte sowie der positive Likelihoodquotient (LR+) aus allen vorliegenden Daten errechnet, ohne weitere Veränderungen (z.B. Kreuzvalidierung) vorzunehmen. Die Intraobserver-Variabilität wurde als die Standardabweichung von 10 Messungen an der gleichen Stelle errechnet.

Vor Studienbeginn wurde eine Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt, wobei der primäre Endpunkt als die Verbesserung des Youden-Index für die Kombination von ARFI- Bildgebung und Real-Time Elastographie gegenüber der alleinigen Real-Time Elastographie bestimmt wurde. Um die Spezifität der Diagnostik zu verbessern, wurde die Diagnose eines malignen Befundes gestellt, wenn beide Untersuchungen Malignität nahelegten. Dabei wurde ein

zweiseitiger Vergleich von zwei binomial verteilten Werten mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Wir nahmen an, dass bei einem Anteil maligner Knoten von 20 % eine Erhöhung der Spezifität von 20 % bei einer Reduzierung der Sensitivität von 1 % erreicht werden kann, wenn man ARFI- Bildgebung und Real-Time Elastographie kombiniert. Aus diesem Grund wurden 135 Patienten benötigt, um die Verbesserung des Youden-Index bei einer statistischen Power von 80 % zu erreichen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 152 Patienten mit 173 Schilddrüsenknoten nach dem Studienprotokoll untersucht. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen August 2010 und April 2012. 13 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da das Ergebnis der Feinnadelaspirationsbiopsie einen nicht repräsentativen Befund ergeben hatte und eine erneute Feinnadelaspirationsbiopsie oder eine chirurgische Resektion nicht im Untersuchungszeitraum erfolgen konnten. 2 weitere Patienten mussten ausgeschlossen werden, da zwar ein suspekter oder maligner Befund in der Feinnadelaspirationsbiopsie vorlag, die chirurgische Resektion jedoch nicht im Untersuchungszeitraum erfolgte.

Schließlich wurden 138 Patienten mit 158 Schilddrüsenknoten in die abschließende Analyse eingeschlossen. Die Charakteristika der Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 1). Alle Patienten wiesen normwertige Schilddrüsenhormone auf.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Merkmale	Alle 138 Patienten mit 158 Knoten	122 Patienten mit 137 benignen Knoten*	17 Patienten mit 21 malignen Knoten*	p-Wert
Patientenalter (Jahre)				0,6
Mittelwert \pm SD (Spannweite)	52 \pm 14.4 (16-83)	52 \pm 14 (18-83)	53 \pm 17 (16-77)	
Median	52	52	56	
Männliches Geschlecht, n (%)	39 (28)	32 (26)	8 (47)	0,09
Solitärer Knoten, n (%)	36 (26)	34 (28)	3 (18)	0,41
Struma, n (%)	102 (74)	88 (72)	14 (82)	
Knotenlokalisierung				0,15
Links, n (%)	64 (41)	59 (43)	5 (24)	
Rechts, n (%)	92 (58)	76 (55.5)	16 (76)	
Isthmus, n (%)	2 (1)	2 (1.5)	0 (0)	
Knotengröße (mm)				0,68
Mittelwert \pm SD (Spannweite)	20 \pm 12 (5-85)	20 \pm 11 (5-59)	20 \pm 17 (5-85)	
Median	17	17	15	
Knotenzytologie, n (%)	124 (78.5)	115 (84)	9 (43)	0,00012
Knotenhistologie, n (%)	64 (40.5)	43 (31)	21 (100)	<0,000001
Real-Time Elastographie Score				0,00025
ES 1, n (%)	1 (0.5)	1 (1)	0 (0)	
ES 2, n (%)	103 (65)	98 (71)	5 (24)	
ES 3, n (%)	50 (32)	37 (27)	13 (62)	
ES 4, n (%)	4 (2.5)	1 (1)	3 (14)	
ARFI-Bildgebung				0,0039
Mittelwert \pm SD (Spannweite)	2.20 \pm 1.31 (0.5-8.4)	2.02 \pm 0.95 (0.5-8.4)	3.41 \pm 2.37 (0.6-8.4)	
Median	1,91	1,9	2,69	

* bei einem Patienten wurde 1 benigner Knoten im linken Schilddrüsenlappen und 2 maligne Knoten im rechten Schilddrüsenlappen nachgewiesen
SD= Standardabweichung

Bei 124 Schilddrüsenknoten (114 Patienten) wurde eine sonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt. Dabei ergab die Feinnadelaspirationsbiopsie bei 107 Schilddrüsenknoten ein benignes Ergebnis, in 14 Fällen einen suspekten Zytologiebefund, in 2 Fällen ein papilläres Schilddrüsenkarzinom und in einem Fall ein Plattenepithelkarzinom. Alle in der zytologischen Untersuchung auffälligen, das heisst suspekten und

maligne Befunde, wurden zur Planung der Thyreoidektomie an die Abteilung für Chirurgie unseres Hauses verwiesen. 24 weitere Patienten wurden zusätzlich operiert, wobei bei 18 dieser Patienten die chirurgische Resektion aufgrund einer Struma mit mehreren Knoten empfohlen wurde. 6 der 18 Patienten lehnten eine Feinnadelaspirationsbiopsie ab und unterzogen sich direkt einer chirurgischen Resektion.

Insgesamt wurden 49 Patienten mit 64 untersuchten Schilddrüsenknoten operiert. Die Histologie ergab bei 32 Patienten mit 43 untersuchten Knoten benigne Adenome und/oder regressive Gewebeveränderungen. Ein papilläres Schilddrüsenkarzinom wurde bei 12 Patienten mit 13 untersuchten Knoten diagnostiziert, ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom bei 2 Patienten mit 4 untersuchten Knoten, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bei 2 Patienten mit 3 untersuchten Knoten und ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom bei einem Patienten mit einem untersuchten Knoten.

Das zeitliche Intervall zwischen den Elastographie- Untersuchungen (Real-Time Elastographie und ARFI- Bildgebung) und der Zytologie lag zwischen 0 bis 6 Monaten. Zwischen den Elastographie- Untersuchungen und der chirurgischen Resektion lag das zeitliche Intervall zwischen 0 bis 2 Monaten. Weder nach den Feinnadelaspirationsbiopsien, noch nach den chirurgischen Resektionen traten schwere Komplikationen auf.

4.1 Konventionelle Sonographie

Die Ergebnisse der konventionellen Sonographie sind in Tabelle 2 dargestellt. Für benigne Schilddrüsenknoten ergab sich ein mittlerer Durchmesser von 20 mm (Intervall: 5-59 mm, Median: 17 mm), für maligne Schilddrüsenknoten ergab sich ein mittlerer Durchmesser von 20 mm (Intervall: 5-85 mm, Median: 17 mm). 92 (58 %) der 158 Schilddrüsenknoten fanden sich im rechten Schilddrüsenlappen, 64 (41 %) im linken Schilddrüsenlappen und 2 (1 %) im Isthmus.

Als sonographisch bestes prädiktives Merkmal im Sinne der höchsten Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Malignitätsdiagnostik stellte sich die unregelmäßige Randbegrenzung der Schilddrüsenknoten heraus (Sensitivität

52 %, Spezifität 81 %, negativer prädiktiver Wert (NPV) 92 %, positiver prädiktiver Wert (PPV) 30 %, positiver Likelihoodquotient (LR+) 2,76).

Bei der Analyse der Kombination verschiedener Ultraschallmuster stellte sich eine Kombination aus dem Nachweis von Mikrokalzifikationen und dem Fehlen eines Halo-Zeichens als am besten zur Malignitätsdiagnostik geeignet heraus. Für diese Kombination ergaben sich eine Sensitivität von 62 %, einer Spezifität von 80 %, ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 93 %, ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 32 % und ein positiver Likelihoodquotient (LR+) von 3,03 (Tabelle 3).

Tabelle 2: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und LR+ von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Ultraschall-Muster (einschließlich Real-Time Elastographie und ARFI-Bildgebung) bei nodulären Schilddrüsenveränderungen

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
Hypoechoogenität			62	65	21	92	1,77
Ja	48	13	(38;82)	(56;73)	(12;34)	(84;96)	(1,18;2,65)
Nein	89	8					
Mikrokalzifikationen			71	67	25	94	2,18
Ja	45	15	(48;89)	(58;75)	(15;38)	(87;98)	(1,52;3,12)
Nein	92	6					
Fehlendes Halo-Zeichen			90	37	18	96	1,44
Ja	86	19	(70;99)	(29;46)	(11;27)	(87;99,5)	(1,19;1,74)
Nein	51	2					
Unregelmäßige Begrenzung			52	81	30	92	2,76
Ja	26	11	(30;74)	(73;87)	(16;47)	(85;96)	(1,62;4,71)
Nein	111	10					
Ovaläre Form			52	45	13	86	0,96
Ja	75	11	(29;74)	(37;54)	(7;22)	(76;93)	(0,62;1,48)
Nein	62	10					
Pattern 3-4 Vask.			52	73	23	91	1,94
Ja	37	11	(30;74)	(65;80)	(12;37)	(84;96)	(1,18;3,17)
Nein	100	10					
ES 3-4			76	72	30	95	2,75
Ja	38	16	(53;92)	(64;80)	(18;44)	(89;98)	(1,92;3,94)
Nein	99	5					
ARFI $\geq 2.57\text{m/s}$			57	85	38	93	3,91
Ja	20	12	(34;78)	(78;91)	(21;56)	(87;97)	(2,26;6,78)
Nein	117	9					
ARFI Ratio $\geq 1.57\text{m/s}$			57	84	35	93	3,56
Ja	22	12	(34;78)	(77;90)	(20;54)	(87;97)	(2,01;6,06)
Nein	115	9					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
Hypoechogenität + Fehlendes Halo-Zeichen							
Ja	37	12	57 (45;78)	73 (65;80)	24 (13;39)	92 (85;96)	2,12 (1,33;3,36)
Nein	100	9					
Hypoechogenität + Mikrokalzifikationen							
Ja	13	10	48 (26;70)	91 (84;95)	44 (23;66)	92 (86;96)	5,02 (2,53;9,95)
Nein	124	11					
Mikrokalzifikationen + Fehlendes Halo-Zeichen							
Ja	28	13	62 (38;82)	80 (72;86)	32 (18;48)	93 (87;97)	3,03 (1,89;4,85)
Nein	109	8					
Pattern 4 Vask. + Hypoechogenität							
Ja	3	4	19 (5;42)	98 (94;100)	57 (18;90)	89 (83;93)	8,7 (2,09;36,16)
Nein	134	17					
Pattern 4 Vask. + Mikrokalzifikationen							
Ja	1	5	24 (8;47)	99 (96;100)	83 (36;100)	89 (83;94)	32,62 (4,01;265,66)
Nein	136	16					
Pattern 4 Vask. + Fehlendes Halo-Zeichen							
Ja	3	4	19 (5;42)	98 (94;100)	57 (18;90)	89 (83;93)	8,7 (2,09;36,16)
Nein	134	17					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie)

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
Unregelmäßige Begrenzung + Hypoechoogenität			33	91	35	90	3,51
Ja	13	7	(15;57)	(84;95)	(15;59)	(84;94)	(1,59;7,79)
Nein	124	14					
Unregelmäßige Begrenzung + Mikrokalzifikationen			38	96	62	91	10,44
Ja	5	8	(18;62)	(92;99)	(32;86)	(85;95)	(3,77;28,91)
Nein	132	13					
Unregelmäßige Begrenzung + Fehlendes Halo-Zeichen			0	99	0	87	0
Ja	1	0	(0;16)	(96;100)	(0;98)	(80;92)	(0;0)
Nein	136	21					
Unregelmäßige Begrenzung + Pattern 4 Vask.			5	99	50	87	6,52
Ja	1	1	(0;24)	(96;100)	(1;99)	(81;92)	(0,42;100,38)
Nein	136	20					
Unregelmäßige Begrenzung + ES 3- 4			48	93	53	92	7,25
Ja	9	10	(26;70)	(88;97)	(29;76)	(86;96)	(3,34;15,73)
Nein	128	11					
Unregelmäßige Begrenzung + ES 3- 4 + Mikrokalzifikationen			38	99	80	91	26,1
Ja	2	8	(18;62)	(95;100)	(44;97)	(85;95)	(5,94;114,62)
Nein	135	13					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie)

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
Unregelmäßige Begrenzung + ES 3-4 + Hypoechogenität							
Ja	5	7	33 (15;57)	96 (92;99)	58 (28;85)	90 (84;95)	9,13 (3,19;26,15)
Nein	132	14					
ES 3-4 + Hypoechogenität							
Ja	15	11	52 (30;74)	89 (83;94)	42 (23;63)	92 (87;96)	4,78 (2,55;8,97)
Nein	122	10					
ES 3-4 + Mikrokalzifikationen							
Ja	16	12	57 (34;78)	88 (82;93)	43 (24;63)	93 (87;97)	4,89 (2,71;8,84)
Nein	121	9					
ES 3-4 + Fehlendes Halo-Zeichen							
Ja	26	15	71 (48;89)	81 (73;87)	37 (22;53)	95 (89;98)	3,76 (2,43;5,84)
Nein	111	6					
ES 3-4 + Pattern 4 Vask.							
Ja	2	4	19 (5;42)	99 (95;100)	67 (22;96)	89 (83;93)	13,05 (2,55;66,86)
Nein	135	17					
ES 3-4 + Pattern 3-4 Vask.							
Ja	13	9	43 (22;66)	91 (84;95)	41 (21;64)	91 (85;95)	4,52 (2,21;9,23)
Nein	124	12					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient von Schilddrüsenkrebs für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern in Schilddrüsenknoten (einschließlich Real-Time Elastographie)

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
Hypoechogenität + Mikrokalzifikationen + Fehlendes Halo-Zeichen			43	93	47	91	5,87
Ja	10	9	(22;66)	(87;96)	(24;71)	(85;95)	(2,71;12,74)
Nein	127	12					
Hypoechogenität + Mikrokalzifikationen + Pattern 4 Vask.			19	99	80	89	26,10
Ja	1	4	(5;42)	(96;100)	(28;99)	(83;93)	(3,06;222,38)
Nein	136	17					
Hypoechogenität + Mikrokalzifikationen + ES 3-4			43	95	56	92	8,39
Ja	7	9	(22;66)	(90;98)	(30;80)	(86;96)	(3,50;20,11)
Nein	130	12					
Pattern 4 Vask. + Mikrokalzifikationen + ES 3-4			19	100	100	89	n.v.
Ja	0	4	(5;42)	(97;100)	(40;100)	(83;93)	
Nein	137	17					
Unregelmäßige Begrenzung + Mikrokalzifikationen + Hypoechogenität			29	99	75	90	19,57
Ja	2	6	(11;52)	(95;100)	(35;97)	(84;94)	(4,23;90,65)
Nein	135	15					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

4.2 Real-Time Elastographie

Die Real-Time Elastographie Befunde ergaben in einem von 158 untersuchten Knoten einen Elastographie-Score (ES) von 1, dieser Knoten erwies sich als benigne. Bei 103 Knoten ergab sich ein ES von 2, darunter befanden sich 98 benigne Knoten, 2 papilläre Schilddrüsenkarzinome, 2 follikuläre Schilddrüsenkarzinome und ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Ein ES von 3 ergab sich bei 50 Knoten, darunter befanden sich 37 benigne Knoten, 9 papilläre Schilddrüsenkarzinome, 2 medulläre Schilddrüsenkarzinome, ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom und ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom. Ein ES von 4 ergab sich bei einem benignen Knoten, 2 papillären Schilddrüsenkarzinomen und einem follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Folglich zeigten 99 von 158 Knoten (63 %) mit einem benignen Endresultat einen ES von 1 und 2, wohingegen 16 von 21 Knoten (76 %) mit dem Endresultat eines Schilddrüsenkarzinoms einen ES von 3 und 4 zeigten.

Für die Diagnostik eines Schilddrüsenkarzinoms anhand der ES von 3 und 4 sowie die Diagnostik von benignen Schilddrüsenknoten anhand der ES von 1 und 2 ergab sich für die Real-Time Elastographie ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 95 % (Tabelle 2).

Bei der Analyse der Kombination verschiedener Ultraschallmuster der B-Mode Sonographie auf der einen Seite und der Real-Time Elastographie auf der anderen Seite (Tabellen 4-6) ergab sich die höchste Sensitivität und Spezifität durch die Kombination aus einem ES von 3 bis 4 und dem Fehlen eines Halo-Zeichens (Sensitivität 71 %, Spezifität 81 %, NPV 95 %, PPV 37 %, LR+ 3,76 (Tabelle 5).

4.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)- Bildgebung

Die mittels der ARFI- Bildgebung ermittelten Geschwindigkeiten sind in Tabelle 7 aufgeführt. Bei 5 Patienten konnte keine Geschwindigkeitsmessung in gesundem Schilddrüsengewebe vorgenommen werden, da eine Struma multinodosa vorlag. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Geschwindigkeit zwischen gesundem Schilddrüsengewebe und benignen Schilddrüsenknoten ($p= 0,068$). Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der mittleren Geschwindigkeit zwischen gesundem Schilddrüsengewebe und malignen Schilddrüsenknoten ermittelt werden ($p= 0,0019$). Desweiteren konnte auch ein signifikanter Unterschied der mittleren Geschwindigkeit zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten festgestellt werden ($p=0,0039$).

Die mediane Erfolgsrate der ARFI- Messungen (Gesamtzahl der validen Messungen geteilt durch die Gesamtzahl aller Messungen) war 100 % in gesundem Schilddrüsengewebe (Mittelwert: $99 \pm 2\%$, Spannweite: 91-100%) und 100 % in Schilddrüsenknoten (Mittelwert: $92 \pm 17\%$, Spannweite: 9-100%). Der niedrigere Mittelwert der erfolgreichen Messungen in Schilddrüsenknoten ist dadurch bedingt, dass die obere Grenze des Messbereichs für Geschwindigkeiten im Rahmen der ARFI- Bildgebung bei 8,4 m/s lag. Messungen, die diesen Wert überschritten, wurden als „X.XX m/s“ dargestellt und als nicht erfolgreich gewertet.

Die diagnostische Treffsicherheit, ausgedrückt als die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) für die ARFI- Bildgebung zur Diagnostik von malignen Schilddrüsenknoten war 0,69 ($p= 0,0043$), [95 %- Koinzidenzintervall (KI): 0,53; 0,85]. Der optimale Schwellenwert mit der höchsten Summe aus Sensitivität und Spezifität (Youden Cut-off-Wert) für die ARFI- Bildgebung in Schilddrüsenknoten war 2,57 m/s (Tabelle 2).

Die AUROC für das Verhältnis von ARFI- Bildgebung in Schilddrüsenknoten geteilt durch ARFI- Bildgebung in gesundem Schilddrüsengewebe (ARFI Ratio) zur Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten war 0,71 ($p= 0,0025$), [95 %- KI: 0,56; 0,85]. Der optimale Schwellenwert (Youden Cut-off-Wert) für die ARFI Ratio war 1,57 m/s (Tabelle 2).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der AUROC von ARFI-Bildgebung in Schilddrüsenknoten und der ARFI Ratio festgestellt werden ($p > 0,20$) (Tabelle 2; Abbildung 9).

Die Intraobserver-Variabilität, ausgedrückt als die durchschnittliche Standardabweichung bei 10 Messungen an ein und derselben Stelle, war 0,46 in allen Schilddrüsenknoten gemeinsam betrachtet und 0,21 in gesundem Schilddrüsengewebe. In malignen Schilddrüsenknoten (0,94) war sie deutlich höher als in benignen Schilddrüsenknoten (0,39).

Tabelle 7: ARFI Geschwindigkeitsmessungen

ARFI Geschwindigkeit (m/s)	Gesundes Schilddrüsengewebe	Benigne Knoten	Maligne Knoten
Mittelwert ± Standardabweichung	1.8 ± 0.42	2.02 ± 0.95	3.41 ± 2.37
Median	1,76	1,9	2,69
Minimum	0,89	0,5	0,61
Maximum	3,33	8,4	8,4

p-Wert: $p = 0,068$ zwischen gesundem Schilddrüsengewebe und benignen Schilddrüsenknoten; $p = 0,0019$ zwischen gesundem Schilddrüsengewebe und malignen Schilddrüsenknoten; $p = 0,0039$ zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten

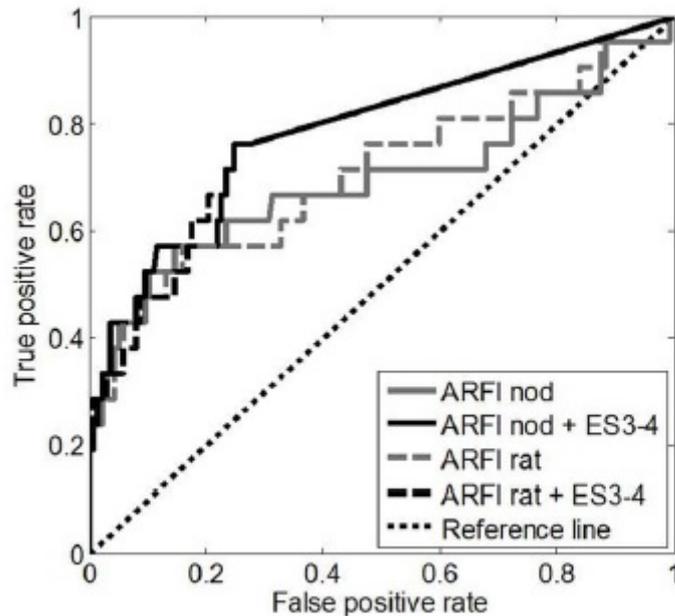


Abbildung 9: Receiver operating characteristic (ROC)- Kurven der ARFI-Bildgebung für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten

ARFI nod= ARFI- Bildgebung in Schilddrüsenknoten, AUROC= 69 %

ARFI rat= ARFI Ratio (ARFI- Bildgebung von Schilddrüsenknoten geteilt durch ARFI- Bildgebung von gesundem Schilddrüsengewebe), AUROC= 71 %

ARFI nod + ES3-4= Kombination aus ARFI- Bildgebung und dem Real-Time Elastographie Score (ES) 3-4, AUROC= 78 %

ARFI rat + ES3-4= Kombination aus ARFI Ratio und dem Real-Time Elastographie Score (ES) 3-4, AUROC= 78 %

Die Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit für ARFI- Bildgebung alleine war nicht signifikant ($p= 0,18$ für ARFI-nod, $p> 0,2$ für ARFI-rat), ebenso wenig die Verbesserung für Real-Time Elastographie alleine ($p> 0,20$).

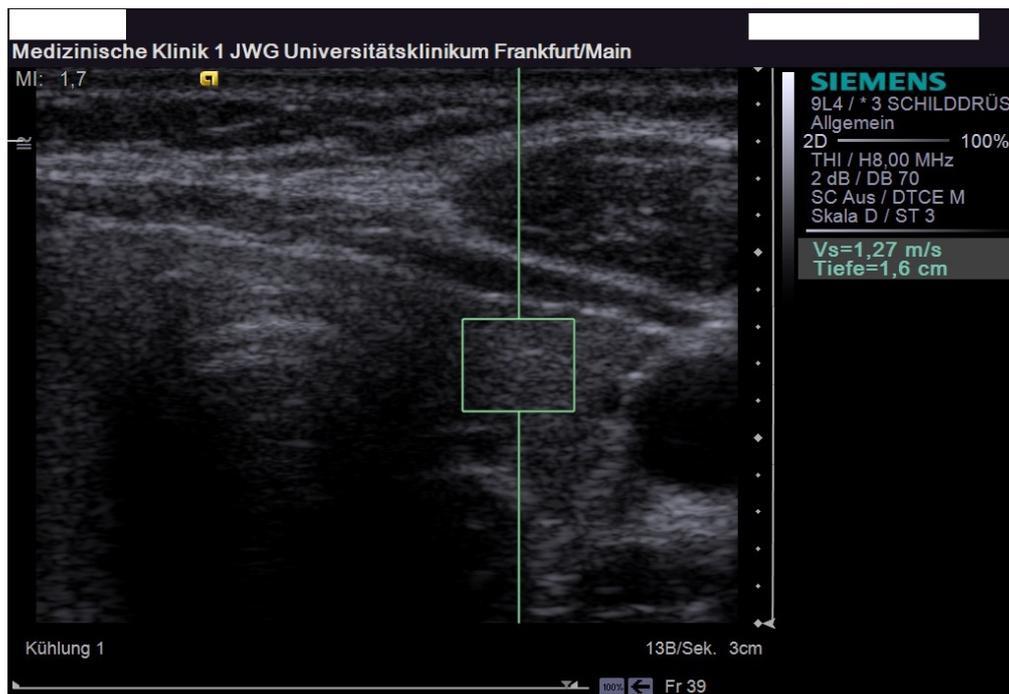


Abbildung 10a. ARFI- Messung in gesundem Schilddrüsengewebe.
ARFI-Geschwindigkeit: 1,27 m/s

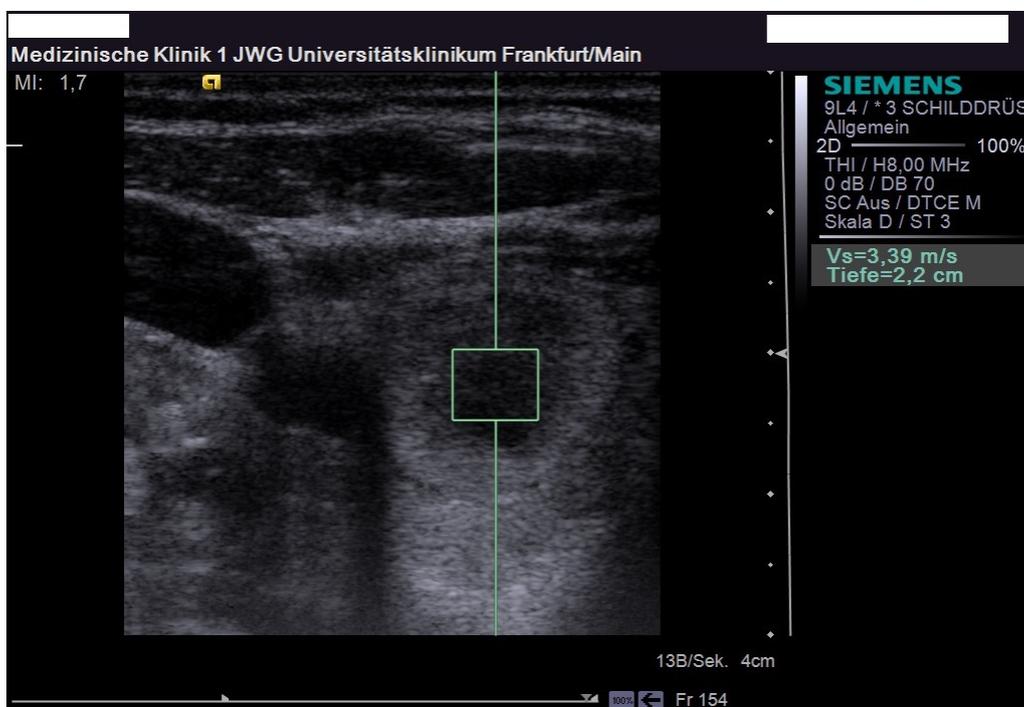


Abbildung 10b. ARFI- Messung in Schilddrüsenknoten.
ARFI-Geschwindigkeit: 3,39 m/s

4.4 Vergleich und Kombination von RTE und ARFI- Bildgebung

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen der gemessenen Geschwindigkeit mittels ARFI- Bildgebung und dem mittels Real-Time Elastographie (RTE) ermittelten Elastizitäts-Score (ES) wurde mit 0,30 ($p=0,00016$) bestimmt und war somit signifikant.

Die AUROC für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten mittels Real-Time Elastographie war 0,74 [95 %-KI: 0,64; 0,84] ($p=0,00038$). Es wurde kein signifikanter Unterschied der AUROC zwischen ARFI- Bildgebung und Real-Time Elastographie gefunden (0,69 vs. 0,74, $p>0,20$).

Durch die Kombination von ARFI- Bildgebung und Real-Time Elastographie (gleichzeitiger Nachweis eines Elastizitäts-Scores von 3-4 und einer ARFI-Geschwindigkeit von $\geq 2,57$ m/s) konnte die Spezifität für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten um 20 % erhöht werden (Spezifität 92 %) verglichen mit RTE alleine (Spezifität 72 %). Auf der anderen Seite sank die Sensitivität um 28% (48 % vs. 76%) und der Youden-Index verbesserte sich nicht ($p>0,20$). Durch eine Optimierung des Schwellenwerts für die ARFI-Bildgebung im Rahmen der Kombination beider Methoden (gleichzeitiger Nachweis von ES 3-4 und ARFI $\geq 1,11$ m/s) blieb zwar die Sensitivität bei 76 %, doch die Spezifität erhöhte sich um 3 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung der RTE (75 % vs. 72 %). Der Youden-Index konnte bei einem p- Wert von $>0,20$ in diesem Fall aber nicht verbessert werden (Tabelle 2).

Es konnte keine signifikante Verbesserung für die diagnostische Genauigkeit durch die Kombination von ARFI- Bildgebung und RTE festgestellt werden verglichen mit jeweils beiden Methoden alleine betrachtet (78 % vs. 69%, $p=0,18$, 78% vs. 74%, $p>0,20$).

Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
ARFI \geq 2.57 m/s + Hypoechogenität Ja Nein	8 129	8 13	38 (18;62)	94 (89;97)	50 (25;75)	91 (85;95)	6,52 (2,75;15,51)
ARFI \geq 2.57 m/s + Unregelmäßige Begrenzung Ja Nein	4 133	6 15	29 (11;52)	97 (93;99)	60 (26;88)	90 (84;94)	9,79 (3,01;31,81)
ARFI \geq 2.57 m/s + Mikrokalzifikationen Ja Nein	8 129	11 10	52 (30;74)	94 (89;97)	58 (34;80)	93 (87;97)	8,97 (4,09;19,69)
ARFI \geq 2.57 m/s + Fehlendes Halo-Zeichen Ja Nein	15 122	10 11	48 (26;70)	89 (83;94)	40 (21;61)	92 (86;96)	4,35 (2,26;8,37)
ARFI \geq 2.57 m/s + Ovaläre Form Ja Nein	11 126	7 14	33 (15;57)	92 (86;96)	39 (17;64)	90 (84;94)	4,15 (1,81;9,51)
ARFI \geq 2.57 m/s + Pattern 4 Vask. Ja Nein	1 136	5 16	24 (8;47)	99 (96;100)	83 (36;100)	89 (83;94)	32,62 (4,01;265,66)

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
ARFI \geq 2.57 m/s + Pattern 3-4 Vask.			38	95	53	91	7,46
Ja	7	8	(18;62)	(90;98)	(27;79)	(85;95)	(3,02;18,42)
Nein	130	13					
ARFI \geq 2.57 m/s + ES 3-4			48	92	48	92	5,93
Ja	11	10	(26;70)	(86;96)	(26;70)	(86;96)	(2,88;12,22)
Nein	126	11					
ARFI \geq 2.57 m/s + Unregelmäßige Begrenzung + ES 3-4			29	97	60	90	9,79
Ja	4	6	(11;52)	(93;99)	(26;88)	(84;94)	(3,01;31,81)
Nein	133	15					
ARFI \geq 2.57 m/s + Unregelmäßige Begrenzung + Mikrokalzifikationen			24	99	83	89	32,62
Ja	1	5	(8;47)	(96;100)	(36;100)	(83;94)	(4,01;265,66)
Nein	136	16					
ARFI \geq 2.57 m/s + Unregelmäßige Begrenzung + Hypoechogenität			19	98	57	89	8,7
Ja	3	4	(5;42)	(94;100)	(18;90)	(83;93)	(2,09;36,16)
Nein	134	17					
ARFI \geq 2.57 m/s + Hypoechogenität + Fehlendes Halo-Zeichen			33	94	47	90	5,71
Ja	8	7	(15;57)	(89;97)	(21;73)	(84;95)	(2,31;14,10)
Nein	129	14					

**US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität;
PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient**

Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und positiver Likelihoodquotient für verschiedene Kombinationen von Ultraschall-Mustern und ARFI bzw. Real-Time Elastographie in Schilddrüsenknoten

US-Muster	Benigne (n=137)	Karzinom (n=21)	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+
ARFI \geq 2.57 m/s + Hypoechogenität + Mikrokalzifikationen			38	98	73	91	17,4
Ja	3	8	(18;62)	(94;100)	(39;94)	(85;95)	(5,01;60,41)
Nein	134	13					
ARFI \geq 2.57 m/s + Mikrokalzifikationen + Fehlendes Halo-Zeichen			43	96	64	92	11,74
Ja	5	9	(22;66)	(92;99)	(35;87)	(86;96)	(4,35;31,67)
Nein	132	12					
ARFI \geq 2.57 m/s + Mikrokalzifikationen + Pattern 4 Vask.			24	100	100	90	n.v.
Ja	0	5	(8;47)	(97;100)	(48;100)	(84;94)	
Nein	137	16					
ARFI \geq 2.57 m/s + Hypoechogenität + Pattern 4 Vask.			19	99	80	89	26,1
Ja	1	4	(5;42)	(96;100)	(28;99)	(83;93)	(3,06;222,38)
Nein	136	17					
ARFI \geq 2.57 m/s + Fehlendes Halo-Zeichen + Pattern 4 Vask.			19	99	80	89	26,1
Ja	1	4	(5;42)	(96;100)	(28;99)	(83;93)	(3,06;222,38)
Nein	136	17					
ARFI \geq 1,11 m/s + ES 3-4			76	75	32	95	3,07
Ja	34	16	(53;92)	(67;82)	(20;47)	(90;99)	(2,11;4,48)
Nein	103	5					

US= Ultraschall; Vask.= Vaskularisation; ES= Elastographie-Score; Sens= Sensitivität; Spez= Spezifität; PPV= positiver prädiktiver Wert; NPV= negativer prädiktiver Wert; LR+= positiver Likelihoodquotient

5 Diskussion

Um noduläre Veränderungen der Schilddrüse abzuklären, gibt es vielfältige Untersuchungsmethoden. Jede Evaluation beginnt in der Regel mit einer alten und etablierten, nicht invasiven Methode, nämlich der manuellen Palpation der Schilddrüse sowie der umgebenden Halsweichteile. Eine wichtige Einschränkung, die es bei dieser Methode bezüglich der Zuverlässigkeit und Genauigkeit zu berücksichtigen gilt, ist die Abhängigkeit von der praktischen klinischen Erfahrung des Untersuchers bezüglich der Palpation. Bei Vergleich eines von zwei unterschiedlichen Untersuchern erhobenen Befundes zeigen sich häufig Unterschiede in der Interpretation des Tastbefundes. Eine weitere Limitation der manuellen Palpation ist die Tatsache, dass Schilddrüsenknoten eine gewisse Größe benötigen, damit man sie überhaupt durch die Haut palpieren kann. Zudem spielt auch die Lage der Schilddrüse bzw. der Struma eine Rolle: bei knotigen Veränderungen des Schilddrüsenparenchyms im Falle einer retrosternal gelegenen Struma ist die Palpation von extern nicht möglich. Eventuell in dieser Lokalisation vorhandene Schilddrüsenknoten müssen daher mittels Sonographie oder Computertomographie dargestellt und diagnostiziert werden.

Die orientierende Einschätzung eines Schilddrüsenknotens durch die initiale Palpation lässt erste Rückschlüsse auf dessen Form, Größe, Begrenzung und Verschieblichkeit gegenüber dem umliegenden Gewebe ziehen. Auch die Gewebekonsistenz kann dabei beurteilt werden, wobei auf der einen Seite die Derbheit und Härte und auf der anderen Seite die weiche Konsistenz der nodulären Läsion einen Hinweis darauf geben, ob es sich bei der entsprechenden Veränderung um einen potenziell benignen, oder aber um einen malignen Befund handeln könnte.

Im Rahmen einer Studie konnte bezüglich dieses Zusammenhangs nachgewiesen werden, dass maligne Schilddrüsenknoten sich von benignen Läsionen dadurch unterscheiden, dass sie eine deutlich härtere Gewebekonsistenz aufweisen (10). Letztlich sollte sich herausstellen, dass es

sich dabei um ein charakteristisches Merkmal von malignen Schilddrüsenveränderungen handelt. Bezüglich der abschließenden Klärung der Dignität eines untersuchten Knotens bleibt jedoch die histopathologische Aufarbeitung der Schilddrüsenläsion obligat.

Im Rahmen des Europäischen Schilddrüsenkrebs Konsensus wurde bezüglich der Evaluation von Schilddrüsenknoten ein Schema publiziert (21). Vor allem die Erhebung einer ausführlichen Anamnese (familiäre Belastung bezüglich Schilddrüsenkrebs, schnelles Wachstum der Knoten, derbe oder irreguläre Konsistenz der Knoten, ipsilaterale zervikale Lymphadenopathie, Heiserkeit, vorangegangene Bestrahlung in der Kindheit) wurde dabei in den Vordergrund gestellt, aber auch auf die ausführliche körperliche Untersuchung der Patienten verwiesen. Gemäß diesem Schema sollte im Anschluss an die Anamnese eine Ultraschall- Untersuchung der Schilddrüse mitsamt den umgebenden Weichteilen durchgeführt und eine laborchemische Abklärung im Hinblick auf die Marker FT3, FT4, TSH, AbTG, AbTPO und Calcitonin angestrebt werden. Sollten sich bei der laborchemischen Abklärung erniedrigte TSH-Werte ergeben oder sollte eine multinoduläre Struma vorliegen, sollte eine weitere Abklärung mittels Schilddrüsenszintigraphie erfolgen. Sollte sich hierbei wiederum der szintigraphische Befund eines „kalten“ Knotens ergeben, ist nach dem genannten Schema eine Feinnadelaspirationsbiopsie anzustreben. Der sich aus der Biopsie ergebende zytologische Befund wiederum sollte die Basis für die Entscheidung darüber darstellen, ob eine chirurgische Sanierung statt finden sollte. Im Falle eines normwertigen TSH- Laborbefundes sowie bei Schilddrüsenknoten, die sonographisch 1 cm Durchmesser weder über-, noch unterschreiten und dabei malignitätssuspekte sonographische Merkmale aufweisen, sollte ebenfalls eine Punktion angestrebt und gegebenenfalls eine chirurgische Sanierung durchgeführt werden. Im Falle von Schilddrüsenknoten ≤ 1 cm ohne eindeutige sonographische Malignitätskriterien bzw. mit einem benignen Zytologieergebnis, wird zu einer regelmäßigen Nachkontrolle geraten. Mittels einer Literaturanalyse wurde durch eine Forschungsgruppe (112) die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Diagnostik von Schilddrüsenknoten untersucht. Anhand statistischer Modelle zeigte sich dabei die Tendenz, dass die Sensitivität der FNAB besonders stark von dem Malignomrisiko derjenigen Patienten abhing,

die ein negatives Punktionsergebnis aufwiesen und die nicht thyreoidektomiert wurden. Bei einer Patientenpopulation mit negativem Befund in der FNAB, bei der das Malignomrisiko mit dem Risiko von Patienten mit negativem Befund in der FNAB und negativem Operationsbefund gleichgesetzt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der FNAB sogar nur 66 % betragen könnte. Die Schlussfolgerung hieraus war, dass bis zu 33 % aller Schilddrüsenmalignome der Detektion mittels dieser Methode entgehen können (112). Studiendaten zufolge handelt es sich bei der FNAB um eine Untersuchungsmethode mit einer sehr guten Spezifität von 72-100 % (6). Die eingeschränkte Sensitivität wiederum kann die Entscheidung zu einer invasiven Diagnostik wie die Durchführung einer Punktion trotz ansonsten benignem Knotenbefund und bisher nicht erfolgter Punktion erschweren, was wiederum bei ausbleibender chirurgischer Sanierung das Übersehen eines Malignoms zur Folge haben könnte. Eine weitere Einschränkung bei der FNAB ist die Tatsache, dass in bis zu 21 % der Fälle das gewonnene Material nicht ausreichend diagnostisch verwertbar ist (11; 12).

Aufgrund der genannten Erkenntnisse war es nahe liegend, dass nach neuen Untersuchungsmethoden gesucht wurde, um eine objektivierbare, nicht-invasive Diagnostik von Schilddrüsenknoten zu ermöglichen, die Rückschlüsse auf die Gewebeelastizität liefert und somit bereits vor einer eventuellen chirurgischen Sanierung einen entscheidenden Beitrag zur Differentialdiagnostik nodulärer Schilddrüsenläsionen leisten kann. Nicht zuletzt für die Schilddrüsenchirurgie ist es ein wertvoller Beitrag in der Operationsplanung, wenn bereits vorab genauer bestimmt werden kann, ob ein potenziell maligner, oder ein eher benigner Befund vorliegt. Die radikale Thyreoidektomie ist dabei das Operationsverfahren erster Wahl, falls ein papilläres oder follikuläres Karzinom vorliegt. Eine Lobektomie kann dann infrage kommen, wenn es sich um sehr kleine, unifokale papilläre Schilddrüsenkarzinome in einem frühen Krankheitsstadium und mit bestimmten Eigenschaften (pT1 M0 N0: Tumorgröße < 1 cm, Organbeschränkung auf die Schilddrüse, keine Fernmetastasierung und keine lokoregionalen Lymphknotenmetastasen) handelt (113).

Die konventionelle Sonographie zählt zu den bewährten Untersuchungsmethoden, um noduläre Schilddrüsenveränderungen zu

evaluieren und hat ihre Stärken insbesondere auch bei der Beurteilung kleiner Knoten mit einem Durchmesser < 1 cm bewiesen (in der hier präsentierten Studie wurden Knoten mit einem Durchmesser von 5-85 mm untersucht).

In den klinischen Alltag ist die Sonographie der Schilddrüse sowie potentieller nodulärer Veränderungen fest integriert, da es sich um eine nicht-invasive, einfach und flächendeckend anwendbare sowie kostengünstige Methode handelt.

Obwohl die Detektion von Knoten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit gelingt, war es bis dato nicht möglich, eine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen zu gewährleisten.

Anhand der Studiendaten konnte gezeigt werden, dass es einige sonographische Merkmale gibt, mit denen sich die Dignität von Schilddrüsenknoten bestimmen lässt. Als potenzielles sonographisches Dignitätskriterium mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft zur Malignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten stellte sich in der hier präsentierten Studie eine Kombination aus zwei Ultraschallkriterien heraus, nämlich aus dem Vorhandensein von Mikrokalzifikationen und dem Fehlen eines Halo-Zeichens (62 % Sensitivität, 80 % Spezifität, Tabelle 2).

Diese Ergebnisse decken sich zum Teil mit den Erkenntnissen einer Studie von Iannucci et al. (2), die das Vorhandensein von Mikrokalzifikationen als einzig statistisch signifikantes Vorhersagekriterium (Sensitivität 35,3 %, Spezifität 94,4 %, $p < 0,005$) für das Vorliegen eines malignen Befundes ermittelt hatten. Darüber hinaus wurde durch die genannten Autoren für das Vorliegen eines sogenannten „Schneesturm“- Kalzifikationsmusters eine Spezifität von 100 % für maligne Läsionen ermittelt. Die übrigen in dieser Studie untersuchten Sonographiemerkmale (Knotengröße, Echostruktur, Echogenität, intranoduläre Vaskularisation, Form und Begrenzung) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Knoten (2).

Durch die Forschungsgruppe Pacini et al. (21) wurden mehrere sonographische Merkmale als hinweisend auf Malignität gewertet: Mikrokalzifikationen, Hypoechogenität, irreguläre Begrenzung, Fehlen des Halo-Zeichens, intranoduläre Hypervaskularisation sowie lokoregionäre Lymphadenopathie.

Somit decken sich die in der hier präsentierten Studie evaluierten prädiktiven Ultraschallcharakteristika maligner Schilddrüsenknoten mit den Erkenntnissen

von Pacini et al. (21).

Auch in einer Studie von Capelli et al. (79), in der zahlreiche Schilddrüsenknoten untersucht wurden, kam man zu dem Erkenntnis, dass maligne Läsionen im Gegensatz zu benignen Läsionen häufiger Mikrokalzifikationen aufweisen (72,2 % vs. 28,7 %) und zudem häufiger eine unregelmäßige Begrenzung aufweisen (52,8 % vs. 18,8 %). Als weitere charakteristische Merkmale wurden in dieser Studie zudem ein höherer als breiter Durchmesser, eine solide hypoechogene Erscheinung sowie ein intranoduläres Vaskularisationsmuster angeführt. Im Hinblick auf das Ziel, invasive Diagnostik so weit es geht zu vermeiden, musste jedoch festgestellt werden, dass keines der genannten Merkmale für sich alleine aussagekräftig genug war, um einem Patientenkollektiv eine elektive Abklärung mittels Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) zukommen zu lassen. Daher pädieren die Autoren dafür, dass Schilddrüsenknoten mit einem größeren anteroposterioren als transversalen Durchmesser sowie mit mindestens zwei weiteren sonographischen Risikomerkmalen einer FNAB zugeführt werden sollten, um keinen malignen Befund zu übersehen und/oder um diesen auszuschließen (79).

In einer Studie von Tönjes et al. (22) konnten neben den angeführten sonographischen prädiktiven Charakteristika auch klinische Untersuchungsergebnisse ausgemacht werden, die bei euthyreoten Schilddrüsenknoten auf ein malignes Geschehen hindeuten können. Dabei wurden die folgenden Merkmale als mäßig verdächtig auf das Vorliegen eines malignen Knotens postuliert: männliches Geschlecht, Alter jünger als 20 Jahre oder älter als 70 Jahre, Knotengröße über 4 cm, Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, partiell zystische Struktur des Knotens und Kompressionssymptome (Heiserkeit, Dysphagie, Husten, Dyspnoe).

Als hochgradig verdächtig auf das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms wurden folgende Merkmale postuliert: schnelles Wachstum, harte Konsistenz, Knotenfixation im Umgebungsgewebe, positive Familienanamnese bezüglich einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, Rekurrensparese, Lymphknotenschwellungen und Fernmetastasen (22).

In der Vergangenheit kamen neue Technologien auf den Markt, die zum Teil auch bereits in den klinischen Alltag integriert werden konnten, um mittels Ultraschall Unterschiede in der Elastizität von Gewebe nachzuweisen.

Die in der hier präsentierten Studie angewandte Real-Time Elastographie (RTE) hat sich dabei zu einem gut evaluierten klinischen Tool entwickelt, um die Gewebeelastizität mittels Ultraschalltechnik zu bestimmen. Dabei ist die RTE eine qualitative Elastographie-Technik, die Veränderungen des Ultraschallsignals unter mechanischer Belastung registriert. Somit handelt es sich bei der RTE um eine Art „elektronische Palpation“, die als Weiterentwicklung der klassischen manuellen Palpation gesehen werden kann, da sie diese mit einer größeren Genauigkeit und Objektivität ermöglicht. Aufgrund der Erkenntnis, dass eine irreguläre und harte Konsistenz sowie Verwachsungen mit umgebenden Strukturen als malignitätssuspekt gelten, stellt die Elastographie eine gute Möglichkeit zur verbesserten Dignitätsdiagnostik dar (21; 22).

Die Vorhersagekraft der Elastographie für Malignität bei solitären Schilddrüsenknoten wurde durch Rago et al. (97) untersucht. Dabei wurden Schilddrüsenläsionen von 92 Patienten mittels Elastographie evaluiert, die im Anschluss eine Thyreoidektomie erhielten. Die Gewebefestigkeit wurde in 5 unterschiedliche Kategorien eingeteilt, die sich von der Eigenschaft einer hohen Dehnbarkeit bis hin zur fehlenden Verformbarkeit erstreckten. Es stellte sich heraus, dass ein Elastizitäts-Score (ES) von 1 oder 2 lediglich bei benignen Läsionen (49 Fälle) diagnostiziert wurde. Ein Score von 3 fand sich ausschließlich bei benignen Knoten und bei einem Karzinom, während sich die Scores 4 und 5 ausschließlich bei malignen Läsionen (30 Karzinomen) fanden. Hieraus ließ sich eine hohe Voraussagekraft für das Vorliegen eines malignen Schilddrüsenknotens unter der Verwendung der Scores 4 und 5 ableiten. Bei einem positiven Vorhersagewert von 100 % und einem negativen Vorhersagewert von 98 % wurden für dieses Kriterium eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 100 % ermittelt. Besondere Aufmerksamkeit kam dabei den Schilddrüsenknoten zugute, bei denen im Rahmen einer

vorangegangenen Feinnadelaspirationspunktion keine eindeutige Dignität (benigne oder maligne) ermittelt werden konnte und bei denen somit eine zweifelhafte Zytologie vorlag. Mittels der konventionellen Sonographie konnte für diese Läsionen keine eindeutige Zuordnung erfolgen, doch die Elastographie stufte 6 von 7 Knoten mit einem Score von 4 bis 5 als Karzinom bzw. 25 Knoten mit einem Score von 1 bis 3 als benigne Läsionen ein.

Somit konnte nicht nur gezeigt werden, dass sich die Elastographie als zusätzliche diagnostische Methode zur Charakterisierung von malignen Schilddrüsenläsionen eignet, sondern dass sie auch zur weiterführenden Beurteilung zytologisch unklarer Schilddrüsenknoten geeignet ist (97).

Im Vergleich zur Studie von Rago et al. (98 %) konnte in der hier präsentierten Studie zwar ein ebenfalls sehr guter negativer prädiktiver Wert erzielt werden (95 %), der positive prädiktive Wert hingegen war deutlich niedriger (30 % vs. 100 %). Die Sensitivität und Spezifität waren bei Rago et al. ebenfalls deutlich höher. Bezüglich der Vergleichbarkeit muss als Einschränkung erwähnt werden, dass die Autoren ein etwas differentes Scoring-System für die verschiedenen Härtegrade benutzten.

Rubaltelli et al. untersuchten in einer prospektiven Studie zunächst 51 Schilddrüsenknoten mittels Elastographie in Freihandtechnik, um nach anschließender Feinnadelbiopsie oder chirurgischer Sanierung eine histologische Klassifikation vorzunehmen (100). Dabei wiesen 11 der 51 Schilddrüsenknoten einen malignen und 40 einen benignen Befund auf. Für die Evaluation im Rahmen der elastographischen Untersuchung wurden 4 Härtegrade zugewiesen: Pattern 1= ausschließlich weich, Pattern 2= überwiegend weich mit einzelnen härteren Arealen, Pattern 3= harte Areale in der Peripherie oder im Zentrum, Pattern 4= ausschließlich hart. Die Härtegrade der Kategorie Pattern 1 und Pattern 2 fanden sich ausschließlich bei benignen Läsionen. Während Pattern 1 ausschließlich benigne Befunde identifizierte, wurden bei Pattern 2 zwei histologisch gesicherte papilläre Schilddrüsenkarzinome als falsch negativ identifiziert. Durch die Zuordnung der Kategorien Pattern 3 und Pattern 4 zu malignen Läsionen konnte für die korrekte elastographische Differenzierung eine Treffsicherheit von 86,2 % bei

einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 81,8 % ermittelt werden. Der positive Vorhersagewert betrug 64 %, der negative Vorhersagewert 94,5 %.

Im Vergleich zur hier präsentierten Studie wurde somit ein fast identisch guter negativer Vorhersagewert ermittelt (94,5 % vs. 95 %). Die Sensitivität und Spezifität waren allerdings in der Studie von Rubaltelli et al. etwas höher (87,5 % bzw. 81,8 % vs. 76 % bzw. 72 %).

Im Jahr 2005 lieferten Lyshchick et al. positive Erkenntnisse über die Elastographie bezüglich ihrer Anwendbarkeit bei der Bewertung von Gewebeelastizitäten in Schilddrüsenveränderungen (98; 99).

Dabei wurden in einer der beiden Studien zunächst verschiedene Arten von Schilddrüsenparenchym (normales Parenchym, follikuläres Adenom, chronische Thyreoiditis, follikuläres Schilddrüsenkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom), die aus Operationspräparaten gewonnen worden waren mittels einer axialen Kompression auf ihre Verformbarkeit untersucht, um hieraus Rückschlüsse auf die jeweiligen elastographischen Eigenschaften der Gewebe zu ziehen. Hierbei stellte sich heraus, dass benigne Läsionen im Gegensatz zu normalem Schilddrüsenparenchym bis zu 2,4-fach härter waren. Papilläre Schilddrüsenkarzinome wiesen im Vergleich zu normalem Schilddrüsenparenchym sogar eine bis zu 17,7-fach härtere Konsistenz auf. Auf der anderen Seite konnte für follikuläre Adenokarzinome eine mit normalem Schilddrüsenparenchym vergleichbare Konsistenz attestiert werden. Auch im Vergleich zu papillären Karzinomen stellten sich follikuläre Adenokarzinome somit deutlich weicher dar (98).

In einer weiteren Studie untersuchten Lyshchick et al. das elastographische Erscheinungsbild benigner und maligner Schilddrüsenläsionen im Hinblick auf die Differenzierung der Knotendignität. Desweiteren wurden mittels einer Off-Line-Rekonstruktion Elastographie-Bilder als Repräsentation des Dehnungsmusters des normalen Schilddrüsenparenchyms sowie des Tumorgewebes angefertigt. Hierbei zeigte sich, dass ein Dehnungs-Index (Dehnungsverhältnis zwischen normalem Schilddrüsenparenchym und Schilddrüsentumor) von größer als 4 das zuverlässigste unabhängige Vorhersagekriterium für ein Schilddrüsenmalignom ($p < 0,001$) ist. Für dieses

diagnostische Kriterium konnte eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 96 % attestiert werden (99).

Die Ergebnisse von Lyshchick et al. ergaben mit 96 % eine bessere Spezifität als in der hier präsentierten Studie (72 %). Auch die Sensitivität war in der Studie von Lyshchick et al. mit 82 % vs. 72 etwas höher.

Für die Interpretation der farbcodierten Gewebeelastizitätsmuster bei der RTE wurde in der hier präsentierten Studie ein Score-System für die Klassifizierung der Gewebeelastizitäten verwendet, das sich an den Studien von Asteria et al. orientiert (128). Die Autoren hatten die diagnostische Treffsicherheit der Elastographie im Rahmen der non-invasiven Differenzialdiagnostik von Schilddrüsenkrebs untersucht. Dabei wurden 86 Schilddrüsenknoten von 67 Patienten zunächst mittels B-Mode Sonographie, farbcodierter Power-Doppler Sonographie und Elastographie untersucht. Dabei wurde die kombinierte Autokorrelationsmethode (CAM) für die elastographische Darstellung der Festigkeit des Gewebes von Schilddrüsenknoten verwendet. Die dabei generierten Bilder wurden mittels eines Score-Systems bewertet, das als einzige Variable das jeweilige Farbmuster der Schilddrüsenläsion in der RTE beinhaltete (Score 1 bis 4: Score 1 vollständig grün= weich, Score 4 blau= vollständig harte Läsion). Es konnte schließlich festgestellt werden, dass sich benigne Knoten den Scores 1 oder 2 (ES1/2) und maligne Knoten den Scores 3 oder 4 (ES3/4) zuordnen ließen. Für die Detektion von malignen Schilddrüsenläsionen zeigte sich dabei eine Treffsicherheit von 83,7 %. Die Sensitivität lag bei 94,1 %, die Spezifität bei 81,1 %, der positive Vorhersagewert bei 55,2 % und der negative Vorhersagewert bei 98,2 %. Im Vergleich zu älteren Studien von Lyshchick et al. (98; 99) musste die Gewebefestigkeit nicht mittels einer Off-Line-Rekonstruktion festgestellt werden, was eine erhebliche Ersparnis bei dem Zeitaufwand der Untersuchung mit sich brachte und eine Einbindung in den klinischen Untersuchungsablauf ermöglichte. Als Referenzmethode diente die anschließende zytologische bzw. histopathologische Aufarbeitung der nodulären Schilddrüsenknoten, wobei alle Läsionen zunächst einer Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) zugeführt wurden. Im Falle eines malignen oder zweifelhaften Befundes in der Zytologie wurde die

chirurgische Resektion mittels Thyreoidektomie ergänzt. Ein Vergleich zwischen den zytologischen bzw. histopathologischen Befunden und der Elastographie erbrachte eine gute Korrelation. Ein Elastographie-Score von 1 oder 2 wurde bei 81 % (56/59) der benignen Läsionen ermittelt, die sich als Schilddrüsenadenome oder follikuläre Adenome herausstellten. Ein Elastographie-Score von 3 oder 4 wurde bei 16 von 17 malignen Läsionen ermittelt. Die einzige Ausnahme stellte ein maligner Knoten dar, der sich als follikuläre Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms herausstellte und sonographisch einen Score von 2 präsentierte. Somit ließen sich für die Elastographie ein positiver prädiktiver Wert von 55,2 % und ein negativer prädiktiver Wert von 98,2 % ermitteln. Die Sensitivität lag bei 94,1 %, die Spezifität bei 81 % und die diagnostische Treffsicherheit bei 83,7 %.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Elastographie eine im klinischen Alltag einfach anzuwendende Methode ist, die in Kombination mit den etablierten sonographischen Verfahren einen wertvollen Beitrag zur Differenzierung nodulärer Schilddrüsenveränderungen leisten kann. Aufgrund einer mangelhaften Sensitivität musste jedoch eine Einschränkung der Anwendbarkeit bei der Detektion follikulärer Schilddrüsenkarzinome festgestellt werden.

Die Auswertungen der Forschungsgruppe lassen sich bezüglich des negativen prädiktiven Wertes mit den hier präsentierten Ergebnissen vergleichen, dieser war mit 98 % bei Asteria et al. vs. 95 % im hier vorliegenden Fall jeweils sehr hoch. Die Sensitivität (76 % vs. 94 %) und die Spezifität (72 % vs. 81 %) waren in der hier präsentierten Studie zum Teil jedoch deutlich niedriger als bei Asteria et al..

In einer vorangegangenen Metaanalyse, bei der insgesamt 8 Studien mit den Ergebnissen von 639 Schilddrüsenknoten analysiert wurden, konnte der Real-Time Elastographie für die Detektion von malignen Schilddrüsenknoten eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 90 % attestiert werden (101).

Um die mittels RTE generierten farbkodierten Bilder zu quantifizieren, wurden Histogramme erstellt, um die Verformbarkeit eines Knotens (strain value) zum einen, sowie das Verhältnis der Verformbarkeit des Knotens zum umliegenden

Schilddrüsengewebe (strain ratio) zum anderen zu standardisieren, um schließlich die Intra- und Extraobserver- Variabilität zu reduzieren (114; 115; 116). Nichtsdestotrotz hatten trotz zahlreicher vielversprechender Studien auch 2 voran gegangene Studien die Nützlichkeit der RTE im klinischen Alltag insofern infrage gestellt, als dass kein zusätzlicher Nutzen für die Diagnostik bestünde im Vergleich zur bewährten B-Mode Sonographie (102; 117). Lippolis et al. kritisierten, dass es sich dabei um eine benutzerabhängige, qualitative Methode handelt und empfahlen daher quantitative Elastographie-Methoden für die diagnostische Abklärung von Schilddrüsenknoten, insbesondere in solchen Fällen, in denen ein unklares Zytologie-Ergebnis vorliegt.

Die hier präsentierte Studie liefert den Vergleich beider Messmethoden (quantitativ und qualitativ), wobei durch die Kombination der RTE mit der quantitativen Messmethode der ARFI- Bildgebung eine Verbesserung der Spezifität erreicht werden konnte und somit die Kritik von Lippolis et al. zum Teil berechtigt erscheint.

Die Sensitivität und Spezifität der Real-Time Elastographie (RTE) waren in der hier präsentierten Studie geringer als in der vorangegangenen Metaanalyse (101), wobei die Sensitivität im hier vorliegenden Fall bei 76 % im Vergleich zu 92 % in der Metaanalyse lag. Die Spezifität für RTE lag in der hier präsentierten Studie bei 72 %, wohingegen sie in der Metaanalyse bei 90 % lag. Nichtsdestotrotz waren die Resultate in der präsentierten Studie besser als in der Studie von Moon et al. (117), welche 703 Knoten in 676 Patienten untersucht und dabei eine Sensitivität von 65 % (im Vergleich zu 76 %) und eine Spezifität von 58 % (im Vergleich zu 72%) ergeben hatte.

Der negative Vorhersagewert für die RTE lag in der hier präsentierten Studie bei 95 %, der positive Vorhersagewert bei 37 %.

Für die Differenzierung von benignen und malignen Schilddrüsenknoten in der nicht-invasiven Diagnostik ist ein negativer Vorhersagewert (NPV) sehr bedeutsam, da hierdurch sicher gestellt werden kann, dass ein benigner Schilddrüsenknoten vorliegt, wenn ein negativ gewertetes Resultat vorliegt. Durch eine hohe Verlässlichkeit könnten invasive Eingriffe wie die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) oder die chirurgische Sanierung eventuell

vermieden werden, ohne dass man sich der Gefahr aussetzen müsste, einen malignen Befund zu übersehen. Der positive Vorhersagewert (PPV) wiederum wird als ein weniger kritischer Indikator in der Diagnostik eines malignen Schilddrüsenknotens angesehen. Sollte es im Rahmen der Diagnostik zu einem falsch-positiven Ergebnis eines malignen Knotens kommen, müsste im Extremfall eine weitere, nicht-invasive oder sogar eine invasive Abklärung (FNAB oder chirurgische Sanierung) erfolgen. Ein potentiell maligner Befund könnte in diesem Fall jedoch nicht übersehen oder zu spät entdeckt werden.

Auf die hier präsentierte Studie bezogen, lassen sich die genannten Kriterien für die RTE anwenden, wobei der negative Vorhersagewert bei 95 % für das Vorliegen eines negativen Befundes, also einem tatsächlich benignen Schilddrüsenknoten lag.

Es konnte gezeigt werden, dass die Real-Time Elastographie eine zuverlässige Methode für die Diagnostik von malignen Schilddrüsenknoten ist. Unter Verwendung der genannten qualitativen Elastographie-Kriterien kann mit einem vergleichsweise geringen zeitlichen Untersuchungsaufwand von ca. 5 Minuten pro Patienten eine Diagnose gestellt werden. Die in der präsentierten Studie vorliegenden Ergebnisse zeigen nichtsdestotrotz etwas unterschiedliche Prozentzahlen bezüglich der Sensitivität und Spezifität. Dies ist möglicherweise durch den qualitativen Aspekt der RTE und der Untersucherabhängigkeit erklärbar.

Eine generelle zusätzliche Einschränkung bezüglich der Anwendbarkeit der RTE stellen Schilddrüsenknoten dar, die zentrale Kalzifikationen aufweisen. Unabhängig von der Festigkeit des Knotenparenchyms führen Kalzifikationen innerhalb eines Knotens dazu, dass dieser hart erscheint. Desweiteren kommt es bei komplett zystisch umgebauten Knoten zur Artefaktbildung in der farbcodierten Elastographie-Darstellung. Aus diesem Grund wurden überwiegend zystische Läsionen zur Reduzierung hieraus resultierender Störvariablen aus der hier präsentierten Studie ausgeschlossen.

Die quantitative Elastographie, die die zweite in der hier präsentierten Studie angewandte Messmethode in Form der ARFI-Bildgebung darstellt, wurde bereits vorab gut für die Diagnose der Leberfibrose erforscht, wobei die meisten

Studien dabei die transiente Elastographie (FibroScan, Echosens, Paris) (118) verwendeten. Bei diesem Verfahren wird eine mechanische Welle in die Leber gesendet und dabei die Geschwindigkeit von Scherwellen innerhalb der Leber gemessen. Nichtsdestotrotz wurde diese Methode nur zur Messung in Lebergewebe entwickelt. Zuletzt wurden weitere quantitative Elastographie-Methoden entwickelt, die in konventionelle Ultraschallgeräte integriert werden und somit an allen Organstrukturen angewendet werden können (119; 120). Auch diese quantitativen Methoden senden eine mechanische oder akustische Welle in das untersuchte Gewebe und messen dabei die Scherwellengeschwindigkeit. Je steifer das Gewebe ist, desto schneller breiten sich die Scherwellen aus.

Bis dato hatte unseres Wissens nach erst eine vorangegangene Studie Schilddrüsenknoten mittels der quantitativen Messmethode der Scherwellen-Elastographie untersucht (121). In dieser Studie waren 146 Schilddrüsenknoten von 93 Patienten mittels SuperSonic Imaging (Aixplorer, Aixen Provence, Frankreich) evaluiert worden, wobei eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 94 % für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten festgestellt wurde.

In der Pilotstudie zu der hier präsentierten Studie wurden unseres Wissens nach erstmals die bereits gut evaluierte Real-Time Elastographie (RTE) und die neue, quantitative Elastographie- Methode der ARFI- Bildgebung zur Differenzierung von Schilddrüsenknoten miteinander verglichen (25). Dabei wurden 66 Schilddrüsenknoten von 55 Patienten analysiert. 3 der untersuchten Läsionen stellten sich als papilläre Schilddrüsenkarzinome heraus. Für die mittels ARFI- Bildgebung ermittelten Geschwindigkeitsmessungen konnte wie in der hier präsentierten Studie kein signifikanter Unterschied zwischen gesundem Schilddrüsenengewebe und benignen Schilddrüsenveränderungen festgestellt werden. Zwischen malignen Schilddrüsenknoten und gesundem Schilddrüsenengewebe hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,018$), ebenso zwischen malignen Schilddrüsenknoten und benignen Schilddrüsenveränderungen ($p=0,014$). Auch in der hier präsentierten Studie konnte in für die beiden letztgenannten Vergleiche ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Spezifität von ARFI- Bildgebung für die Differenzierung

von benignen und malignen Schilddrüsenknoten war mit 91-95% in der Pilotstudie vergleichbar mit der ebenfalls analysierten Real-Time Elastographie (RTE).

Bei einem Schwellenwert (Cut-off-Wert) von 2,57 m/s lagen die Spezifität für die Diagnostik eines malignen Befundes für die ARFI- Bildgebung in der hier vorliegenden Studie bei 93 %, die Sensitivität bei 85 % und der negative Vorhersagewert bei 93 %. Somit ergaben sich vergleichbare Resultate für die RTE und die ARFI- Bildgebung zur Differenzierung von benignen und malignen Schilddrüsenknoten. Desweiteren bestätigte sich auch die bereits in der Pilotstudie propagierte Anwendbarkeit der ARFI- Bildgebung für die Diagnostik von malignen Schilddrüsenknoten.

Der Vorteil der ARFI- Bildgebung liegt darin, dass untersucherunabhängig jedes Mal die gleiche akustische Welle in das untersuchte Gewebe gesendet wird, wenn der Untersucher den Knopf zum Start der Untersuchung drückt, wohingegen der Untersucher bei der RTE einen konstanten Druck ausüben muss und dabei kleine Unterschiede in der Gewebekompression entstehen können. Außerdem misst die RTE die Gewebeelastizität im Vergleich zum umgebenden Gewebe, während die ARFI- Bildgebung eine quantitative Methode ist, die die Geschwindigkeit der Scherwellen in einer „region of interest“ (ROI) misst.

Die Kombination von RTE- mit ARFI- Bildgebung hat die Spezifität für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten von 72 % (nur mit RTE) auf 92 % (Kombination beider Methoden) erhöht. Auf der anderen Seite wurde durch diese Kombination aber auch die Sensitivität von 76 % auf 48 % deutlich erniedrigt. Beide Methoden ergaben einen exzellenten negativen prädiktiven Wert zum Ausschluss von malignen Schilddrüsenknoten, wobei sich 95 % für die RTE alleine und 93 % für die ARFI- Bildgebung alleine ergaben. Die Kombination beider Methoden konnte den negativen prädiktiven Wert nicht weiter verbessern.

Die vorliegende Studie könnte folgenden Einschränkungen unterlegen sein:

in nur 94 von 158 Knoten mit benignem Zytologie- Ergebnis war die Zytologie der Referenzstandard. Nichtsdestotrotz zeigte eine Ultraschall-Verlaufskontrolle nach 6 Monaten in diesen Fällen kein Größenwachstum, was als weiteres Zeichen für Benignität gilt. Dennoch könnten falsch positive Zytologie- Ergebnisse existiert haben.

Histologie war die einzig akzeptierte Referenzmethode für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten. Die malignen Knoten waren vornehmlich papilläre Karzinome, sodass sich der diagnostische Nutzen auf diese Entität beschränken könnte.

Überwiegend zystische Läsionen mit weniger als 5 x 5 mm großen, soliden Anteilen wurden von der Studie ausgeschlossen, da diese Mindestgröße für die ARFI- ROI- Messung benötigt wird und zystische Läsionen in der RTE Artefakte verursachen, da sie hartes Gewebe vortäuschen. Deshalb kann die präsentierte Studie keine Rückschlüsse bezüglich der Anwendbarkeit der ARFI- Bildgebung für überwiegend zystische Läsionen liefern.

Die Leitlinien für die klinische Routine bezüglich der Diagnose und der Behandlung von Schilddrüsenknoten der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), der Associazione Medici Endocrinologi (AME) und der European Thyroid Association (ETA) empfehlen, dass neben Schilddrüsenknoten > 10 mm auch sonographisch suspekten Schilddrüsenknoten < 10 mm mittels FNAB abgeklärt werden sollten (9). Es gilt zu berücksichtigen, dass in der präsentierten Studie nur 22 Knoten mit Größendurchmessern zwischen 5 und 10 mm eingeschlossen wurden und dass diese Menge zu klein war, um eine Subanalyse durchzuführen. Eine weitere Studie hatte zuletzt gezeigt, dass RTE auch bei Schilddrüsenknoten mit Größendurchmessern von 3 bis 10 mm durchgeführt werden kann, um Mikrokarzinome der Schilddrüse zu detektieren (122).

Die Intraobserver-Variabilität, repräsentiert durch die durchschnittliche Standardabweichung bei 10 ARFI-Messungen an einer einzigen Stelle, war 0,46 innerhalb von Schilddrüsenknoten und 0,21 innerhalb von gesundem

Schilddrüsengewebe. In malignen Schilddrüsenknoten war sie mit 0,94 besonders hoch. Der Grund hierfür dürfte sein, dass viele Messungen innerhalb von malignen Schilddrüsenknoten das Messergebnis „X.XX m/s“ erbrachten, falls der Messwert das obere Messlimit von 8,4 m/s überschritt. In diesen Fällen wurden mehr als 10 Messversuche unternommen, um auf die Gesamtzahl von 10 validen Messungen zu kommen. Eine Verbesserung der Software ist nötig, um den Messbereich auf Geschwindigkeiten $> 8,4$ m/s auszuweiten und die genannten Einschränkungen zu vermeiden.

Schlussfolgerungen:

Die hier präsentierte Studie konnte für die Differenzierung von Schilddrüsenknoten ähnliche Ergebnisse für die neue, quantitative sonographische Untersuchungsmethode ARFI- Bildgebung liefern, wie für die bereits gut evaluierte Real-Time Elastographie (RTE). Die Kombination beider Methoden konnte die diagnostische Genauigkeit für die Diagnose von malignen Schilddrüsenknoten nicht entscheidend verbessern.

Ein möglicher klinischer Algorithmus könnte die primäre Diagnostik mit einer der beiden Elastographie- Methoden in Kombination mit einer Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) beinhalten, um Malignität in einem Schilddrüsenknoten auszuschließen. Folgeuntersuchungen könnten bei Patienten mit benignen Biopsieergebnissen und benignen Kriterien mittels RTE oder ARFI- Bildgebung erfolgen. Die Kombination beider Methoden könnte jedoch sinnvoll sein, falls die FNAB zwar eine benigne Zytologie liefert, jedoch eine der beiden Elastographie- Methoden Malignitätskriterien liefert. Falls dann beide Methoden (RTE und ARFI- Bildgebung) Werte im malignen Bereich liefern, könnte eine chirurgische Sanierung trotz benignem Zytologie- Ergebnis empfohlen werden. Nichtsdestotrotz müssen auch B-Mode- Sonographie- Kriterien in solch einen Algorithmus einfließen. Weitere, größere Studien sind nötig, um den optimalen Algorithmus aus B-Mode- Sonographie, qualitativer und quantitativer Elastographie und Feinnadelaspirationsbiopsie zur Optimierung der Evaluation von Schilddrüsenknoten zu finden. Zukünftige Studien sollten außerdem die Wertigkeit der ARFI- Bildgebung alleine sowie der Kombination von ARFI- Bildgebung und RTE für

Schilddrüsenknoten < 10 mm weiter evaluieren.
Follikuläre Schilddrüsenkarzinome bleiben eine diagnostische Herausforderung.

Abschließend lässt sich sagen, dass größere, multizentrische Studien nötig sind, um einen Anwendungsalgorithmus der qualitativen und quantitativen Elastographie für den klinischen Alltag zu entwickeln.

Interessenbekundung

Es finden sich keinerlei Interessenkonflikte, die die Unvoreingenommenheit und Unparteilichkeit der Studienergebnisse annehmen lassen könnten.

Finanzierung

Diese Forschungsarbeit erhielt keine spezielle Beihilfe von einer öffentlichen, kommerziellen oder nicht- kommerziellen Kommission.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI Berlin 2010: 124-132.
2. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14:926-932.
3. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004;23:1455-1464.
4. Hedge A, Gopinathan A, Abu Bakar R, Ooi CC, Koh YY, Lo YY, Lo RH. A method in the madness in ultrasound evaluation of thyroid nodules. *Singapore Med J*. 2012 Nov;53:766-772.
5. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners Chr, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O. Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik; (Version 2) *Nuklearmedizin* 2003;42:109-115.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
7. Kohlfürst S. The role of nuclear medicine in differentiated thyroid cancer. *Wien Med Wochenschr*. 2012 Oct;162:407-415.
8. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:Suppl 2:425-438.
9. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010;16 Suppl 1:1-43.
10. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351: 1764-1771.
11. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709.

- 12.** Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-289.
- 13.** Esmaili HA, Taghipour H. Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis of Thyroid Diseases: An Appraisal in Our Institution. *ISRN Pathology* 2012; 912728:1-4.
- 14.** Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001;11:1147-1151.
- 15.** Ferreira MA, Gerhard R, Schmitt F. Analysis of nondiagnostic results in a large series of thyroid fine-needle aspiration cytology performed over 9 years in a single center. *Acta Cytol.* 2014;58:229-34.
- 16.** Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 2000;166:475-480.
- 17.** Ivanac G, Brkljacic B, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I. Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. *Ultraschall Med* 2007;28:502-506.
- 18.** Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1131-1145.
- 19.** Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, Von Herbay A, Friedrich-Rust M, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, Albert FW, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions - diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall in der Medizin* 2008;5:499-505.
- 20.** Friedrich-Rust M, Sperber A, Holzer K, Diener J, Grünwald F, Badenhop K, Weber S, Kriener S, Herrmann E, Bechstein WO, Zeuzem S, Bojunga J. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Oct;118:602-609.
- 21.** Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- 22.** Tönjes A, Paschke R. Diagnosis and therapy of thyroid nodules. *Internist (Berl)*. 2005;46(5):565-72;573-4.
- 23.** Sun J, Cai J, Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med.*2014 Mar;33(3):495-502.

- 24.** Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013 Sep;33(8):1138-1147.
- 25.** Friedrich-Rust M, Romenski O, Meyer G, Dauth N, Holzer K, Grünwald F, Kriener S, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Acoustic Radiation Force Impulse-Imaging for the evaluation of the thyroid gland: a limited patient feasibility study. *Ultrasonics* 2012 Jan;51(1):69-74.
- 26.** Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
- 27.** Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988- 2005. *Cancer* 2009;115(16):3801-7.
- 28.** Farahati J, Geling M, Mäder U, Mörtl M, Luster M, Müller JG, Flentje M, Reiners C. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid* 2004;14(2):141-7.
- 29.** Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA* 2014;140(4):317-322.
- 30.** Reiners C, Geling M, Luster M et al. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Onkologe* 2005;11:11–19.
- 31.** Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, Zhang Y, Rosenberg PS, Holford TR, Anderson WF. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1092-100.
- 32.** Krebs in Deutschland 2013/2014 Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 11. Ausgabe, 2017.
- 33.** Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular The American Journal of Medicine 1994;Volume 97, Issue 5, Pages 418-428.
- 34.** Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008;27: Suppl 2:S9-18.
- 35.** Papadopoulou F, Efthimiou E. Thyroid cancer after external or internal ionizing irradiation. *Hell J Nucl Med* 2009;12(3):266-70.

- 36.** Reiners C. Radioactivity and thyroid cancer. *Hormones (Athens)* 2009;8(3):185-91.
- 37.** Dralle H, Machens A, Lorenz K. Hereditary thyroid cancer. *Chirurg* 2008 Nov;79(11):1017-28.
- 38.** Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res* 1997;47(4-6):168-78.
- 39.** Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009;46(5-6):302-18.
- 40.** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
- 41.** Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol* 2008;33(4):341-57.
- 42.** Pristautz H, Petritsch W, Schreiber F, Warnkross H, Pietsch B, Passath A, Leb G, Tilz GP, Kellner A. Sonography and cytology of cold thyroid nodules. *Rofo* 1989;150(3):250-4.
- 43.** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30.
- 44.** Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:784-91.
- 45.** Hedinger C, Williams ED, Sobin LH (1988). Histological typing of thyroid tumours. Sec. edit. WHO: International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo.
- 46.** Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352(23):2406-12.
- 47.** McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2414-8.
- 48.** Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(11):1092-7.

- 49.** Busnardo B, De Vido D. The epidemiology and etiology of differentiated thyroid carcinoma. *Biomedecine & Pharmacotherapy* Volume 54, Issue 6, 2000, Pages 322-326.
- 50.** Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108(1):55-60.
- 51.** Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 2006;9(3):156-62.
- 52.** Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, Niederle B. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 2009;249(6):1023-31
- 53.** Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003;97(5):1186-94.
- 54.** Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, Procaccini A, Spriano G, Appetecchia M. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29(6):305-11.
- 55.** Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63(4):243-9.
- 56.** Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kränzlin M, Müller-Brand J, de Groot JW, Kema IP, Links TP, Müller B. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 2010;116(1):31-40.
- 57.** Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, Ray R. Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases. *Cytopathology* 2010;DOI 10.1111/j.1365-2303.
- 58.** Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):549-56.
- 59.** Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):43-63.
- 60.** Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am* 200;89(5):1193-204.

- 61.** Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, Grant CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60(1):51-8.
- 62.** Kebebew, E, Greenspan, FS, Clark, OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:1330-1335.
- 63.** Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):525-38, xi.
- 64.** Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Kasperbauer JL, Reading CC, Hay ID, Lowe VJ. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008;18(7):713-9.
- 65.** Wemeau JL, Do Cao C. Anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69(3):174-80.
- 66.** Broome JT, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM. Anaplastic thyroid cancer manifesting as new-onset Horner syndrome. *Endocr Pract* 2009;15(6):563-6.
- 67.** Marcy PY, Thariat J, Bozec A, Poissonnet G, Benisvy D, Dassonville O. Venous obstruction of thyroid malignancy origin: the Antoine Lacassagne Institute experience. *World J Surg Oncol* 2009;7:40.
- 68.** Bradley DP, Reddy V, Prinz RA, Gattuso P. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases. *Surgery* 2009;146(6):1099-104.
- 69.** Pang HN, Chen CM. Incidence of cancer in nodular goitres. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(4):241-3.
- 70.** Vergez S, Sarini J, Percodani J, Serrano E, Caron P. Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(8):777-82.
- 71.** Wray CJ, Rich TA, Waguespack SG, Lee JE, Perrier ND, Evans DB. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):293-301.
- 72.** Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27(3):847-60; discussion 861-5.

- 73.** Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
- 74.** Reschke K, Klose S, Kopf D, Lehnert H. Role of ultrasound in the diagnosis of thyroid autonomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106 Suppl 4:S42-4.
- 75.** Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, Marechaud R, Barbier J. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87(8):1111-3.
- 76.** Paschke R, Schmid KW, Gärtner R, Mann K, Dralle H, Reiners C. Epidemiology, pathophysiology, guideline-adjusted diagnostics, and treatment of thyroid nodules. *Med Klin (Munich)* 2010;105(2):80-7.
- 77.** Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery*. 2005;138(6):1166-74; discussion 1174-5.
- 78.** Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surger* 1993;114(4):728-34; discussion 734-5.
- 79.** Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, Agosti B, Rosei E. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:27-31.
- 80.** Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 2003;22:127-131.
- 81.** Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-1840.
- 82.** Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:187-203.
- 83.** Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
- 84.** Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of Ultrasonography in the Management of Nodular Thyroid Disease. *Annals of Internal Medicine* 2000; vol.133 no. 9 696-700.

- 85.** Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794–800.
- 86.** Chammas MC, de Araujo Filho VJ, Moysés RA, Brescia MD, Mulatti GC, Brandão LG, Cerri GG, Ferraz AR Predictive value for malignancy in the finding of microcalcifications on ultrasonography of thyroid nodules. *Head Neck* 2008;30(9):1206-10.
- 87.** Wang TS, Cheng DW, Udelsman R. Contemporary imaging for thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:431–445.
- 88.** Sosa JA, Udelsman R. Papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:585–601.
- 89.** Frey H. Realtime-elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologe* 2003; 43:850-855.
- 90.** Itho A, Ueno E, Tohno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341- 350.
- 91.** Thomas A, Kummel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real- time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Acad Radiol* 2007;14:193- 200.
- 92.** Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, Sarrazin C. Real- time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR* 2007; 188:758-764.
- 93.** Alam F, Naito K, Horiguchi J, Fukuda H, Tachikake T, Ito K. Accuracy of Sonographic Elastography in the Differential Diagnosis of Enlarged Cervical Lymph Nodes: Comparison with Conventional B-Mode Sonography. *AJR* 2008;191:604–610.
- 94.** Janssen J, Schlörer E, Greiner L, EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(7):971-8.
- 95.** Taylor LS, Rubens DJ, Porter BC, Wu Z, Baggs RB, di Sant’Agnese PA, Nadasdy G, Pasternack D, Messing EM, Nigwekar P, Parker KJ. Prostate Cancer: Three-dimensional Sonoelastography for in Vitro Detection. *Radiology* 2005;237:981–985.
- 96.** Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18:523-531.

- 97.** Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-2922.
- 98.** Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Brill AB, Saga T, Togashi K. Elastic moduli of thyroid tissues under compression. *Ultrason Imaging* 2005;27:101-110.
- 99.** Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US Elastography. *Radiology* 2005; 237:202-211.
- 100.** Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R. Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules at Elastosonography. *Ultraschall Med* 2009;30(2):175-9.
- 101.** Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010 Oct;20(10):1145-50.
- 102.** Lippolis PV, Tognini S, Materazzi G, Polini A, Mancini R, Ambrosini CE, Dardano A, Basolo F, Seccia M, Miccoli P, Monzani F. Is elastography actually useful in the presurgical selection of thyroid nodules with intermediate cytology? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1826-30.
- 103.** Lazebnik RS. Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification ACUSON S2000 Ultrasound System. Siemens Whitepaper 2008; 1-7.
- 104.** Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010 Aug;256(2):649-7.
- 105.** Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imag* 1991;13: 111-114.
- 106.** Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Feb;28(2):227-35.
- 107.** Nightingale KR, Zhai L, Dahl JJ, Frinkley KD, Palmeri ML. Shear wave velocity estimation using acoustic radiation force impulsive excitation in liver in vivo. *Proc 2006 IEEE Ultrasonics Symposium*;1156-1160.

- 108.** Kasai C, Namekawa K, Koyano A, Omoto R. Real-time two-dimensional blood flow imaging using an auto-correlation technique. *IEEE Trans Son Ultrason* 1985;32:458-464.
- 109.** Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Bio*. 2003 Dec;29(12):1715-23.
- 110.** Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Bio*. 1998 Nov;24(9):1419-35.
- 111.** Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950 Jan;3(1):32-5.
- 112.** Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007;246(5):714-20.
- 113.** Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Berti P, Massi M, Basolo F. Intrathyroidal differentiated thyroid carcinoma: tumor size-based surgical concepts . *World J Surg* 2007;31:888-894.
- 114.** Ding J, Cheng H, Ning C, Huang, Zhang Y. Quantitative measurement for thyroid cancer characterization based on elastography. *J Ultrasound Med*. 2011 Sept;30(9):1259-66.
- 115.** Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography--a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Sep;395(7):865-71.
- 116.** Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol*. 2012 Feb;81(2):286-91.
- 117.** Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012 Mar;262(3):1002-13.
- 118.** Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008 Apr;134(4):960-74.
- 119.** Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Köse K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Sept;197(3):532-6.

120. Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol.* 2011 Dec;80(3):e226-30.

121. Seba F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5281-8.

122. Wang Y, Dan HJ, Dan HY, Li T, Hu B. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res.* 2010 Mar-Apr;38(2):466-72.

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

„Acoustic Radiation Force Impulse Imaging zur Differenzierung von Schilddrüsenknoten“

in der Medizinischen Klinik I unter Betreuung und Anleitung von Frau Prof. Dr. med. Mireen Friedrich-Rust mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Jörg Bojunga 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.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L, Herrmann E, Schroeter H, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. PLoS One. 2012;7(8):e42735.

Frankfurt am Main, 19.01.2021



(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Mireen Friedrich-Rust für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in dem von ihr initiierten Forschungsprojekt zur Evaluation von Schilddrüsenknoten mittels Acoustic Radiation Force Impulse Imaging und Real-Time Elastographie an der Medizinischen Klinik I der Johann Wolfgang Goethe-Universität durchführen zu können.

Außerdem möchte ich bei ihr auch für die sehr gute fachliche Betreuung, aktive und hilfreiche Unterstützung bei der Akquirierung und Auswertung der Datenlage sowie die Motivation und große Hilfsbereitschaft zur Bewerkstellung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit danken.

Desweiteren bin ich Herrn Professor Dr. med. Jörg Bojunga, Frau Dr. med. Nina Dauth, Frau Dr. med. Gesine Meyer, Frau Professor Dr. med. Katharina Holzer, Frau Dr. med. Lisa Voelkl, Frau Professor Dr. med. Eva Herrmann, Herrn Harmut Schroeter, Herrn Professor Dr. med. Stefan Zeuzem sowie den Kollegen des hiesigen Instituts für Pathologie für die tatkräftige Unterstützung zur Verwirklichung dieser Forschungsarbeit und die hilfsbereite Kooperation zu Dank verpflichtet.

Ein besonderer Dank geht an die wichtigsten Personen in meinem Leben, ohne deren Unterstützung, Verständnis und Liebe ich die hier vorliegende Dissertation nicht hätte anfertigen können.

Ich danke meiner lieben Frau Lorena, die mich in allen Lagen meines Lebens unterstützt und mit ihrer Liebe und Leidenschaft beflügelt! Diese Dissertation ist ein weiterer Baustein in unserem wunderschönen Lebensplan! Ich liebe dich!

Ich danke meinen Eltern Ulrich und Nicole, die mich zur Aufnahme des Studiums ermutigt, in jeder Lage bedingungslos unterstützt und immer an mich geglaubt haben! Ohne euch wäre all dies nicht möglich gewesen!

Ich danke meinen Großeltern Werner und Ilse †, die immer für mich da waren, immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich immer ermutigt haben! Vielen Dank für alles!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Berner
Vorname	Christian
Geburtsdatum	17. Juni 1985
Geburtsort	Frankfurt am Main
Familienstand	Verheiratet
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schul Ausbildung

1991 – 1995	Boehleschule (Grundschule)	Frankfurt am Main
1995 – 2004	Goethe Gymnasium	Frankfurt am Main
Juni 2004	Abitur & International Baccalaureate	

Studium

2004 bis 2013	Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt Studiengang Humanmedizin
12/2013	Approbation als Arzt
2007 bis 2008	Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt Studiengang Japanologie mit Nebenfach Psychologie

Famulaturen

2010 Radiologie Radiologisches Zentrum Offenbach/Dietzenbach
2011 Chirurgie Hospital Luis Vernaza Guayaquil, Ecuador
2012 Neuroradiologie Universitätsklinikum Frankfurt am Main
2012 Radiologie Radiologisches Zentrum Offenbach/Dietzenbach

Praktisches Jahr

August 2012 – Oktober 2012
 Wahlfach Radiologie
 Prof. Dr. med. M. Müller-Schimpfle
 Klinikum Frankfurt-Höchst

Oktober 2012 – Dezember 2012
 Wahlfach Radiologie
 Schwerpunkt Kardiovaskuläre Bildgebung
 Ass. Prof. Afshin Karimi, M.D.

Schwerpunkt Interventionelle Radiologie
 Prof. Anne Roberts, M.D.
 University of California, San Diego Medical School
 San Diego, California, USA

Januar 2013 – März 2013
 Innere Medizin
 Prof. Dr. med. K. Haag
 Klinikum Frankfurt-Höchst

April 2013 – Juli 2013
 Chirurgie
 Prof. Dr. med. M. Schwarzbach
 Klinikum Frankfurt-Höchst

Promotion & Publikationen

Promotion
 „Acoustic Radiation Force Impulse Imaging zur Differenzierung von Schilddrüsenknoten“
PloS One, Volume 7 (8); e42735
PMID 22952609

„Intraobserver agreement of thyroid imaging reporting and data system and realtime elastography for the assesment of thyroid nodules“
PloS One, Volume 8 (10); e77927
PMID 24205031

Med. Klinik 1, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt
 Prof. Dr. med. S. Zeuzem
 Betreuerin Prof. Dr. med. M. Friedrich-Rust

Stipendien & Kongressbesuche

2010 Deutscher Röntgenkongress
 Hamburg, Deutschland

2011 Deutscher Röntgenkongress
 Hamburg, Deutschland

2012 Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
 Stipendium & Besuch des ICE/ECE 2012 Florenz, Italien

2012 CIRSE
 Stipendium & Besuch des CIRSE 2012 Lissabon, Portugal

2013 Deutscher Röntgenkongress
 Hamburg, Deutschland

Sprachen

Deutsch	(Muttersprache)
Englisch	(fließend)
Spanisch	(fließend)
Japanisch	(gute Kenntnisse)
Latein	(Latinum)

Berufserfahrung

Seit 2018	Klinikum Passau Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie Assistenzarzt
2017-2018	Universitätsklinikum Regensburg Institut für Röntgendiagnostik Assistenzarzt
2016-2017	Klinikum Stuttgart Radiologisches Institut Olgahospital Kinderradiologie Assistenzarzt
2014-2016	Klinikum Stuttgart Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie Assistenzarzt
2007-2014	Radiologisches Zentrum Offenbach/Dietzenbach Studentische Hilfskraft

Frankfurt am Main, 19.01.2021

