

Aus der

Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Sonographische Dignitätsbeurteilung von
Schilddrüsenknoten: Wie zuverlässig ist die TIRADS-
Klassifikation bei Patienten aus einem Struma-
Endemiegebiet?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Amr, Serien

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. I. Tsiflikas

Tag der Disputation: 03.06.2024

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	I
1	Einleitung	1
1.1	Schilddrüsenknoten	1
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	1
1.1.2	<i>Symptomatik & Klinik</i>	2
1.1.3	<i>Arten der Schilddrüsenknoten</i>	3
1.1.4	<i>Therapie</i>	5
1.2	Diagnostik.....	5
1.2.1	<i>Sonographie</i>	5
1.2.2	<i>Die Szintigraphie</i>	9
1.2.3	<i>Die Feinnadelpunktion</i>	10
1.2.4	<i>Bewertung der diagnostischen Verfahren</i>	11
1.3	TIRADS-Systeme	12
1.3.1	<i>K-TIRADS nach Kwak et al. [33]</i>	13
1.3.2	<i>EU-TIRADS</i>	14
1.3.3	<i>ACR TIRADS</i>	15
1.3.4	<i>Gegenüberstellung der TIRADS-Klassifikationssysteme (K-TIRADS, ACR-TIRADS, EU-TIRADS)</i>	17
1.4	Fragestellung.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Material.....	19
2.1.1	<i>Design der Arbeit</i>	19
2.1.2	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	19
2.2	Methoden.....	21
2.2.1	<i>Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse</i>	22
2.2.2	<i>Eigene Auswertung</i>	23
2.2.3	<i>Die Schilddrüsenszintigraphie</i>	32
2.2.4	<i>Feinnadelpunktion der Schilddrüsenknoten (FNP)</i>	34
2.2.5	<i>Intraoperativer Befund und Histologie</i>	34
2.2.6	<i>Intra- und interobserver Variabilität</i>	34
2.2.7	<i>Statistische Methoden</i>	35
3	Ergebnisse	36

3.1	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	36
3.2	Differenzierung der benignen und malignen Schilddrüsenknoten.....	36
3.3	Sonographische Merkmale der malignen und benignen Knoten	38
3.3.1	<i>Maligne Knoten</i>	38
3.3.2	<i>Benigne Knoten</i>	39
3.3.3	<i>Vergleich der sonomorphologischen Merkmale der malignen und benignen Knoten</i>	40
3.3.4	<i>Intraobserver-Vergleich bei der Knotenbeurteilung</i>	40
3.3.5	<i>Interobserver-Vergleich bei der Knotenbeurteilung</i>	42
3.4	Vergleich der Ergebnisse in Abhängigkeit vom eingesetzten Ultraschallgerät.....	43
3.4.1	<i>Sonomorphologische Knotenbefunde bei Untersuchungen mit Hitachi EUB 5500/6500® bzw. Hitachi HI Vision Avius®</i>	43
3.4.2	<i>TIRADS-Klassifizierung der Schilddrüsenknoten bei Untersuchungen mit dem EUB 5500/6500® und dem HI Vision Avius®</i>	46
3.5	Ergebnisse der Duplex-Sonographie und Elastographie	47
3.5.1	<i>Ergebnisse bei malignen Schilddrüsenknoten</i>	47
3.5.2	<i>Duplexsonographie und Elastographie der histologisch bestätigten benignen Schilddrüsenknoten</i>	48
3.5.3	<i>Duplexsonographie und Elastographie: Vergleich der benignen und malignen Schilddrüsenknoten</i>	48
3.6	Schilddrüsenszintigraphie.....	49
3.6.1	<i>Befunde bei malignen Schilddrüsenknoten</i>	49
3.6.2	<i>Die szintigraphische Untersuchung benigner Schilddrüsenknoten</i>	49
3.6.3	<i>Vergleich der szintigraphischen Befunde bei benignen und malignen Schilddrüsenknoten</i>	50
3.7	Präoperative Feinnadelpunktion (FNP).....	51
3.8	TIRADS-Scores	52
3.8.1	<i>TIRADS-Klassifizierung nach Kwak et al.</i>	52
3.8.2	<i>EU-TIRADS</i>	54
3.8.3	<i>ACR-TIRADS</i>	55
3.9	Malignitätsrisiko der verschiedenen TIRADS-Scores: Vergleich des eigenen Kollektivs mit den Originaldaten von Kwak	59
3.10	Ergebnisse unter Einbeziehung der Szintigraphie oder Elastographie.....	60
3.10.1	<i>Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Szintigraphie</i>	60

3.10.2	<i>Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Elastographie</i>	62
3.11	Prüfung der Hypothesen	65
3.11.1	<i>Hypothese 1: Bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Knotenbegrenzung und Mikrokalk kann Malignität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ausgeschlossen werden.</i>	65
3.11.2	<i>Hypothese 2: Bei einem hypoechogenen Knoten mit Autonomie beträgt das Malignitätsrisiko weniger als 2%.</i>	66
3.11.3	<i>Hypothese 3: Das Malignitätsrisiko von szintigraphisch kalten oder indifferenten Knoten unterscheidet sich nicht</i>	67
3.11.4	<i>Hypothese 4: Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Begrenzung und/oder Mikrokalk beträgt das Malignitätsrisiko mehr als 95%</i>	68
3.12	Prüfung eines Vorselektionsbias.....	71
3.13	Zusammenfassung der Ergebnisse	72
4	Diskussion	74
4.1	Vergleich der einzelnen TIRADS-Klassifikationen – Vergleich mit Studiendaten	74
4.2	Methodische Einflüsse bei der Klassifizierung von Schilddrüsenknoten	82
4.2.1	<i>Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher</i>	82
4.2.2	<i>Abhängigkeit der Ergebnisse vom benutzten US-Gerät</i>	83
4.3	Ist eine Verbesserung der Knotenbewertung durch Zusatzverfahren möglich?	84
4.3.1	<i>Einfluss der Szintigraphie auf die TIRADS-Auswertung</i>	84
4.3.2	<i>Stellenwert der FNP</i>	86
4.3.3	<i>Aussagekraft der Elastographie</i>	87
4.3.4	<i>Verbesserungsansätze für TIRADS</i>	88
4.4	Limitationen der Studie	91
5	Zusammenfassung und Ausblick	92
6	Abbildungsverzeichnis	94
7	Tabellenverzeichnis	97
8	Literaturverzeichnis	99
9	Erklärung zum Eigenanteil	103
10	Danksagung	104

I. Abkürzungsverzeichnis

SD	Schilddrüse
TIRADS	Thyroid imaging reporting and data system
RKI	Robert-Koch-Institut
FNP/FNAC	Feinnadelpunktion, Fine-needle aspiration cytology
TTW	Taller than wide
WTT	Wider than tall
PTC	papillary thyroid carcinoma, papilläres Schilddrüsenkarzinom
FTC	follicular thyroid carcinoma, follikuläres Schilddrüsenkarzinom
MTC	medullary thyroid carcinoma, medulläres Schilddrüsenkarzinom
ATC	anaplastic thyroid carcinoma, anaplastisches Schilddrüsen-Karzinom
SWE	Scherwellenelastographie
Hz	Hertz
MBq	Megabecquerel
TcTU	Technetium Thyroid Uptake
BIRADS	Breast imaging reporting and database system
ACR	American College of Radiology
MIFTC	Minimal-invasive follicular thyroid carcinoma
WIFTC	Wide-invasive follicular thyroid carcinoma
PDTC	Poorly differentiated thyroid carcinoma
US	Ultraschall
PACS	Picture Archiving and Communication System
PLECA	Plattenepithelkarzinom
SRU	Society of Radiologists in Ultrasound
EUB	EUB 5500/6500®
Avius	Hitachi HI Vision Avius®
ROC	Receiver Operating Curve
AUC	Area Under the Curve

1 Einleitung

1.1 Schilddrüsenknoten

Knotige Veränderungen stellen einen häufigen Befund bei sonographischen Untersuchungen der Schilddrüse dar [1]. In Reihenuntersuchungen fanden sich in Deutschland bei bis zu 25% der untersuchten beschwerdefreien Probanden Knoten [1]. Da es sich somit meist um Zufallsbefunde handelt, ist eine weitere Klassifizierung der Knoten erforderlich, um deren klinische Relevanz und insbesondere die Behandlungsbedürftigkeit zu klären. Während dies für die Größe und Funktion der Knoten schnell und zuverlässig möglich ist (klinische Untersuchung, Labor, Sonographie, ggfs. Szintigraphie), bereitet die Beurteilung der Dignität größere Schwierigkeiten. Ursächlich kommen neben der Schilddrüsenautonomie, der Autoimmunthyreoiditis und polyklonalen benignen Tumoren auch Schilddrüsenkarzinome in Betracht [2]. Nach aktuellen Empfehlungen werden Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser von < 10 mm in der Regel durch Recalluntersuchungen unter Beobachtung gehalten, Knoten ≥ 10 mm werden bei suspektem sonographischen Befund dagegen einer weiteren Diagnostik mit Szintigraphie und/oder der Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) unterzogen [3].

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Schilddrüsenknoten finden sich bei palpatorischen Untersuchungen in 3-7% der Fälle, bei sonographischen Untersuchungen in bis zu 50 % [4].

In der Bundesrepublik Deutschland lassen sich Schilddrüsenknoten bei ungefähr 25% der Erwachsenen nachweisen (vgl. Deutsches Zentrum für Endokrinologie, o.D.), wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer [2]. Bei Kindern ist eine geringere Prävalenz von 5% zu verzeichnen [2]. Im Rahmen der Papillon – Studie fanden sich sonographisch bei 10,9 % der untersuchten Personen im Alter von 18-30 Jahren Knoten, während bei den 46-65 Jährigen 39,5 % Knoten aufwiesen

[2]. Auch in früheren Studien konnte im Hinblick auf die Knotenhäufigkeit eine Altersabhängigkeit festgestellt werden [2].

Die Ätiologie von Schilddrüsenknoten ist multifaktoriell. Der relevanteste Faktor ist Iodmangel mit erhöhter Proliferation im Schilddrüsengewebe [2]. Das Schilddrüsenkarzinom zählt zu den seltenen soliden Tumoren. Seine Inzidenz nimmt jedoch in Deutschland und weltweit stetig zu, so dass es bei jüngeren Frauen (<40 Jahren) in Deutschland bereits die dritthäufigste Krebserkrankung darstellt [5].

Die durch das Robert-Koch-Institut (RKI) veröffentlichten Statistiken belegen für das Schilddrüsenkarzinom eine steigende Inzidenz bei gleichzeitiger Abnahme der Sterblichkeitsrate [6]. Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 95% bei Frauen und 91 % bei Männern gut [6]. Neben der abnehmenden Mortalität (um fast 40% in den letzten Jahren) wird auch die durchschnittliche Größe der Primärtumoren immer geringer [5].

1.1.2 Symptomatik & Klinik

Knotige Schilddrüsenveränderungen sind häufig asymptomatisch und folglich Zufallsbefunde. Sie können abhängig von Lage und Größe jedoch auch Schluckbeschwerden, ein Kloß- und Engegefühl sowie Räusperzwang verursachen [2]. Schnelles Knotenwachstum, Schmerz, Kompressionszeichen wie Dysphagie, Dyspnoe oder Dysphonie, nicht schluckverschiebliche derbe Knoten oder tastbar vergrößerte Lymphknoten weisen auf ein Schilddrüsenkarzinom und bedürfen daher einer weiteren Klärung [2], [7].

Eine positive Familienanamnese sowie eine externe Radiatio im Halsbereich sind anamnestisch als Risikofaktoren für ein Schilddrüsenkarzinom zu werten [7].

1.1.3 Arten der Schilddrüsenknoten

1.1.3.1 Benigne Schilddrüsenknoten

Benignen Schilddrüsenknoten können folgende Ursachen zugrunde liegen: Schilddrüsenzysten, Adenome (autonom, nicht-autonom) sowie einer fokale Thyreoiditis [8].

Das Schilddrüsenadenom stellt eine Neoplasie der epithelialen Schilddrüsenzellen dar und ist von einer Kapsel umgeben. Funktionell wird zwischen autonomen und nicht-autonomen Adenomen unterschieden. Während sich autonome Adenome szintigraphisch aufgrund der vermehrten Iodaufnahme und -speicherung als warme Knoten darstellen, weisen nicht autonome Adenome eine normale, reduzierte oder fehlende Iodspeicherung auf.

1.1.3.2 Maligne Schilddrüsenknoten

Das Schilddrüsenkarzinom kann histologisch in verschiedene Typen unterteilt werden. Entspringt der Tumor den Follikelzellen der Schilddrüse, handelt es sich um ein papilläres (PTC) oder follikuläres (FTC) Karzinom. Beide werden als differenzierte Tumoren zusammengefasst [9]. Sie sind somit den normalen Schilddrüsenzellen ähnlich und können wie diese Iod aufnehmen [10]. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist das häufigste Schilddrüsenmalignom und zeichnet sich durch ein multifokales Wachstum und die Ausbildung von Lymphknotenmetastasen aus [10]. Das zweithäufigste Schilddrüsenkarzinom ist das follikuläre Karzinom [10], bei dem zwischen minimal-invasiven follikulären (MIFTC) und breit-invasiven Karzinomen (WIFTC) unterschieden wird [11].

Eine Sonderform stellt das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (Hürthle-Zell-Karzinom) dar, welches früher als eine Variante des follikulären Karzinoms aufgefasst wurde. Es unterscheidet sich vom follikulären Karzinom durch die fehlende Iodaufnahme, ein aggressiveres Wachstumsverhalten [10] und eine meist schlechtere Prognose [12].

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) geht von den parafollikulären Zellen, den sogenannten C-Zellen aus. Es besitzt daher keine Fähigkeit zur Iodaufnahme und neigt zur frühzeitigen Ausbildung von Lymphknotenmetastasen [10]. Seltener und deutlich von den anderen Karzinomtypen unterschieden ist das anaplastische Karzinom (ATC), das sich durch aggressives Wachstum und eine schlechte Prognose auszeichnet [10] [9]. Bei dem niedrig differenzierten Schilddrüsenkarzinom (PDTC) handelt es sich ebenfalls eine seltene Tumorform [13] mit schlechter Prognose und hoher Mortalitätsrate (ca. 50 %) [14].

Im Gegensatz zu den anderen Karzinomtypen können dem PDTC bisher keine spezifischen molekulargenetischen Charakteristika zugeordnet werden [12]. Das PDTC kann sich durch Mutationen bestimmter Gene (RAS-, TP53- oder BRAF-Gen) aus einem PTC entwickeln [12]. Die Diagnose ist, anders als bei den oben beschriebenen Karzinomarten, nicht von dem Vorhandensein eines Kapseldurchbruchs oder einer Angioinvasion abhängig, da ein PDTC vollständig umkapselt sein kann. Dagegen spielt das Vorliegen von Tumornekrosen und einer erhöhten Mitoserate bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle [15].

In Gebieten mit normaler Iodversorgung liegt bei 80-90 % der malignen Schilddrüsenerkrankungen ein papilläres Schilddrüsenkarzinom vor. In Gebieten mit Iodmangel finden sich häufiger follikuläre Karzinome (in den USA: 10 % aller malignen Schilddrüsenerkrankungen). Medulläre Karzinome werden in 4 % aller malignen Schilddrüsenerkrankungen gefunden, das anaplastische Karzinom ist nur für 1 % der Fälle verantwortlich [16]. Der Papillon-Studie zufolge sind von ungefähr 20 Millionen sonomorphologisch nachweisbaren Schilddrüsenknoten in Deutschland ungefähr 10.000 maligne [7]. Differentialdiagnostisch kommen auch Metastasen anderer Primärtumoren in Betracht (z.B. Nierenzell- oder Lungenkarzinome). Sie finden sich bei 0,02 – 1,4% aller Schilddrüsenoperationen [17].

Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich durch ein invasiv infiltrierendes Wachstum aus. Charakteristisch sind neben Einblutungen und Verhärtungen des Gewebes eine durch das invasive Wachstum erschwerte Abgrenzung des umliegenden

Gewebes. Die Malignität der Tumoren wird in der Regel durch das Vorhandensein bestimmter histologischer Merkmale nachgewiesen, z.B. bei einem gekapselten FTC die Gefäßinvasion oder ein Kapseldurchbruch [18]. Bei einem PTC sind in etwa 40 - 50 % der Fälle Psammomkörperchen nachweisbar. Diese stellen granuläre Verkalkungsherde im Zytoplasma der Tumors dar [19].

1.1.4 Therapie

Bei malignitätsverdächtigen Knoten oder nach einer FNP mit Nachweis von Tumorzellen ist eine operative Therapie im Sinne einer Hemi- oder vollständigen Thyreoidektomie erforderlich [20]. Auch bei Vorliegen lokaler Beschwerden oder einer anderweitig nicht ausreichend behandelbaren Hyperthyreose ist ein operatives Vorgehen indiziert [21].

1.2 Diagnostik

1.2.1 Sonographie

Das wichtigste bildgebende Verfahren in der Schilddrüsendiagnostik ist die Sonographie, die sich durch unkomplizierte Durchführbarkeit und fehlende Belastung des Patienten auszeichnet. Die Indikation zur Durchführung einer Sonographie besteht immer dann, wenn aufgrund der Klinik und Anamnese der Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Es wird aber auch für klinisch und anamnestisch unauffällige Patienten die präventive Durchführung einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung empfohlen [22].

Die Sonographie beruht auf der Aussendung von Ultraschallwellen in das zu untersuchende Gewebe. Das Ultraschallbild entsteht durch Reflexion, Streuung und Brechung der Ultraschallwellen an Gewebeübergängen [23]. Grundlage für die Entstehung eines Ultraschallbildes ist die Impedanz (Schallwellenwiderstand). Ein Impedanzsprung entsteht an der Grenzfläche zwischen Geweben mit unterschiedlicher Dichte. Ein Teil der Schallwelle wird an der Grenzfläche

reflektiert und als Echo zum Schallkopf zurückgeleitet, während sich der andere Teil weiter im Gewebe ausbreitet und letztlich eine Brechung erfährt [24]. Aufgrund der frequenzabhängigen Eindringtiefe von Schallwellen in das Gewebe werden bei tiefer liegenden anatomischen Strukturen Frequenzen von 3,5 MHz und bei oberflächlichen Strukturen hohe Frequenzen von bis zu 20 MHz eingesetzt [23]. Für die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse wird ein Schallkopf mit einer Schallfrequenz von mindestens 7,5 MHz verwendet [22]. Das sonographische Verfahren, das in der Schilddrüsendiagnostik am häufigsten genutzt wird, ist der B-Mode (engl. „brightness“). Hierbei wird, abhängig von der reflektierten Signalstärke, ein 2D-Bild in verschiedenen Graustufen erzeugt [23].

Die sonographische Bildgebung ermöglicht die Beurteilung von Volumen, Lage und Form der Schilddrüse sowie auch der benachbarten Strukturen [22]. Für die Diagnostik von Schilddrüsenveränderungen ist die Beurteilung des Gewebes hinsichtlich Echogenität, sichtbarer Kalzifikationen, Randbegrenzung, auffälliger Lymphknoten und Vaskularität (siehe Kapitel 1.2.3.2) entscheidend. [3].

1.2.1.1 Die Doppler-Sonographie

Die Dopplersonographie ist eine Ergänzung der konventionellen Ultraschalluntersuchung. Blutgefäße stellen sich sonographisch wie flüssigkeitsgefüllte Hohlräume als dunkle, hypoechogene Areale dar. Da die Vaskularisierung ein wichtiger Parameter bei der Differentialdiagnose von Schilddrüsenknoten ist, wird der Dopplersonographie eine große Bedeutung zugeschrieben [25]. Sie beruht auf dem von Christian Johann Doppler 1842 beschriebenen Doppler-Effekt. Darunter versteht man die Frequenzänderung des Echos eines bewegten Reflektors (Dopplerfrequenz), die davon abhängig ist, wie schnell sich dieser von der Schallquelle weg- und auf den Schallempfänger zubewegt [23, 26].

Der Dopplerwinkel α wird durch die Schallbündelrichtung und die Blutflussrichtung (= Einschallwinkel, auch Dopplerwinkel genannt) gebildet. Die

Dopplerfrequenz kann nur gemessen werden, wenn der Dopplerwinkel kleiner als 90° ist. Beträgt dieser Winkel 90° wird kein Signal detektiert, obwohl ein Fluss vorhanden ist, und es ist keine Messung möglich. Dies bedeutet jedoch nicht, dass das untersuchte Gewebe nicht vaskularisiert ist [25]. Wird die Dopplersonographie mit der B-Bild-Sonographie kombiniert, erhält man eine Duplex-Sonographie. Durch diese kann die Flussgeschwindigkeit und Strömungsrichtung grob ermittelt werden. Die farbliche Kodierung gibt die Flussrichtung wieder (blau=vom Schallkopf weg und rot= zum Schallkopf hin) [25]. Ein Beispiel ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

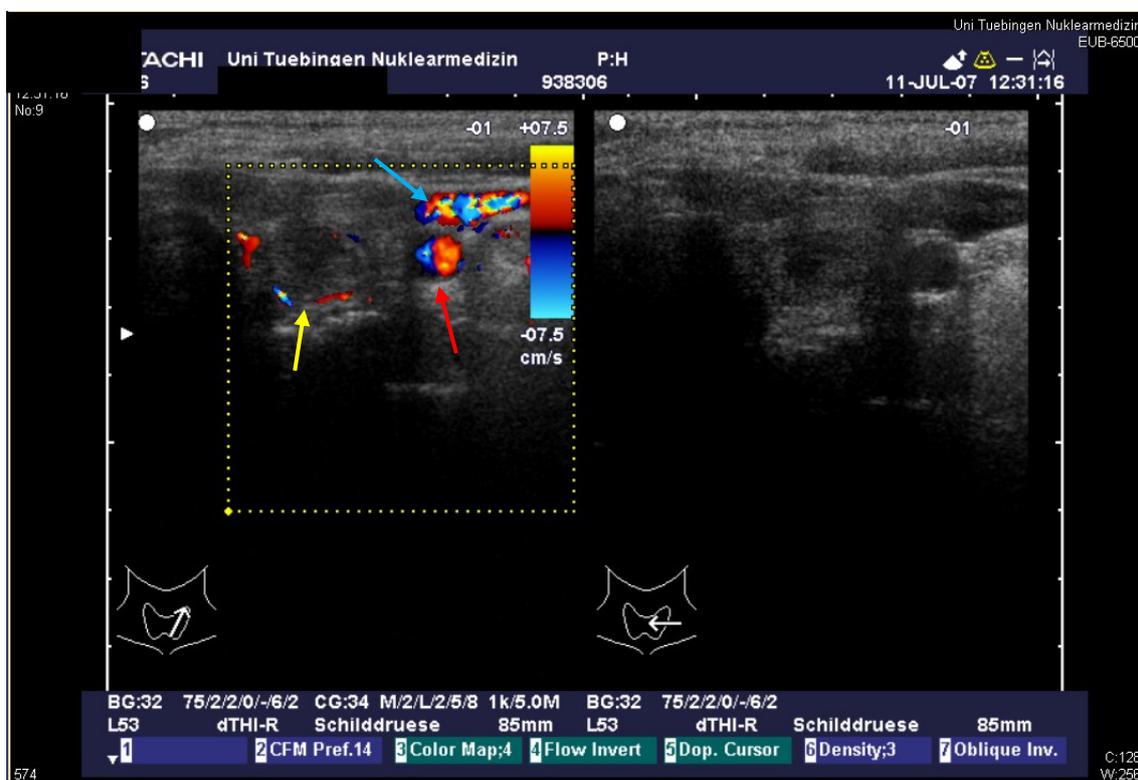


Abbildung 1: Duplexsonographie (Transversalschnitt des linken Schilddrüsenlappens) mit Darstellung eines Schilddrüsenknotens mit peripherer Vaskularisierung (gelber Pfeil), der V.jugularis interna (blauer Pfeil) und A. carotis communis (roter Pfeil). Flussrichtung: blau = vom Schallkopf weg und rot = zum Schallkopf hin.

1.2.1.2 Die Elastographie

Die Elastographie gilt als Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik und beruht auf der Elastizitätsmessung des Gewebes. Da Tumorgewebe in den meisten Fällen härter und derber als gesundes Gewebe ist, kann es durch die Elastographie von gesundem Gewebe unterschieden werden [9], so dass der elastographische Befund als wichtiges Zusatzkriterium zur Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsenknoten angesehen wird [3]. Das Prinzip der Elastographie beruht auf der Messung der Gewebedehnbarkeit, die durch pathologische Veränderungen des untersuchten Gewebes (z.B. bei Entzündungen oder malignen Tumoren) verändert sein kann. Sie setzt sich aus dem Verhältnis zwischen dem erforderlichen Druck (Spannung) und der relativen Dehnung (Längenänderung) zusammen [3]. Man unterscheidet zwei Arten von elastographischen Untersuchungen. Bei der Strain Elastographie, auch Kompressionelastographie genannt, erfolgt die Messung einer Kompression, wenn ein vibrierender Druck, beispielsweise in Form einer Ultraschallwelle, auf das Gewebe einwirkt [3]. Neue Ultraschallverfahren ermöglichen die Ermittlung der Elastizität in Echtzeit (Real-Time-Elastographie) [27]. Das Elastizitätsmodul E wird in N/m^2 angegeben und beschreibt das Verhältnis der relativen Längenänderung zu der externen Krafteinwirkung auf das Gewebe [3]. Bei der Scherwellenelastographie (SWE) ist ein spezieller Schallkopf erforderlich, um zusätzlich zu der normalen Ultraschallwelle eine niedrig frequente Scherwelle (Frequenzbereich von 50 Hz) zu erzeugen. Die Scherwellen verursachen beim Einstrahlen in das Gewebe akustische Zentren und somit eine radiäre Ausbreitung von Scherwellen. Das Elastizitätsmodul E ergibt sich aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen, die durch schnelle Ultraschall B-Bildgebung erfasst wird [3]. In Abbildung 2 ist ein typischer elastographischer Knotenbefund dargestellt.

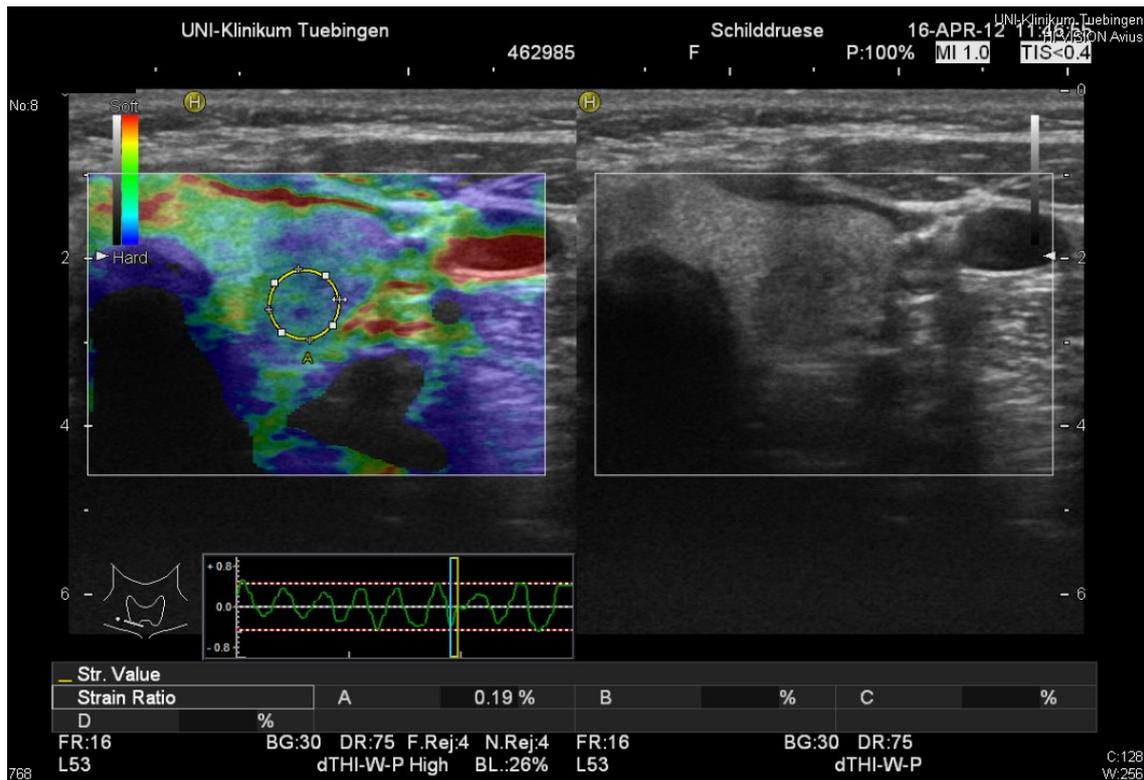


Abbildung 2: Elastographie eines Schilddrüsenknotens mit verhärteten Arealen (blau, gelber Kreis)

1.2.2 Die Szintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem nach Gabe von schwach radioaktiven Radiopharmaka die regionale Funktion des Schilddrüsenparenchyms untersucht wird. Sie wird bei sonographisch suspekten Schilddrüsenknoten ab einer Größe von 10 mm angewandt. Ebenfalls indiziert ist sie bei Verdacht auf eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse, zur Klärung einer Hyperthyreose oder als Vorbereitung oder zur Erfolgskontrolle einer Radioiodtherapie [22]. Hierbei wird das Speicherverhalten des Schilddrüsenparenchyms und der suspekten Knotenareale untersucht. Als Radiopharmaka kommen ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{123}I - bzw. ^{131}I -Natriumiodid zur Anwendung [9]. Der Funktionszustand des Schilddrüsengewebes und insbesondere der Schilddrüsenknoten wird im Szintigramm sichtbar gemacht (Beispiel in Abbildung 3 und 4).

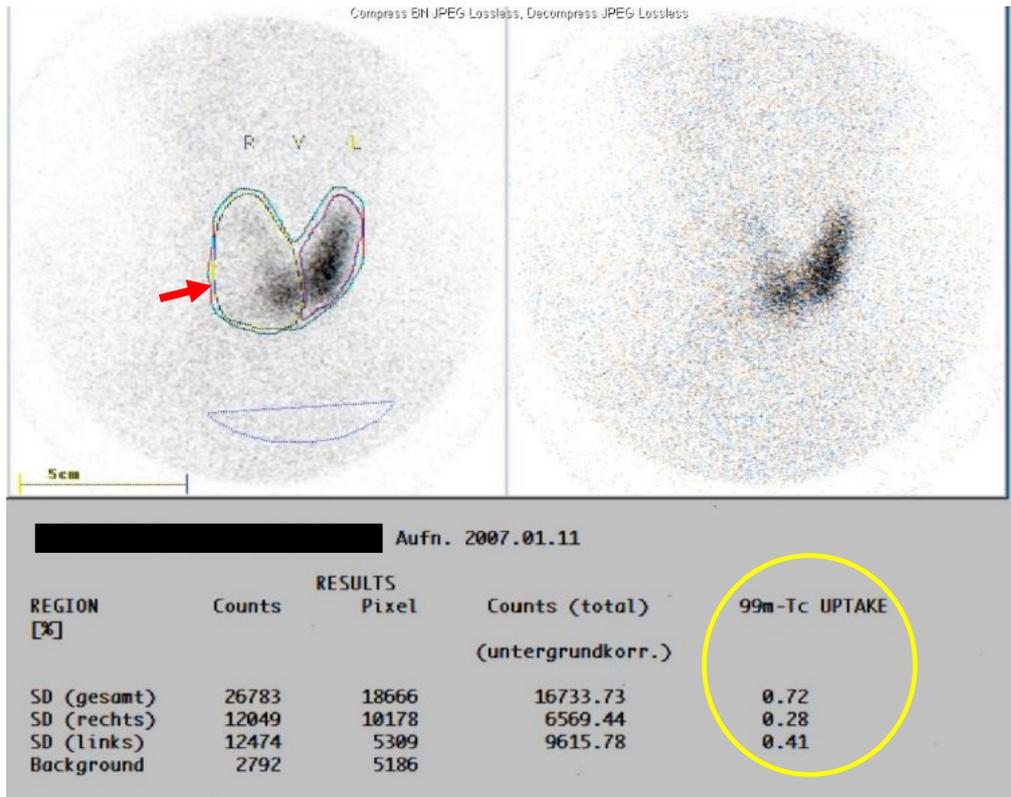


Abbildung 3: Schilddrüsenszintigraphie mit nahezu fehlender Speicherung im rechten Schilddrüsenlappen (großer kalter Knoten), normaler Gesamtspeicherung (99mTc-Uptake).

Knoten können hinsichtlich ihres Funktionszustandes als hyperfunktionell (= heiß) oder hypofunktionell (= kalt) klassifiziert werden. Während heiße Knoten nahezu immer benigne sind, werden kalte Knoten vermehrt mit malignen Befunden assoziiert (vgl. Deutsches Zentrum für Endokrinologie, o.D.).

1.2.3 Die Feinnadelpunktion

Bei der Feinnadelpunktion erfolgt eine Punktion von suspektem Gewebe mit nachfolgender zytologischer Untersuchung des Punktats. Die Indikation besteht bei sonographisch suspekten Knoten mit einem Durchmesser von > 10 mm. In Deutschland wird zusätzlich die vorherige Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie empfohlen, da im Falle warmer Knoten die Punktion

entfallen kann [22]. Wird durch die zytologische Untersuchung ein maligner Befund festgestellt, ist ein operativer Eingriff indiziert. Bezogen auf den Nachweis eines Schilddrüsenkarzinoms wurde für die FNP eine Sensitivität von 60 - 90 % und eine Spezifität von 60 – 100 % beschrieben [28].

1.2.4 Bewertung der diagnostischen Verfahren

Bei der Untersuchung von Schilddrüsenknoten kommen sukzessive eine Reihe von Untersuchungen zum Einsatz, die zu einer Klassifizierung des jeweiligen Knotens, insbesondere zur Klärung seiner Dignität führen sollen, von der dann die weitere Vorgehensweise (Therapiebedarf) abhängt. Einzelnen betrachtet sind die Verfahren nicht ausreichend aussagekräftig, um eine zuverlässige Beurteilung der Knoten zu ermöglichen. So ist die klinische Untersuchung weder sensitiv im Nachweis von Knoten noch spezifisch in der Erkennung von Malignität. Die Sonographie bietet dank ihrer hohen Auflösung die höchste Sensitivität im Knotennachweis, galt aber lange Zeit als ungeeignet zur Beurteilung der Dignität und wurde daher als reines Suchverfahren betrachtet. Zur weiteren Differenzierung wurde sie daher in der Regel durch eine Szintigraphie ergänzt. Der Nachweis eines warmen Knotens schließt Malignität weitgehend aus. Kalte Knoten sind demgegenüber mit einem Malignitätsrisiko von lediglich ca. 2% als unspezifisch zu werten (vgl. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, [1]), so dass als letzter diagnostischer Schritt die Feinnadelpunktion erfolgt.

Seit Einführung der TIRADS-Systeme hat sich diese Situation geändert. Die TIRADS-Systeme beruhen auf die Bewertung definierter malignitätsverdächtiger sonomorphologischer Knotenmerkmale, die in ihrer Summe zu einer Einteilung der Knoten in verschiedene Malignitätsrisiko-Stufen führen (siehe 1.3). Zwar sind die sonographischen Knotenmerkmale einzeln betrachtet auch weiterhin nicht beweisend für Malignität, durch ihre Kombination lassen sich jedoch Scores berechnen, mit deren Hilfe das Malignitätsrisiko wesentlich zuverlässiger bewertet werden kann und damit eine gezieltere Indikationsstellung zur Punktion

möglich wird. Dies hat auch einen Einfluss auf die Indikationsstellung zur Szintigraphie, die in einzelnen nationalen Leitlinien (z.B. ATA, [29]) nur noch bei Vorliegen einer zumindest latenten Hyperthyreose angewendet wird. Seit der Erstbeschreibung [30] wurden eine Reihe unterschiedlicher TIRADS-Systeme veröffentlicht, die nachfolgend vorgestellt werden.

1.3 TIRADS-Systeme

Das Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) wurde in Anlehnung an das in der Mamma-Diagnostik etablierte Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) von Horvath et al im Jahre 2009 entwickelt, um eine differenzierte Beurteilung von Schilddrüsenknoten anhand der Sonographie zu ermöglichen [30]. Die TIRADS-Klassifikation beruht auf der Bewertung der Merkmale Echogenität, Randbegrenzung, Kalzifizierung, Form und Vaskularität des Knotens [31].

Die Echogenität eines Knoten kann isoechogen, hyperechogen oder hypoechogen sein [31]. Als isoechogen werden Bereiche bezeichnet, die sich sonographisch mit der gleichen Echogenität darstellen wie das umliegende Schilddrüsengewebe. Hypoechogene Knoten sind echoärmer als die Umgebung und gelten als malignitätsverdächtig [31]. Zeigt der Knochen eine stärkere Hypoechogenität als das umliegende Muskelgewebe), wird von einer deutlichen Hypoechogenität gesprochen (marked hypoechogenicity) [32].

Die Randbegrenzung eines Schilddrüsenknotens kann gut abgrenzbar, unregelmäßig oder mikrolobuliert sein. Ein unregelmäßiger oder mikrolobulierter Rand wird als malignitätsverdächtig bewertet [31].

Innerhalb des Knotens können Mikro- (Durchmesser ≤ 1 mm) oder Makrokalzifizierungen (Durchmesser > 1 mm) vorliegen. Mikrokalzifizierungen werden als ein malignitätsverdächtig eingestuft [31].

Die Form eines Knotens wird anhand des Verhältnisses des anteriorposterioren zum transversalen Durchmesser bewertet. Hierbei unterscheidet man zwischen der tiefer-als-breit und der breiter-als-tief Form (engl.: taller-than-wide und wider-than-tall shape) [31]. Ist das Verhältnis > 1 , spricht man von einer tiefer-als-breit Form, die als malignitätsverdächtig gilt [31].

Die Durchblutung von Schilddrüsenknoten wird durch die Dopplersonographie bestimmt und fließt ebenfalls in die TIRADS-Klassifikationen mit ein. Sie kann in Kombination mit mindestens einem weiteren malignitätsverdächtigen Merkmal den Verdacht verstärken, ist jedoch als alleiniges Merkmal nicht aussagekräftig genug [32]. Man unterscheidet eine periphere und eine zentrale Vaskularisation. Eine periphere Durchblutung deutet auf einen benignen Schilddrüsenknoten, während eine fehlende oder ausschließlich zentrale Durchblutung gehäuft bei malignen Schilddrüsenknoten festgestellt wurde [32].

Neben der ursprünglichen TIRADS-Klassifikation wurden inzwischen verschiedene weitere Systeme entwickelt. Zur Validierung dienten jeweils eine große Anzahl von Untersuchungen, deren Ergebnis durch einen operativen oder Punktionsbefund geprüft werden konnte.

1.3.1 K-TIRADS nach Kwak et al. [33]

Das Kwak-TIRADS setzt sich aus folgenden Parametern zusammen (Tabelle 1): Struktur (solide oder zystisch), Echogenität, Randbegrenzung, Vorhandensein von Mikrokalk, Knotenform. Je größer die Anzahl der malignitätsverdächtigen Merkmale ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit von Malignität [33, 34].

	Sonomorphologische Merkmale	Malignitäts- risiko %
TIRADS 1	Gesundes Schilddrüsengewebe	0
TIRADS 2	Benigner Befund	0
TIRADS 3	Keine suspekten Parameter	1,7
TIRADS 4A	Ein suspekter Parameter	3,3
TIRADS 4B	Zwei suspekte Parameter	5,9
TIRADS 4C	Drei oder vier suspekte Parameter	44,4-72,4
TIRADS 5	Fünf suspekte Parameter	87,5
TIRADS 6	Histologisch bestätigte Malignität	100

Tabelle 1: TIRADS-Klassen nach Kwak et al.[33]

Während die TIRADS-Klasse 1 ein knotenfreies Schilddrüsenparenchym beschreibt, liegt eine TIRADS-Klasse 2 oder 3 vor, wenn ein Schilddrüsenknoten keines der oben beschriebenen malignitätsverdächtigen Merkmale zeigt. Zystische Veränderungen werden in die TIRADS-Klasse 2 eingeteilt [30],[33]. Die TIRADS-Klasse 6 bezieht sich auf die postoperative Histologie und beschreibt keinen sonographischen Befund [33].

1.3.2 EU-TIRADS

Die EU-TIRADS [34] beruht auf vier sonomorphologischen Merkmalen, die den Verdacht auf Malignität begründen sollen. Diese sind: Form (rund = malignitätsverdächtig), Randbegrenzung, Mikrokalk und Echogenität. Hieraus ergibt sich folgende Klassifizierung der Schilddrüsenknoten (Tabelle 2):

EU-TIRADS	Sonomorphologische Merkmale	Malignitätsrisiko %
1	Kein Schilddrüsenknoten	0
2	Echolose Struktur (Zyste, spongiformer Knoten)	0
3	Isoechogener oder hyperechogener Knoten, keine weiteren suspekten Merkmale	2-4
4	Gering hypoechogener Knoten, keine weiteren, suspekten Merkmale	6-17
5	Mindestens ein malignitätsverdächtiges Merkmal	26-87

Tabelle 2: EU-TIRADS-Klassen

1.3.3 ACR TIRADS

Das ACR TIRADS stellt ein anspruchsvolleres System dar, das fünf sonomorphologische Merkmale bewertet: Knotenstruktur (malignitätsverdächtig: solide oder solide mit zystischen Anteilen), Echogenität, Randbegrenzung, Form sowie Mikrokalk. Diese werden mit ein bis zwei Punkten bewertet (siehe Tabelle 3). Die Summe der vergebenen Punkte ergibt einen Score, der zu folgender Unterteilung führt [34, 35]:

Struktur		Echogenität		Form	
Zystisch	0	anechogen	0	Breiter-als-tief	0
Spongiform	0	Hyper- oder isoechogen	1	Tiefer-als-breit	3
Gemischt zystisch u. solide	1	Hypoechogen	2		
solide	2	Stark hypoechogen	3		

Randbegrenzung		Echogene Foci	
Glatt begrenzt	0	Keine o. große Kometschweifartefakte	0
Unschärf	0		
Lobuliert oder Unregelmäßig	2	Makrokalzifizierungen	1
Extrathyroidale Ausbreitung	3	Periphere Kalzifizierungen	2
		Punktförmige Echogene Foci	3

Tabelle 3: Punktbewertung der sonomorphologischen Merkmale für die Klassifizierung in die ACR-TIRADS.

Score	Sonomorphologische Merkmale	Malignitätsrisiko %
TR 1	0 Punkte, benigne	0,3
TR 2	2 Punkte, nicht suspekt	1,5
TR 3	3 Punkte, leicht suspekt	4,8
TR 4	4 – 6 Punkte, mäßig suspekt	5,9-12,8
TR 5	7 oder mehr Punkte, hoch suspekt	20,8 -68,4

Tabelle 4: Einteilung nach dem ACR-TIRADS-System

1.3.4 Gegenüberstellung der TIRADS-Klassifikationssysteme (K-TIRADS, ACR-TIRADS, EU-TIRADS)

Die drei vorgestellten TIRADS-Systeme benutzen überwiegend die gleichen sonographischen Merkmale zur Knotencharakterisierung, deren Ausprägung jedoch unterschiedlich gewichtet wird. Die z.T. stark differierenden Angaben zum Malignitätsrisiko können somit einerseits mit der Merkmalswichtung und Unterteilung der Scores zusammenhängen, andererseits wäre auch ein Einfluss der Zusammensetzung der Validierungskollektive zu diskutieren, die aus Korea, Europa bzw. den USA stammen, d.h. Regionen mit unterschiedlicher Iodversorgung und Knoteninzidenz, die einen Einfluss auf die Merkmalsausprägung gehabt haben könnte. Ein relevant erhöhtes Malignitätsrisiko ergibt sich im TIRADS-System nach Kwak et al. (K-TIRADS) für die TIRADS-Klassen 4C und 5, im ACR-TIRADS für TR5 und im EU-TIRADS für EU-TIRADS 5 (Tabelle 5). Doppler-sonographische Befunde flossen bei keinem dieser Systeme in die Bewertung ein.

K-TIRADS	Malignitätsrisiko in %	ACR-TIRADS	Malignitätsrisiko in %	EU-TIRADS	Malignitätsrisiko in %
TIRADS 1	0	TR1	0,3	EU-TIRADS 1	0
TIRADS 2	0	TR2	1,5	EU-TIRADS 2	0
TIRADS 3	1,7	TR3	4,8	EU-TIRADS 3	2 - 4
TIRADS 4A	3,3	TR4	5,9 – 12,8	EU-TIRADS 4	6 – 17
TIRADS 4B	5,9				
TIRADS 4C	44,4 – 72,4	TR5	20,8 – 68,4	EU-TIRADS 5	26 - 87
TIRADS 5	87,5				
TIRADS 6	100				

Tabelle 5: Vergleich des prozentualen Malignitätsrisikos in den verschiedenen Klassen des K-TIRADS, ACR-TIRADS und EU-TIRADS.

1.4 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll anhand vorliegender sonographischer, klinischer, operativer, zytologischer und histologischer Befunde retrospektiv untersucht werden, welches sonographische Knotenmerkmal oder welche Merkmalskombination im Vergleich zur TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al., die sicherste Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten zulässt und ob die Szintigraphie eine signifikante Verbesserung der sonographischen Knoten-Differenzierung ermöglicht. Hierzu wurden folgende 4 Hypothesen formuliert:

- 1) Bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Knotenbegrenzung und Mikrokalk kann Malignität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ausgeschlossen werden.
- 2) Bei einem hypoechogenen Knoten mit Autonomie beträgt das Malignitätsrisiko weniger als 2%.
- 3) Das Malignitätsrisiko von szintigraphisch kalten oder indifferenten Knoten unterscheidet sich nicht.
- 4) Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Begrenzung und/oder Mikrokalk beträgt das Malignitätsrisiko mehr als 95%.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 *Design der Arbeit*

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Auswertung sonographischer Schilddrüsenuntersuchungen dar, die zur Charakterisierung unklarer Knoten im Rahmen der Schilddrüsensprechstunde der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum vom 30.10.2003 bis zum 10.02.2016 durchgeführt worden sind.

Die digital gespeicherten Sonographie-Bilder wurden hierzu auf knotige Veränderungen untersucht und anschließend hinsichtlich des Vorhandenseins der für die TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. [33] betrachteten, suspekten Merkmale ausgewertet. Nach Korrelation mit dem Operationsbefund und den Ergebnissen der Knotenhistologie wurde für die einzelnen Knotenmerkmale und TIRADS-Scores festgelegt, ob eine korrekte Unterscheidung zwischen maligne und benigne möglich war.

2.1.2 *Beschreibung des Patientenkollektivs*

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus dem gemeinsamen Archivierungs- und Kommunikationssystem für digitale Bilddaten (PACS) des Departments Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen ausgewertet. Hierzu erfolgte zunächst eine Suche nach Datensätzen, bei denen folgende Kriterien erfüllt waren:

- Vorliegen einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse
- Schilddrüsenoperation im Universitätsklinikum Tübingen

Vor Einschluss in das Studienkollektiv wurde die Erfüllung folgender weiterer Kriterien überprüft:

- Vorliegen knotiger Veränderungen der Schilddrüse eines Durchmessers von mindestens 10 mm
- Der sonographisch nachgewiesene Schilddrüsenknoten wurde operativ entfernt und anschließend histologisch auf Malignität untersucht.

Patienten mit Knoten eines Durchmessers über 10 mm, die nicht operiert und somit nicht histologisch untersucht worden waren, wurden ausgeschlossen.

Das Fehlen einer Szintigraphie oder einer Duplexsonographie stellte kein Ausschlusskriterium dar. Lagen Szintigramme, Duplex-Sonographie oder Elastographien vor, wurden diese für den jeweiligen Knoten ausgewertet und zu Teilkollektiven des Studienkollektivs (Szintigraphie, Duplex-Sonographie und Elastographie) zusammengefasst.

Nach Anwendung der o.g. Kriterien ergab sich ein Studienkollektiv von 159 Patienten mit 418 Knoten. Die Geschlechts- und Altersverteilung ist in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 49,1 Jahre.

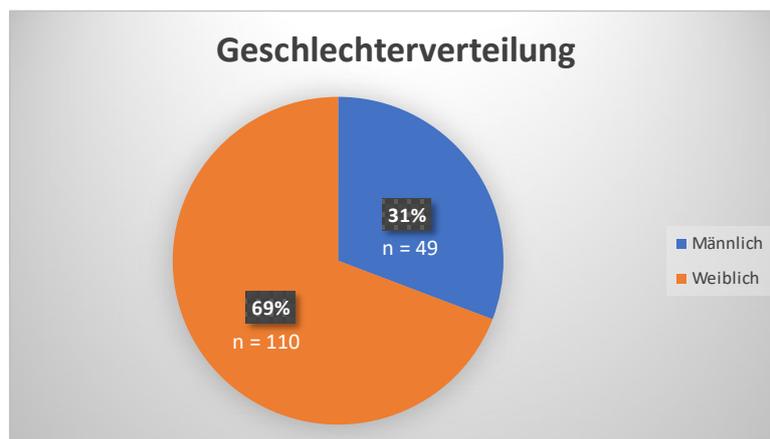


Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

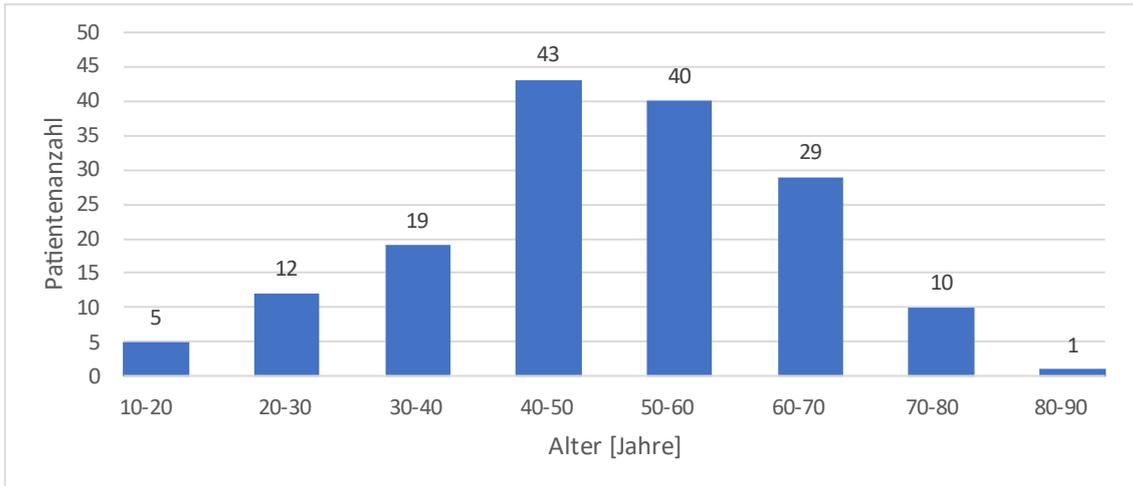


Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs

2.2 Methoden

Die für die Studie analysierten Bilddaten (Sonogramme und Szintigramme) stammen aus dem PACS (Centricity™ Universal Viewer der Firma GE HealthCare; Chicago, Vereinigte Staaten) des Departments Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Es wurden jeweils nur die letzten präoperativen Untersuchungen ausgewertet. Die bei einzelnen Patienten vorhandenen Elastographien wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen.

Die Operationsbefunde, histologischen Ergebnisse, weitere klinische und demographische Daten der Patienten wurden der im SAP ISH (Industry Health Solution) der CompuGroup Medical CEE GmbH (Wien, Österreich) archivierten digitalen Patientenakte entnommen. Hierbei wurden folgenden Daten erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Schilddrüsengröße
- Vorerkrankungen
- Ergebnis einer etwaigen Feinnadelpunktion vor der operativen Therapie
- Schilddrüsenkarzinome in der Familie
- frühere Bestrahlungen im Halsbereich

Durch die Lagebeschreibung des Knotens im OP-Bericht und histologischen Befund konnte sichergestellt werden, dass es sich im OP-Präparat tatsächlich um den sonographisch nachgewiesenen Knoten handelte.

2.2.1 Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Sonogramme waren mit zwei Ultraschallgeräten durchgeführt worden. Hierbei handelt es sich um EUB 5500/6500® und dem HI Vision Avius® (beide hergestellt von der Hitachi Medical Corporation, Tokio, Japan), die jeweils mit einem hochauflösender Linearschallkopf ausgerüstet waren. Die Sonogramme wurden in einem Frequenzbereich von 5-13 MHz durchgeführt.

Alle Untersuchungen erfolgten in Rückenlage mit leicht reklinierter Kopfstellung. Hierbei wurde die Schilddrüse in transversaler wie auch in sagittaler Ebene durchgemustert und vermessen. Die Volumenberechnung erfolgte durch die Rotationsellipsoid-Formel [36]:

Volumen (ml) = Länge (cm) x Breite (cm) x Tiefe (cm) x 0,5.

Knotige Läsionen wurden ebenfalls in 2 Ebenen dargestellt und ausgemessen.

In nahezu allen Fällen wurde ergänzend zur konventionellen Sonographie eine Doppler-Sonographie durchgeführt, seit Verfügbarkeit des HI Vision Avius® bei eindeutigen Knotenbefunden auch eine Elastographie.

Die Durchführung der sonographischen Untersuchung sowie deren Befundung erfolgte durch den behandelnden Arzt der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung. Hierbei wurde die Morphologie (Echogenität, Homogenität, Lage, Volumen) sowie, soweit verfügbar auch die Vaskularität und Elastizität der Knoten beurteilt.

2.2.2 Eigene Auswertung

2.2.2.1 Beurteilung der sonographisch dargestellten Schilddrüsenknoten anhand der TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al.

Die Ultraschallbilder wurden mit dem Bildanalyse-System Centricity Enterprise We V3.0® (GE HealthCare Information Technology GmbH & Co. KG, Lerchenbergstrasse 15, 89160 Dornstadt, Deutschland) hinsichtlich der folgenden sonomorphologischen Merkmale beurteilt und hieraus der TIRADS-Score gemäß der Klassifikation nach Kwak et al. berechnet [33]: (1) Echogenität, (2) Homogenität, (3) Randbegrenzung, (4) Kalzifizierung, (5) Form und (6) Vaskularität. Je nach Ausprägung wurden die Merkmale als malignitätsverdächtig oder nicht verdächtig eingestuft (s. Tabelle 6). Zur Berechnung des TIRADS-Scores wurde jedes malignitätsverdächtige Merkmal mit einem Punkt bewertet. Die Summe der so vergebenen Punkte ergab den Gesamt-Score.

	Malignitätsverdächtig	Nicht malignitätsverdächtig
(1)	Hypoechogenität	Hyperechogenität, Isoechogenität
(2)	Homogener Aufbau	Anteilig oder vollständig zystischer Aufbau
(3)	Unregelmäßige oder mikrolubulierte Randbegrenzung	Regelmäßige Randbegrenzung
(4)	Mikrokalzifizierungen	Makrokalzifizierungen
(5)	Taller-than-wide (TTW)	Wider-than-tall (WTT)
(6)	Zentrale Vaskularisierung	Periphere Vaskularisierung

Tabelle 6: Vergleich der Merkmalsausprägung bei malignitätsverdächtigen bzw. nicht-malignitätsverdächtigen Befunden

(1) Echogenität

Hypoechoogenität (Beispiel: Abbildung 6, 9), gilt als malignitätsverdächtig und wurde mit einem Punkt gewertet. Stellt sich ein Knoten sonographisch dunkler als das umliegende muskuläre Gewebe dar, wird dieser als stark hypoechoogen eingestuft.

Ein weiteres Beispiel für einen echoarmen Knoten ist in Abbildung 13 dargestellt.

(2) Homogenität

Homogen aufgebaute solide Schilddrüsenknoten (Beispiel: Abbildung 6) gelten als malignitätsverdächtig und wurden mit einem Punkt gewertet.

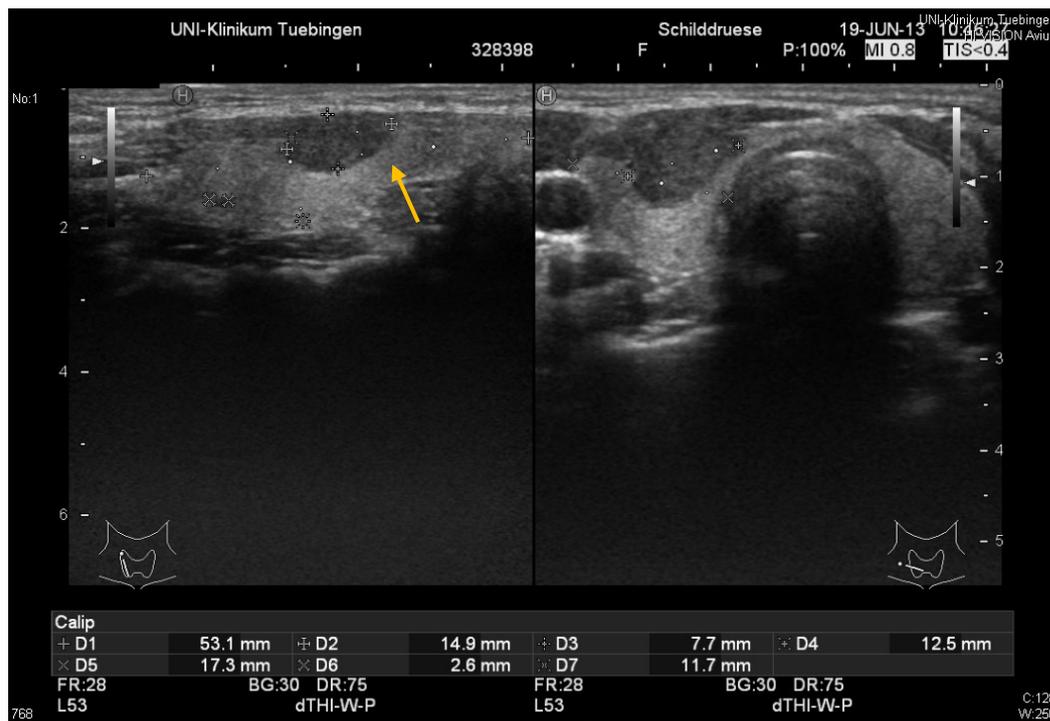


Abbildung 6: Solider, homogen aufgebauter hypoechogener Knoten im rechten Schilddrüsenlappen (gelber Pfeil)

(3) Randbegrenzung

Eine unregelmäßige, nicht kontinuierlich abgrenzbare (Beispiel: Abbildung 7) oder mikrolobulierte Randbegrenzung (Beispiel: Abbildung 9) gilt als malignitätsverdächtig und wurde mit einem Punkt bewertet.

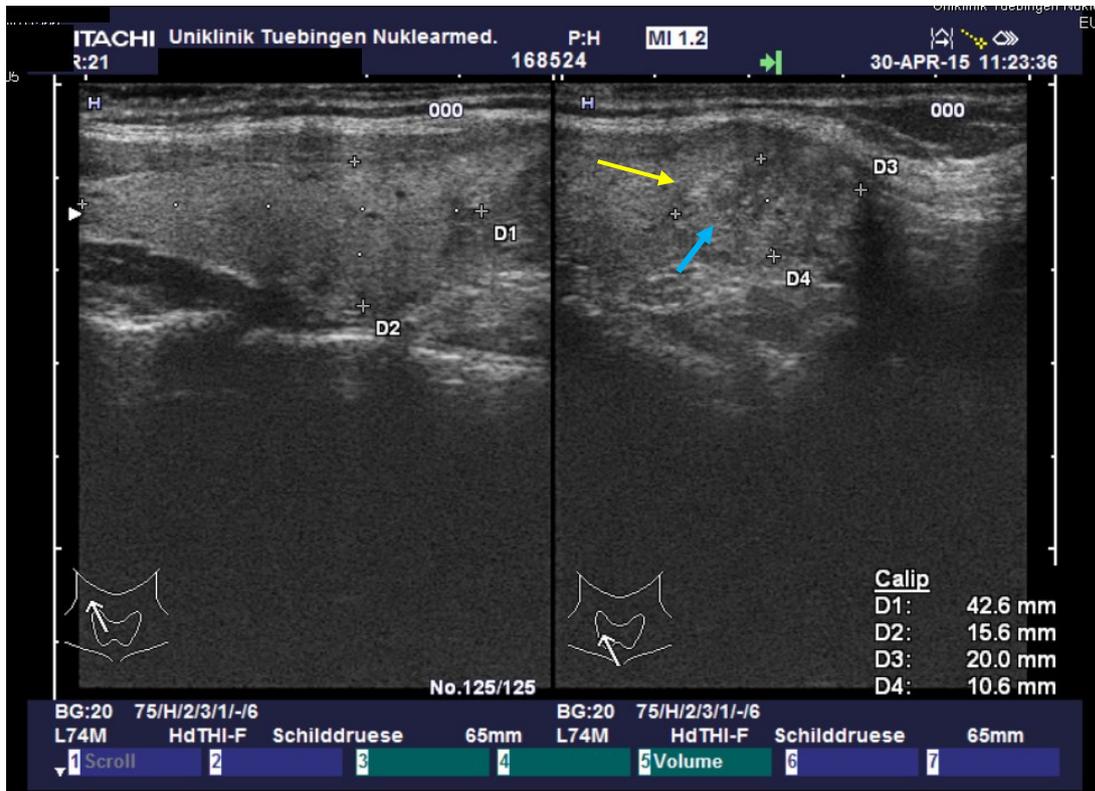


Abbildung 7: Knoten im rechten Schilddrüsenlappen (rechte Bildhälfte) mit unregelmäßiger Randbegrenzung (gelber Pfeil) und Mikrokalk (blauer Pfeil)

(4) Kalzifizierung

Eine Mikrokalzifizierung (Abbildung 8 und 9) gilt als malignitätsverdächtig und wurde mit einem Punkt bewertet.

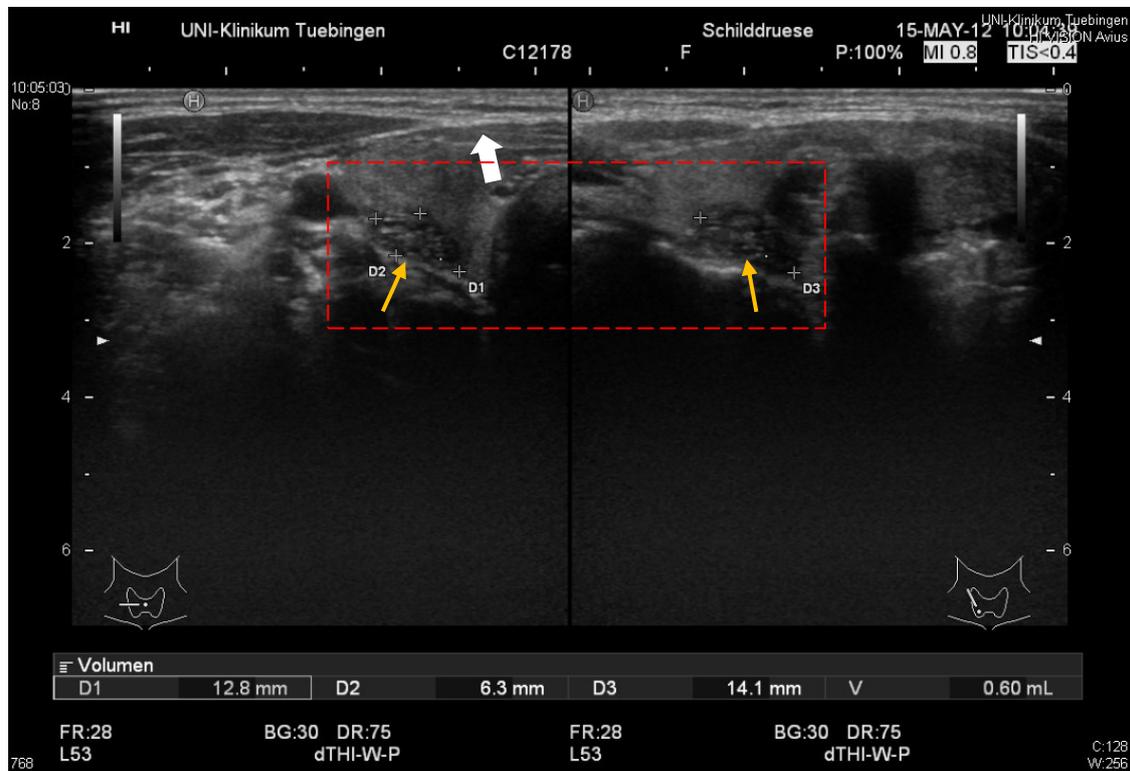


Abbildung 8: Mikrokalzifizierungen innerhalb eines echoarmen Knotens (gelber Pfeil) im rechten Schilddrüsenlappen; links: transversaler und rechts sagittaler Schnitt. Rot markierte Fläche: Vergrößerungsausschnitt in Abbildung 9

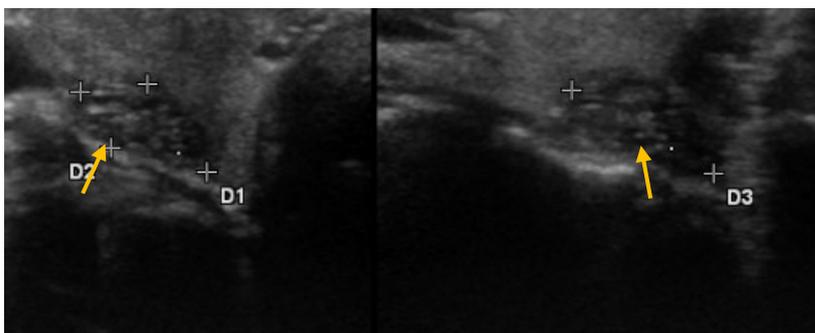


Abbildung 9: Vergrößerung des markierten Ausschnittes aus Abbildung 10, Mikrocalc (gelbe Pfeile) im echoarmen Knoten (links: Transversalschnitt, rechts: Sagittalschnitt).

Ein weiteres Beispiel stellt die Abbildung 14 dar. Hier liegt ein echoarmer Knoten mit teils zystischen Anteilen und Mikrokalk vor.

Das Vorhandensein von Makrokalk gilt als nicht malignitätsverdächtig und ist in Abbildung 10 dargestellt.

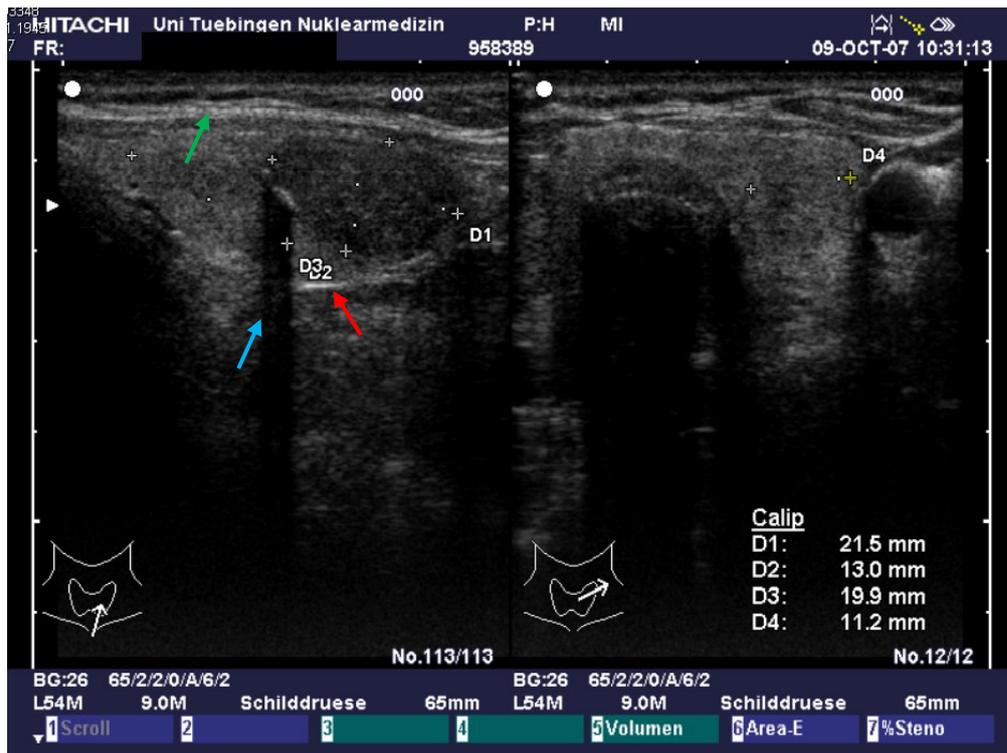


Abbildung 10: Hypoechogener Knoten im linken Schilddrüsenlappen, blauer Pfeil = Schallauslöschung durch Kalkscholle; roter Pfeil = Makrokalk im Knoten, grüner Pfeil = umliegendes Muskelgewebe

(5) Form

Knoten, die im Sagittalschnitt breiter erscheinen als im Transversalschnitt, gelten als malignitätsverdächtig und wurden mit einem Punkt gewertet (Abbildung 11).

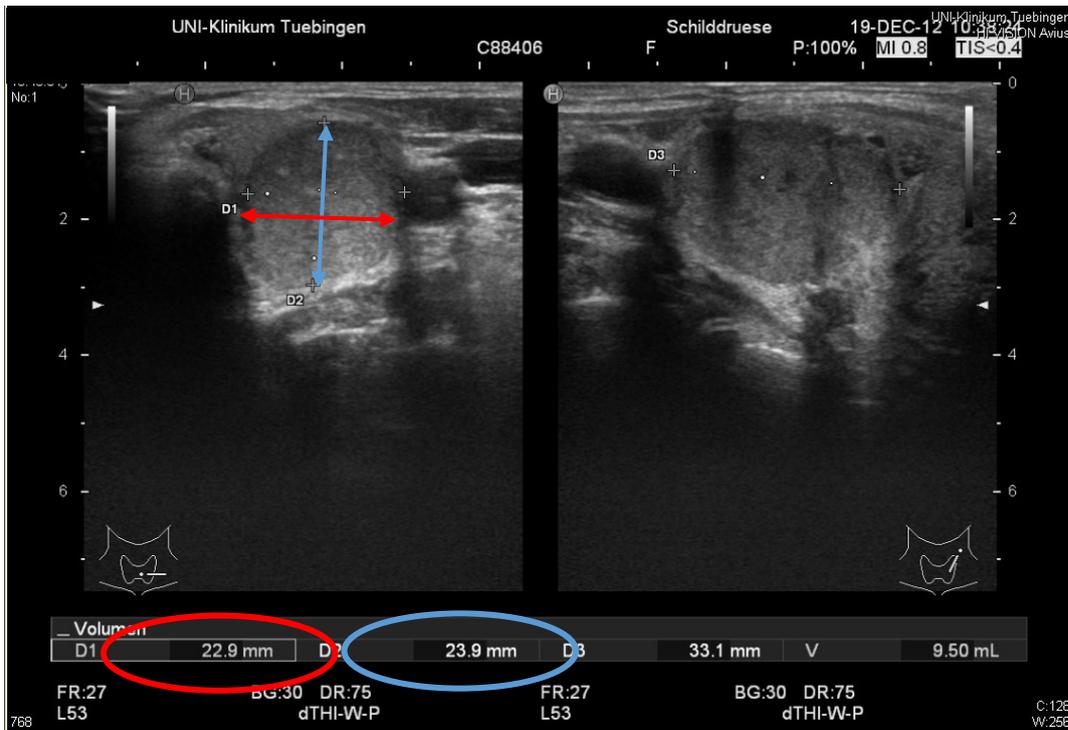


Abbildung 11: Hypoechogener Knoten im linken Schilddrüsenlappen: Der anteriorposteriore Durchmesser (blau) ist größer als der transversale Durchmesser (rot) => taller-than-wide

(6) Vaskularität

Eine zentrale Vaskularisierung wurde als malignitätsverdächtig eingestuft und mit einem Punkt bewertet (Abbildung 12). Als zentral vaskularisiert wurden alle Schilddrüsenknoten gewertet, die mindestens ein Blutgefäß im Inneren des Knotens aufwiesen. Befinden sich jedoch nur an der Knotenbegrenzung Blutgefäße spricht man von einer peripheren Vaskularisierung und stuft dies als nicht malignitätsverdächtig ein (Abbildung 13).

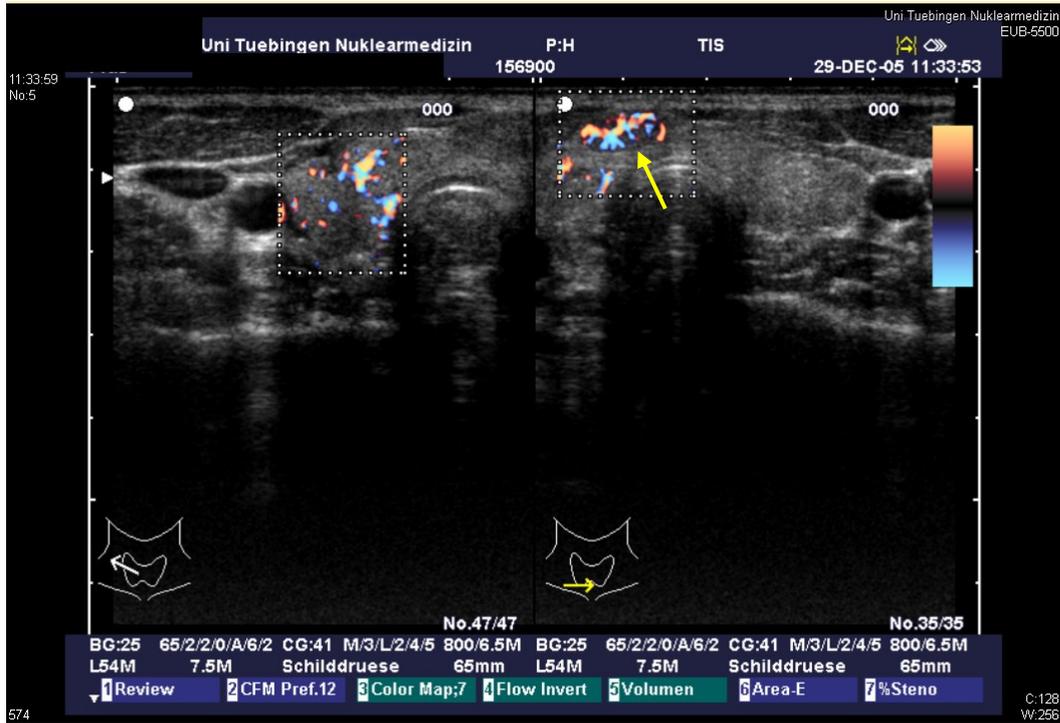


Abbildung 12: Knoten im Bereich des Schilddrüsen-Isthmus mit starker zentraler Vaskularisierung (gelber Pfeil)

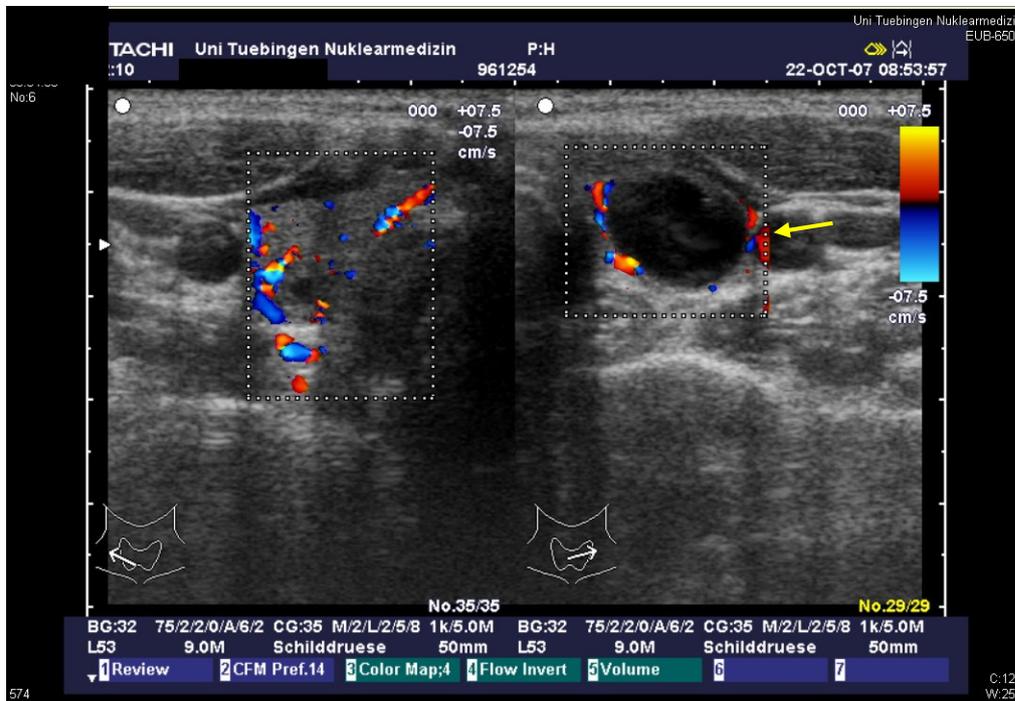


Abbildung 13: Knoten im linken Schilddrüsenlappen mit peripherer Vaskularisierung (gelber Pfeil)

Aus der Summation der Punktwerte der malignitätsverdächtigen Einzelmerkmale ergibt sich der TIRADS-Score, der in Tabelle 7 erläutert ist:

TIRADS 3	Kein malignitätsverdächtiges Merkmal
TIRADS 4a	Ein malignitätsverdächtiges Merkmal
TIRADS 4b	Zwei malignitätsverdächtige Merkmale
TIRADS 4c	Drei bis vier malignitätsverdächtige Merkmale
TIRADS 5	Fünf malignitätsverdächtige Merkmale

Tabelle 7: Einteilung der TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. anhand der Anzahl malignitätsverdächtiger sonomorphologischer Merkmale [22]

2.2.2.2 Beurteilung der sonographisch dargestellten Schilddrüsenknoten anhand der TIRADS-Klassifikation nach dem ACR- und EU-TIRADS

Anhand der in Kapitel 2.2.2.1 beschriebenen malignitätsverdächtigen sonomorphologischen Merkmale konnten die Knoten ebenfalls nach dem ACR- und EU-TIRADS eingeteilt und bewertet werden.

Wie in den Kapiteln 1.3.2 und 1.3.3 wurde die malignitätsverdächtigen Merkmale mit Punkten (0-3) bewertet und so zu einem Score summiert (Tabelle 8 und 9).

EU-TIRADS	Sonomorphologische Merkmale
1	Kein Schilddrüsenknoten
2	Echolose Struktur (z.B. Zyste)
3	Isoechogener oder hyperechogener Knoten, keine weiteren suspekten Merkmale
4	Gering hypoechogener Knoten, keine weiteren, suspekten Merkmale
5	Mindestens ein malignitätsverdächtiges Merkmal

Tabelle 8: Einteilung der Schilddrüsenknoten anhand der sonomorphologischer Merkmale gemäß EU-TIRADS

ACR-TIRADS	Sonomorphologische Merkmale
TR 1	0 Punkte, benigne
TR 2	2 Punkte, nicht suspekt
TR 3	3 Punkte, leicht suspekt
TR 4	4 – 6 Punkte, mäßig suspekt
TR 5	7 oder mehr Punkte, hoch suspekt

Tabelle 9: Einteilung der Schilddrüsenknoten anhand der Summe der Punktwerte der jeweiligen malignitätsverdächtigen sonomorphologischen Merkmale gemäß ACR-TIRADS (siehe Tabelle 3)

2.2.2.3 Beurteilung der Elastogramme

Lagen für den Schilddrüsenknoten Elastogramme vor (80 der 418 ausgewerteten Schilddrüsenknoten), wurden diese auf ihren Härtegrad untersucht. Knoten mit einer im Vergleich zur Umgebung erhöhten Härte wurden als malignitätsverdächtig eingestuft (Beispiel: Abbildung 14).

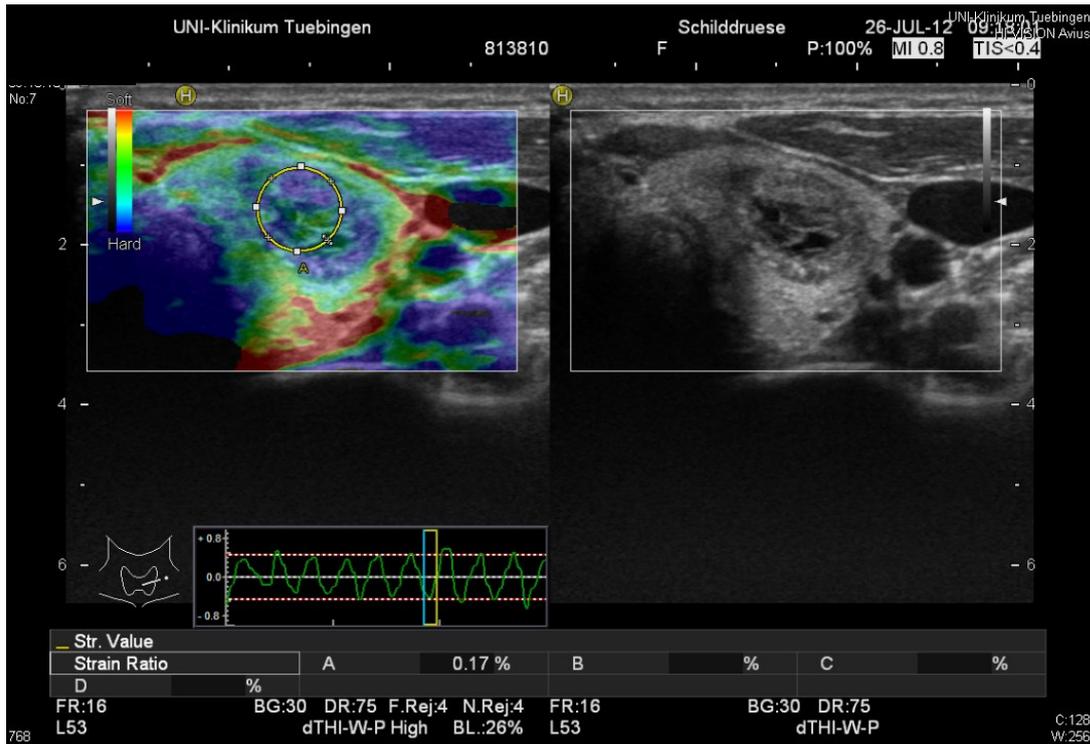


Abbildung 14: Elastographisch harter Knoten (blaues Areal, gelber Kreis) im linken Schilddrüsenlappen. Sonographisch echoarm, teils zystisch mit Mikrokalk.

2.2.3 Die Schilddrüsenszintigraphie

Die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Szintigramme wurden in der Abteilung für Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung mit einer Nucline® TH-22 (Mediso, Budapest, Ungarn) oder einer Basicam® Einkopf-Gammakamera (Siemens, München, Deutschland) erstellt. Den Patienten wurden hierzu jeweils 70 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat intravenös injiziert und nach 10-20 Minuten ein planares Szintigramm der Halsregion aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte visuell, zusätzlich wurde für jeden Patienten auch der ^{99m}Tc -Uptake der Schilddrüse (TcTU) bestimmt.

2.2.3.1 Eigene Auswertung

Die Szintigramme wurden bezüglich der Speicherung der in dieser Studie ausgewerteten Knoten beurteilt und in die Kategorien „kalt“ (Minderspeicherung), „normal“ (Speicherung von der übrigen Schilddrüse nicht unterscheidbar) oder „heiß“ (Mehrspeicherung) eingeteilt. Ein szintigraphisch kalter Knoten (Beispiel Abbildung 15) gilt als malignitätsverdächtig. Von den 418 sonographisch nachgewiesenen Knoten waren 329 auch szintigraphisch untersucht worden.

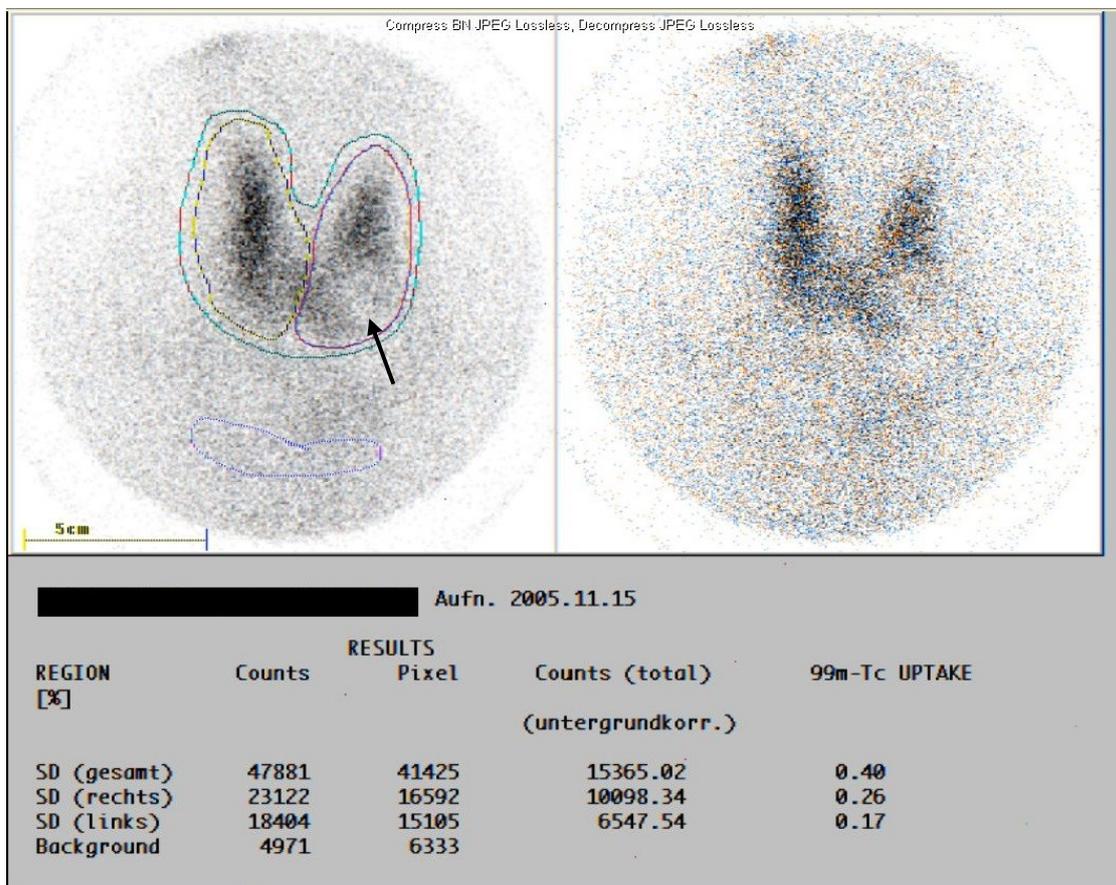


Abbildung 15: Kalter Knoten am unteren Pol des linken Schilddrüsenlappens (schwarzer Pfeil)

2.2.4 Feinnadelpunktion der Schilddrüsenknoten (FNP)

Bei 25 der insgesamt 418 Schilddrüsenknoten wurde eine sonographisch geführte Feinnadelpunktion durchgeführt. Hierbei wird der suspekter Schilddrüsenknoten punktiert und das Punktat anschließend zytologisch untersucht.

2.2.5 Intraoperativer Befund und Histologie

Der intraoperative Befund wurde den vorliegenden Operationsberichten entnommen. Der histologische Befund wurde im Institut für Pathologie und Neuropathologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen erhoben. In die Auswertung einbezogen wurden Knotenlage, Histologie und ggfs. Vorhandensein und Größe befallener Lymphknoten.

2.2.6 Intra- und interobserver Variabilität

Anhand eines Teilkollektivs (100 Knoten) wurde die Intra- und Interobserver Variabilität der durchgeführten Knotenauswertung geprüft. Das Teilkollektiv wurde hierzu zunächst vom gleichen Untersucher erneut auf die sonomorphologischen Merkmale untersucht und ausgewertet.

Die Interobserver Variabilität wurde geprüft, indem das Teilkollektiv von einem externen Untersucher aus dem Fachgebiet der HNO anhand der in dieser Studie angewandten und definierten sonomorphologischen Merkmale bewertet wurde. Anschließend wurden die Knotenauswertungen des externen Untersuchers mit den eigenen Auswertungen verglichen.

2.2.7 *Statistische Methoden*

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Albuquerque, USA) und dem Programm SPSS Statistics® (IBM, Armonk, USA). Hierbei wurde das Malignitätsrisiko der einzelnen TIRADS Klassen ermittelt und vergleichend dargestellt. Zur Überprüfung, welche Merkmalskombination die sicherste Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten zulässt, wurden die sonomorphologischen Merkmale gezielt neu kombiniert und anhand der so entstandenen Scores ein neues Malignitätsrisiko ermittelt, durch das ein Vergleich mit dem Score nach Kwak et al. möglich wurde. Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Scores (K-TIRADS, ACR-TIRADS, EU-TIRADS) für das Vorliegen von Malignität wurden anhand der absoluten Fallzahlen berechnet. Zusätzlich wurde auch das Malignitätsrisiko von szintigraphisch kalten und szintigraphisch indifferenten Knoten verglichen. Die Sensitivität und Spezifität des Merkmals „kalt“ wurde berechnet. Für die Merkmale „warm“ und „indifferent“ wurde jeweils der negative prädiktiven Wert für Malignität berechnet. Die Szintigraphie und Elastographie wurden im Rahmen dieser Studie als Zusatzverfahren überprüft. Dies erfolgte durch den Ersatz des Merkmals „taller-than-wide“ durch ein anderes Merkmal (elastographisch hart bzw. szintigraphisch kalt). Die daraus resultierende Einteilung der Knoten in die TIRADS-Klassen wurde mit der ursprünglich ermittelten Einteilung verglichen. Nachgewiesene Unterschiede bei den einzelnen Ergebnissen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 49 männlichen und 110 weiblichen Patienten zusammen, deren Schilddrüse im Zeitraum vom 30.10.2003 bis zum 10.02.2016 in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung der Eberhard-Karls-Universität Tübingen sonographisch untersucht und anschließend in der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie operativ therapiert wurde. Hierbei wurde bei 82,5% eine Thyreoidektomie und bei 17,5% eine Hemithyreoidektomie durchgeführt. Der Zeitabstand zur sonographischen Untersuchung betrug nicht länger als vier Wochen.

Bei allen Patienten beruhte die Indikation zur operativen Therapie auf einem malignitätssuspekten sonographischen Befund. Bei einzelnen Patienten wurde die Indikation zur operativen Therapie durch weitere klinische Befunde bestärkt: bei 3 Patienten durch einen malignen Befund der FNP, bei 16 Patienten durch eine zusätzliche latente Hyperthyreose und bei 7 Patienten war eine familiäre Disposition für Neoplasien der Schilddrüse vorhanden.

3.2 Differenzierung der benignen und malignen Schilddrüsenknoten

Es wurden bei 159 Patienten 418 Knoten sonographisch und histologisch untersucht. Von den 418 Knoten erwiesen sich 337 (80,6%) histologisch als benigne und 81 (19,4%) als maligne.

Bei 86,4% der malignen Befunde lag ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) vor. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome fanden sich in 11,1% der Fälle und differenzierte verhornte Plattenepithelkarzinome in 2,5%.

Bei 43,2% der malignen Befunde lag ein T1-Tumor vor. Der Anteil der T2-Tumore lag bei 25,9%, der Anteil der T3-Tumore bei 28,4%. Und bei 2,5% lag ein T4-Tumor vor.

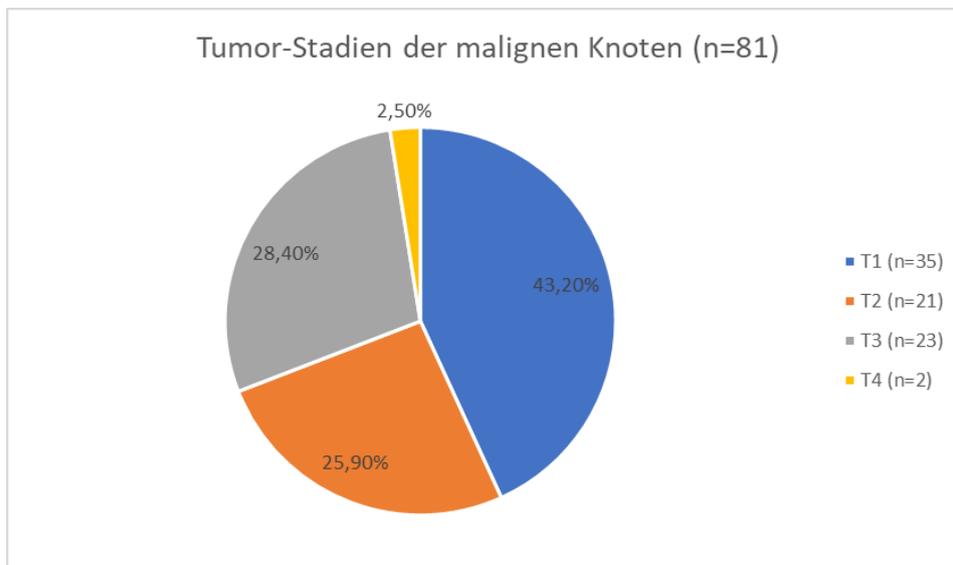


Abbildung 16: Tumor-Stadien der malignen Knoten (n=81) in Prozent

Lymphknotenmetastasen fanden sich bei 3% der Patienten, während bei 78% keine Metastasen nachgewiesen werden konnten. Bei 19% der Patienten waren im Op-Präparat keine Lymphknoten enthalten.

Die überwiegende Mehrzahl der benignen Knoten (80,4%) wurde histologisch als Struma nodosa klassifiziert. Ein follikuläres Adenom fand sich bei 13,4 %, eine lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto Thyreoiditis) bei 5,6%, ein pseudozystischer Strumaknoten in 0,6% der Fälle.

Bei 3,3% (n=11) der benignen Knoten wurde im Op-Präparat überraschend zusätzlich ein papilläres Mikrokarzinom festgestellt. Diese wurden aufgrund der Ausschlusskriterien im Rahmen dieser Studie nicht mit einbezogen und folglich nicht weiter analysiert und flossen somit nicht mit in die Bewertung ein.

3.3 Sonographische Merkmale der malignen und benignen Knoten

3.3.1 Maligne Knoten

3.3.1.1 Verteilung der somomorphologischen Merkmale

Von insgesamt 81 histologisch bestätigten malignen Knoten wiesen 67 (82,72%) eine Hypoechogenität und 57 (70,37%) eine solide Struktur auf. Zudem war eine unregelmäßige Randbegrenzung in 56 (69,1%) der Fälle auffindbar. Bei etwa der Hälfte (49,38%) der malignen Knoten konnte eine zentrale Vaskularisierung festgestellt werden. Mikrokalzifizierungen konnten bei 19 Knoten (23,46%) nachgewiesen werden, die taller-than-wide-Form lag bei 2 Knoten (2,47%) vor (siehe Abbildung 17).

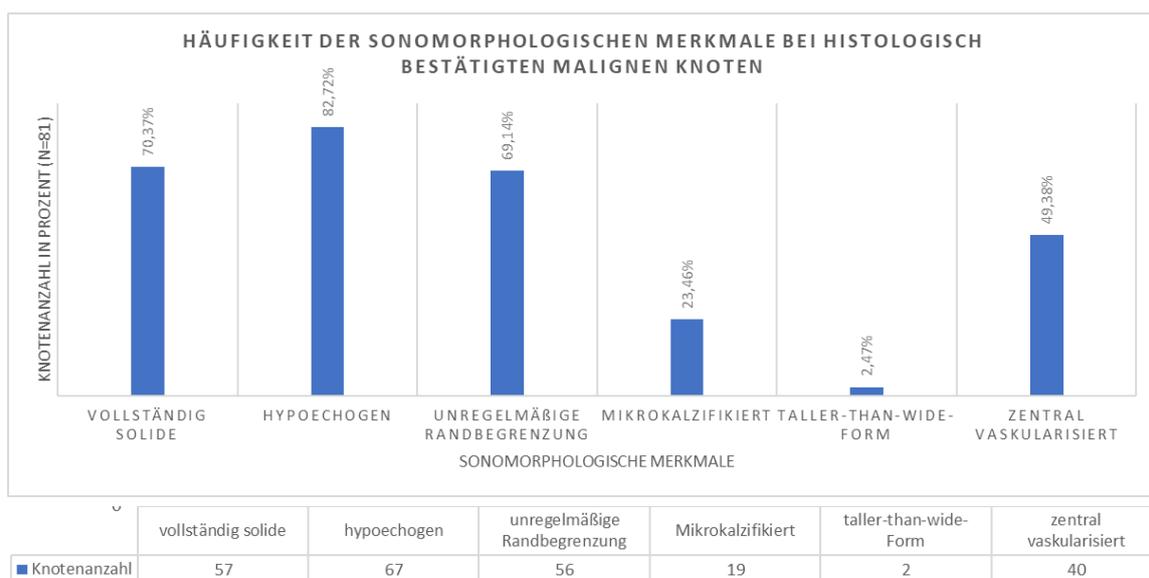


Abbildung 17: Verteilung der somomorphologischen Merkmale bei malignen Knoten

3.3.2 Benigne Knoten

3.3.2.1 Verteilung der sonomorphologischen Merkmale

Das Vorliegen einer Hypoechogenität und einer soliden Struktur stellte auch bei den benignen Knotenbefunden das häufigste sonomorphologische Merkmal dar. 240 (71,22%) Knoten von insgesamt 337 histologisch bestätigten benignen Knoten wiesen eine Hypoechogenität auf. Eine vollständig solide Struktur lag bei 235 (69,73%) Knoten vor. Mit 61,13% war die unregelmäßige Randbegrenzung das dritthäufigste Merkmal. Eine zentrale Vaskularisierung konnte bei 155 Knoten (45,99%) diagnostiziert werden. 71 (21,07%) benigne Knoten wiesen eine Mikrokalzifizierung auf, 8 (2,37%) zeigten eine taller-than-wide-Form (Abbildung 18).

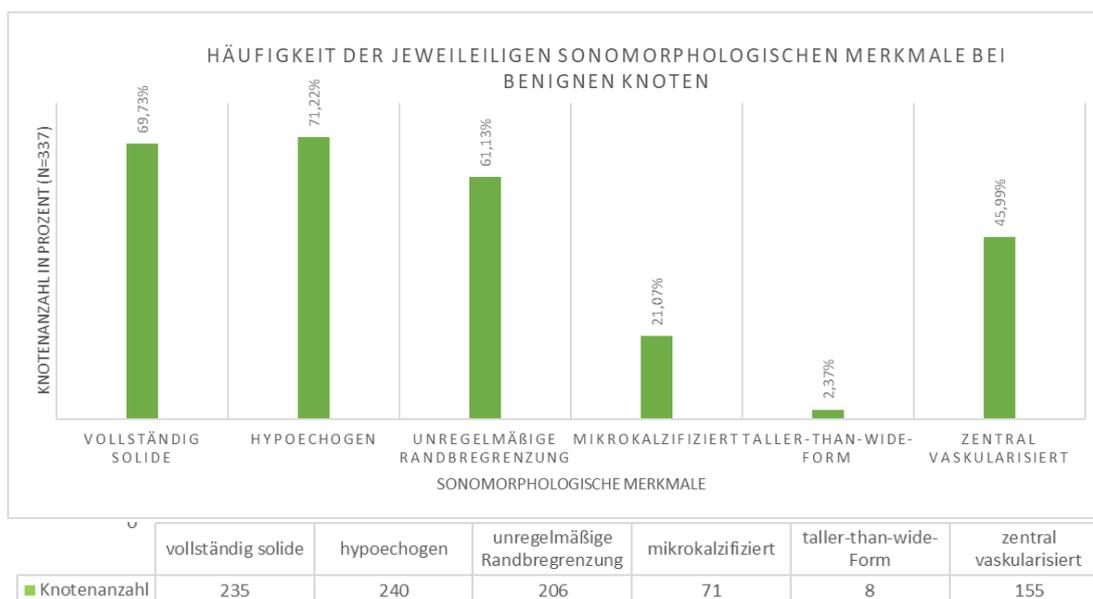


Abbildung 18: Verteilung der sonomorphologischen Merkmale bei benignen Knoten

3.3.3 Vergleich der sonomorphologischen Merkmale der malignen und benignen Knoten

In der vergleichenden Darstellung, wie in Abbildung 19 sichtbar, stellt die Hypoechogenität sowohl bei den malignen als auch benignen Knoten das häufigste sonomorphologische Merkmal dar. Das zweit- und dritthäufigste Merkmal war bei beiden histologischen Befunden die vollständig solide Struktur und die unregelmäßige Randbegrenzung. Eine ähnliche Häufigkeit war ebenfalls bei dem Auftreten von Mikrokalzifizierungen, einer zentralen Vaskularisierung und einer taller-than-wide-Form zu erkennen. Folglich zeigten sich im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung der betrachteten sonomorphologischen Merkmale keine differentialdiagnostisch verwertbaren Unterschiede zwischen malignen und benignen Knoten. Für die Hypoechogenität ergibt sich jedoch ein häufigeres Auftreten bei Malignität, welches auch als statistisch signifikant beschrieben werden kann ($p=0,0035$).

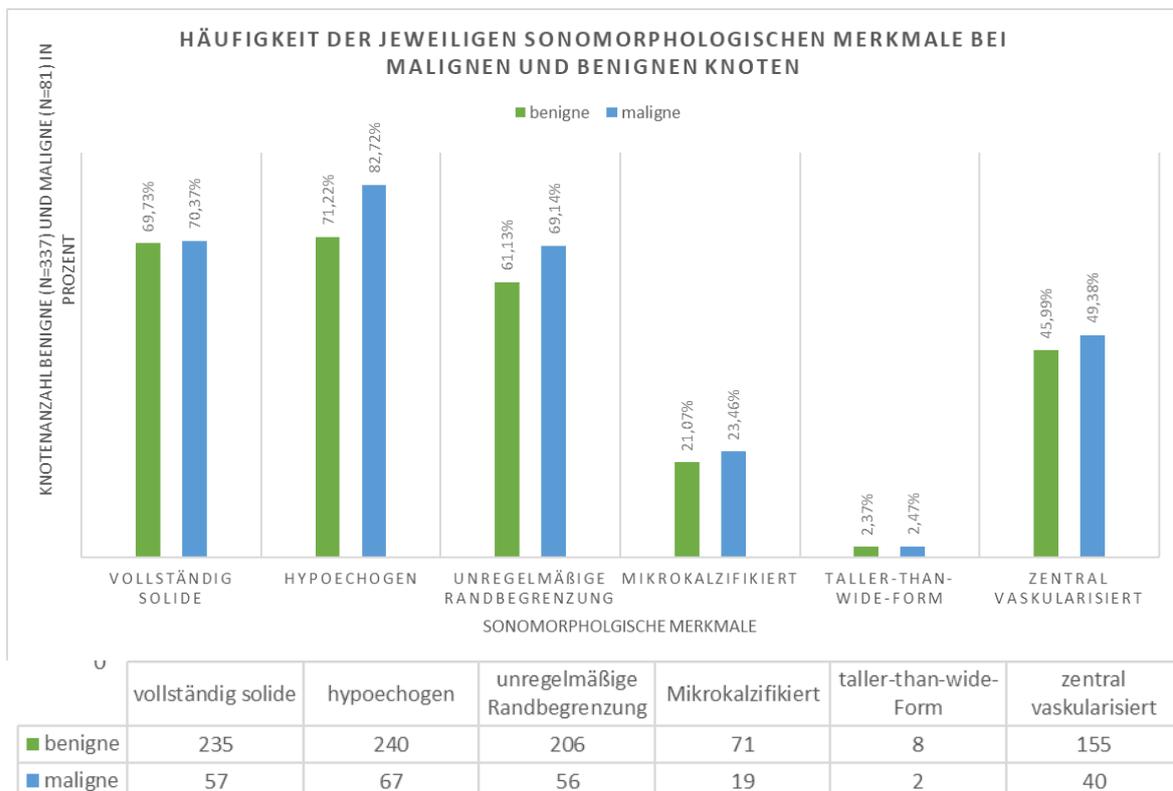


Abbildung 19: Vergleichende Darstellung der Häufigkeit der sonomorphologischen Merkmale bei malignen und benignen Knoten

Der Intraobserver Vergleich wurde bei einem Teilkollektiv von 100 Knoten statistisch untersucht. Wie in Abbildung 20 dargestellt, wurde die unregelmäßige Randbegrenzung im Rahmen der zweiten, vom gleichen Untersucher durchgeführten Befundung in neun Fällen anders bewertet. Hieraus ergibt sich ein Übereinstimmungskoeffizient von 87,1% und ein Cohen-Kappa Wert von 0,80. Die Hypoechogenität wurde in zwei Fällen anders gewertet, woraus sich ein Übereinstimmungskoeffizient von 97,4% und ein Cohen-Kappa von 0,947 ergibt.

Es ergaben sich bei der Intraobserver-Bewertung der Knoten hinsichtlich einer zentralen Vaskularisierung, Mikrokalzifizierung sowie der Form und inneren Struktur der Knoten keine Unterschiede und damit eine 100% Übereinstimmung.

Der Intraobserver-Vergleich zeigt somit eine sehr hohe Übereinstimmung und belegt, dass die Knotenbeurteilung stabil und mit hoher Reproduzierbarkeit erfolgt war.

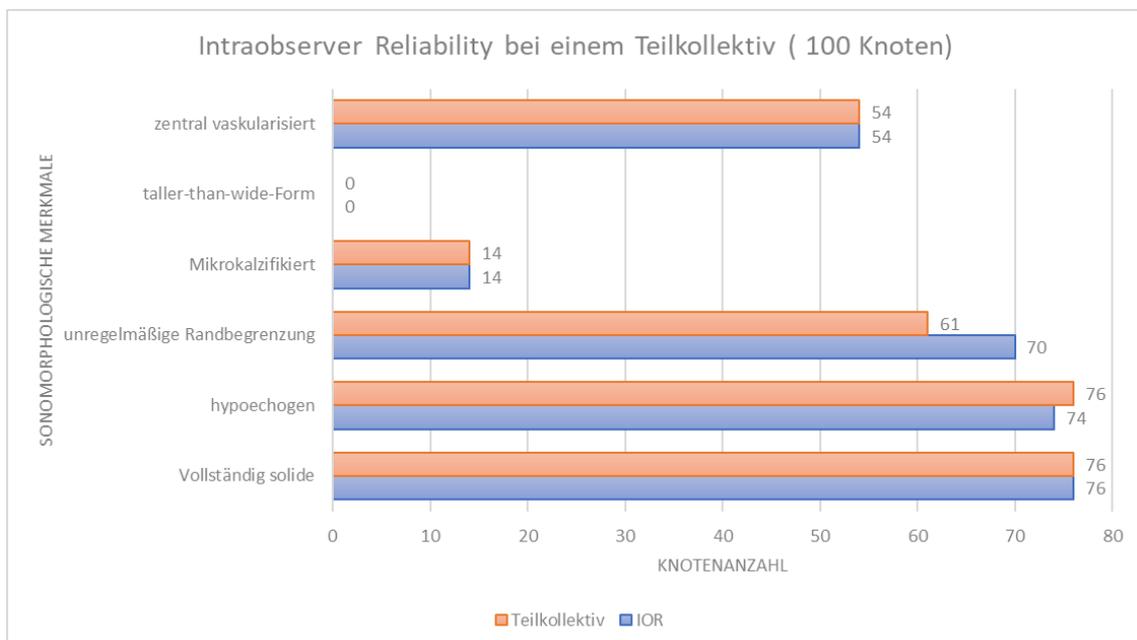


Abbildung 20: Intraobserver-Variabilität bei einem Teilkollektiv von 100 Knoten

3.3.5 Interobserver-Vergleich bei der Knotenbeurteilung

Um die Abhängigkeit der Auswertung von der Person des Untersuchers zu prüfen, wurde ein Interobserver-Vergleich durchgeführt. Hierbei wurde ersichtlich, dass auch die Interobserver-Variabilität sehr niedrig war. Diskrepanzen ergaben sich lediglich im Hinblick auf die Beurteilung der Randbegrenzung und inneren Struktur der Knoten.

Wie in Abbildung 21 dargestellt, wurde die unregelmäßige Randbegrenzung in 12 Fällen unterschiedlich bewertet, hieraus ergibt sich ein Übereinstimmungskoeffizient von 83,6% und ein Cohen-Kappa Wert von 0,733. Die Hypoechogenität wurde in drei Fällen abweichend bewertet, woraus sich ein Übereinstimmungskoeffizient von 96,1% und ein Cohen-Kappa von 0,921 ergibt.

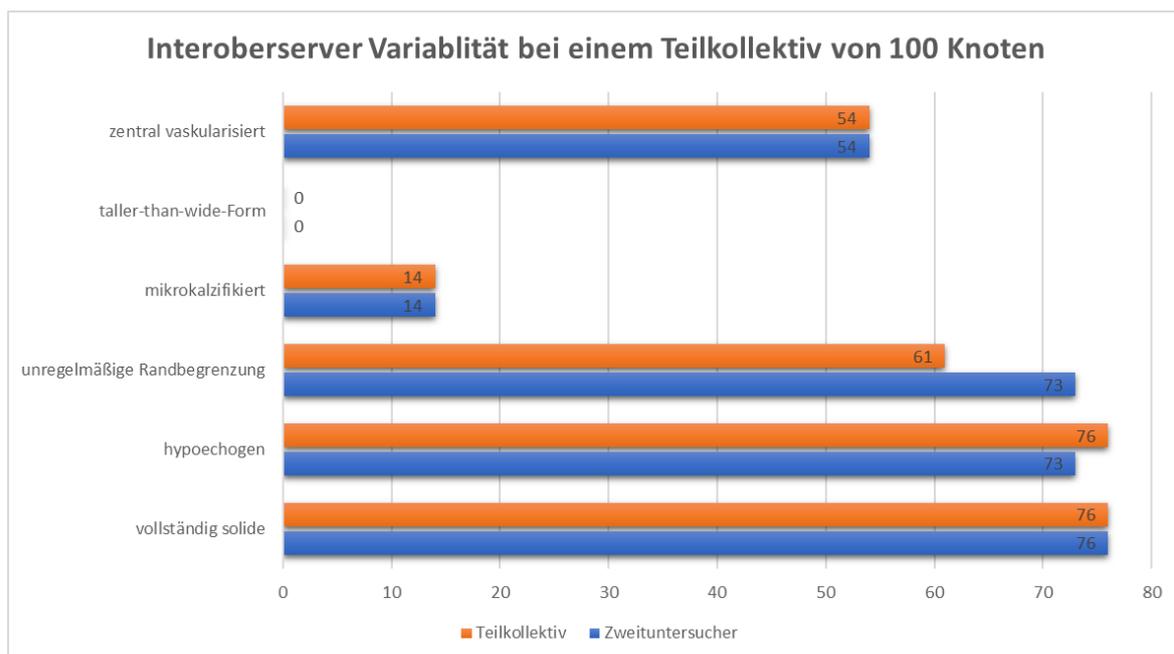


Abbildung 21: Interobserver-Vergleich bei einem Teilkollektiv von 100 Knoten;

3.4 Vergleich der Ergebnisse in Abhängigkeit vom eingesetzten Ultraschallgerät

3.4.1 Sonomorphologische Knotenbefunde bei Untersuchungen mit Hitachi EUB 5500/6500® bzw. Hitachi HI Vision Avius®

Von den insgesamt 418 Schilddrüsenknoten wurden 253 mit dem Ultraschallgerät Hitachi EUB 5500/6500® (EUB) und 161 mit dem Hitachi HI Vision Avius® (Avius) untersucht.

Um den möglichen Einfluss des verwendeten Ultraschallgeräts (US-Geräts) auf die Knotenbeurteilung zu prüfen, wurde die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen sonomorphologischen Merkmale ermittelt (Abbildung 22 + 23).

Es wurden 41 maligne Knoten mit dem US-Gerät Hitachi EUB 5500/6500® und 38 maligne Knoten mit dem Hitachi HI Vision Avius® untersucht. Wie in Abbildung 22 ersichtlich, ergaben sich Unterschiede in der Häufigkeit der Hypoechogenität, soliden Struktur, Form und Vaskularisierung. 84,2% der Knoten wurden durch das HI Vision Avius® als hypoechogen dargestellt, während es mit dem EUB 5500/6500® 80,5% waren. Eine solide Struktur der Knoten ist mit 71,1% mit dem HI Vision Avius® häufiger nachgewiesen worden als mit dem EUB 5500/6500®. Die taller-than-wide-Form konnte durch das HI Vision Avius® in 2,6% der Fälle diagnostiziert werden, bei er Untersuchung mit EUB 5500/6500® in keinem der Fälle (0%). Bei der Duplexuntersuchung ergab sich für die beiden Geräte ebenfalls eine unterschiedliche Häufigkeit für den Nachweis einer zentralen Vaskularisierung (EUB 5500/6500® 44,0%, HI Vision Avius® 52,6%). Eine Kalzifizierung (EUB 5500/6500® 19,5%, HI Vision Avius® 26,3%) bzw. unregelmäßige Randbegrenzung (EUB 5500/6500® 68,3%, HI Vision Avius® 73,7%) wurde ebenfalls mit dem HI Vision Avius® häufiger dargestellt (siehe Abbildung 22).

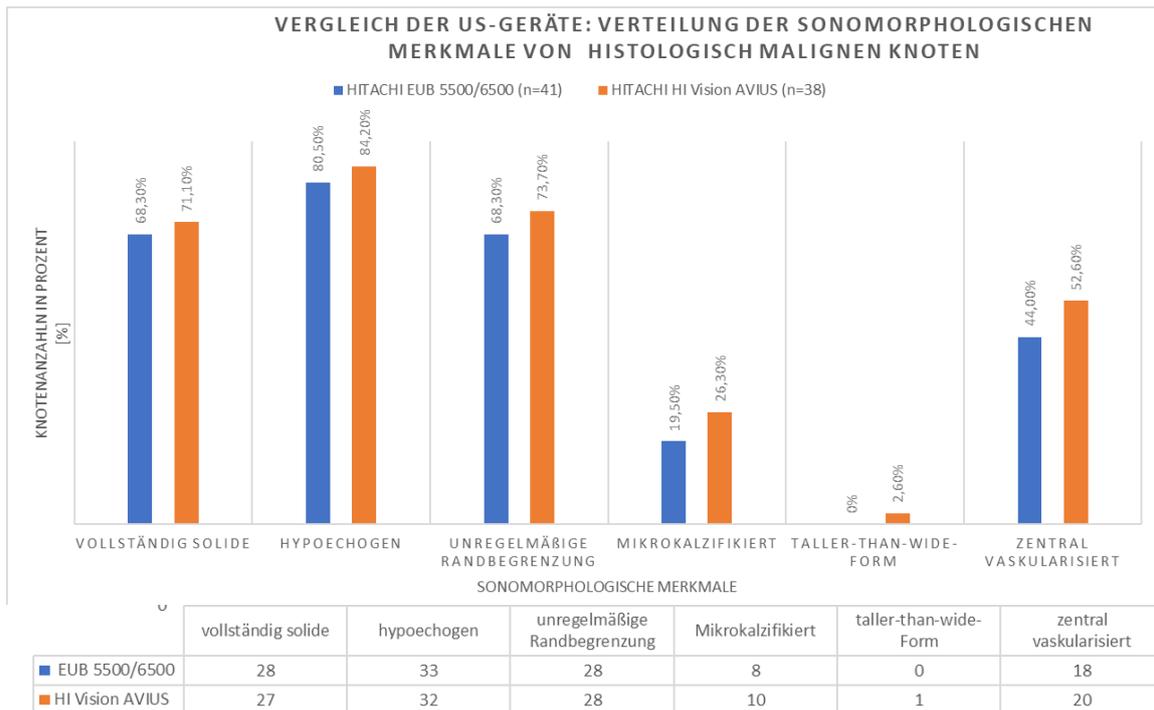


Abbildung 22: Vergleich der Befunde der eingesetzten US-Geräte bei malignen Knoten

Bei den benignen Knoten lieferte HI Vision Avius® im Vergleich zu EUB 5500/6500® häufiger den Nachweis einer soliden Struktur (81,3%), Mikrokalzifizierung (23,5%) und einer ovalen Form (4,8%). Eine unregelmäßige Randbegrenzung sowie eine zentrale Vaskularisierung wurden mit EUB 5500/6500® häufiger nachgewiesen (siehe Abbildung 23).

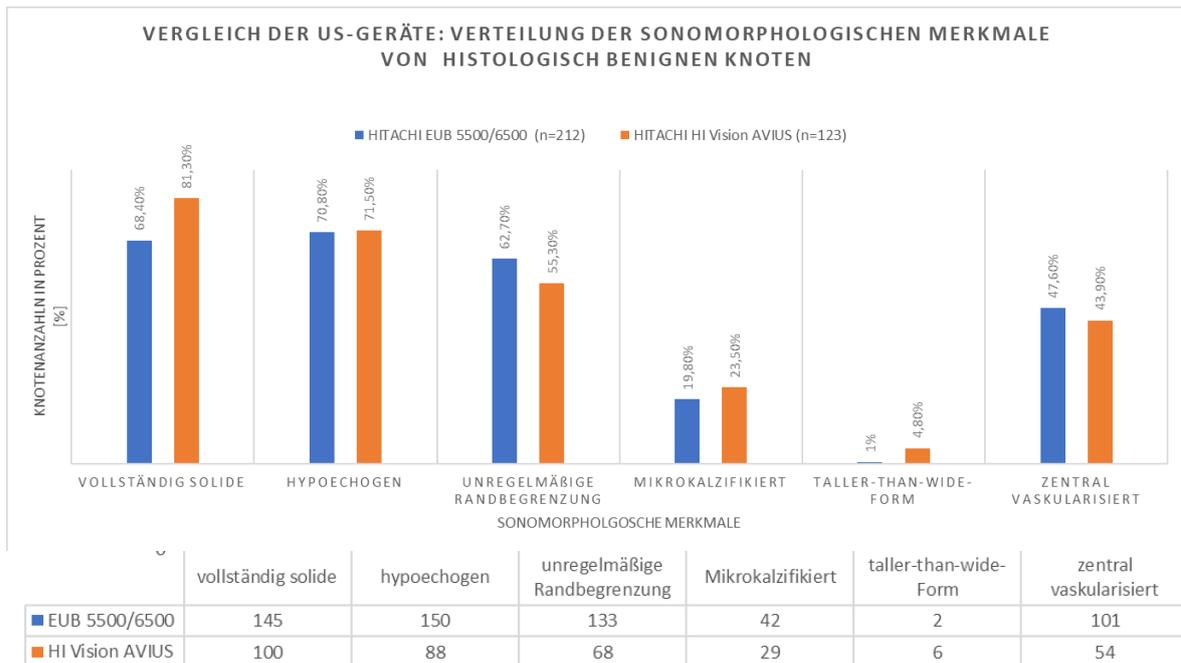


Abbildung 23: Vergleich der Befunde der eingesetzten US-Geräte bei benignen Knoten

Ein direkter Vergleich beider US-Geräten ist nicht möglich, da es sich nicht um die gleichen Patientenkollektive handelt. Es kann jedoch die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis des jeweiligen Merkmals verglichen werden. Hierbei zeigt sich, dass in 10 von 12 verglichenen Merkmalskonstellationen die Nachweiswahrscheinlichkeit für Avius® höher war.

Die Annahme, dass das US-Gerät Avius® empfindlicher im Hinblick auf die Nachweiswahrscheinlichkeit suspekter Merkmale ist, wurde auf statistische Signifikanz geprüft. Mit einem Wert von $p=0,276$ ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nachweiswahrscheinlichkeit suspekter Merkmale bei malignen Knoten und der Art des US-Gerätes.

Auch bei benignen Knoten ($p=0,461$) und bei dem Gesamtkollektiv (benigne + maligne, $p=0,204$) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nachweiswahrscheinlichkeit suspekter Merkmale und der Art des US-Gerätes nachgewiesen werden.

3.4.2 TIRADS-Klassifizierung der Schilddrüsenknoten bei Untersuchungen mit dem EUB 5500/6500® und dem HI Vision Avius®

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der TIRADS-Stadien zwischen US-Geräten, ist feststellbar, dass das Avius® tendenziell höhere Stadien vorweist (siehe Abbildung 26). Wie aber bereits beschrieben, liegt keine statistische Signifikanz vor.

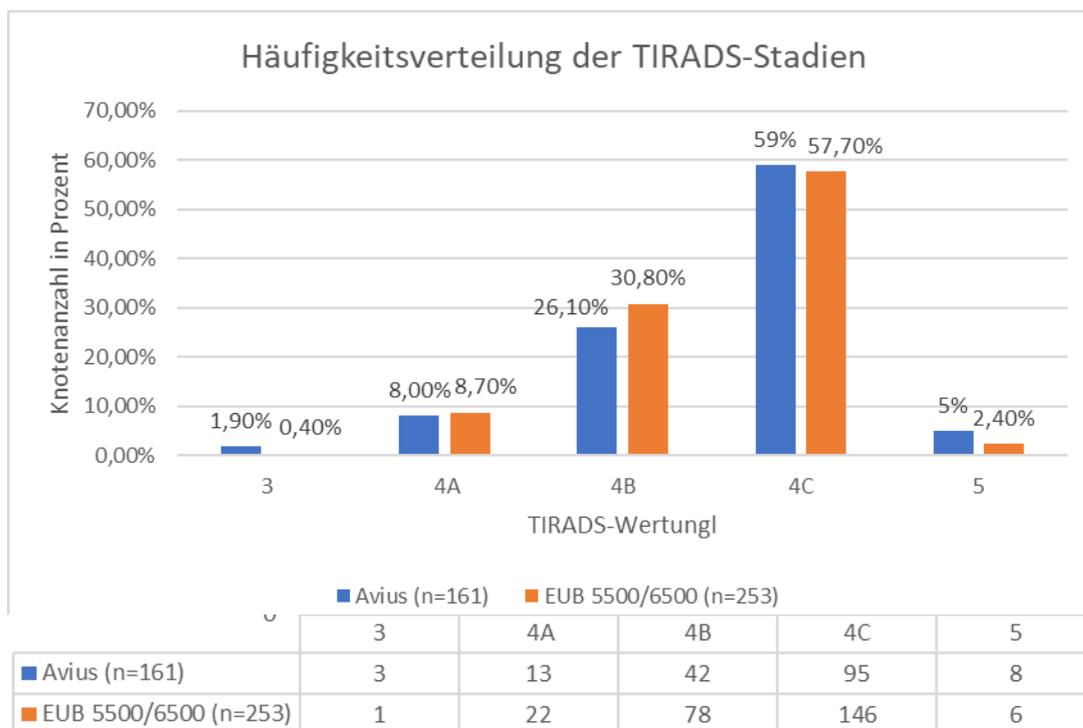


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der TIRADS-Stadien der US-Geräte Avius® und EUB5500/6500®

Für die eingesetzten US-Geräte wurde das Malignitätsrisiko der jeweiligen TIRADS-Klasse mit den Daten von Kwak et al. [33] verglichen (siehe Abbildung 25). Es zeigten sich erhebliche Abweichungen mit einem höheren Malignitätsrisiko in den TIRADS-Klassen 4A und 4B und einem niedrigeren Malignitätsrisiko in den TIRADS-Klassen 4C und 5 für beide Gerätetypen.

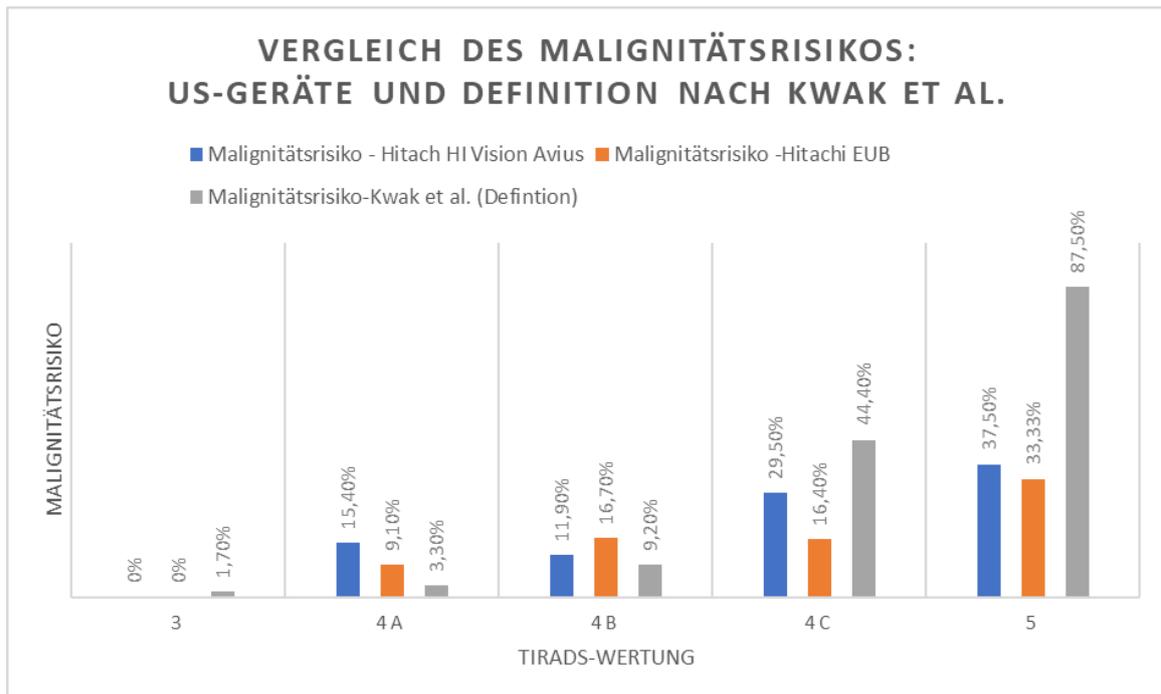


Abbildung 25: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen 3-5: Vergleich der Ergebnisse der Geräte Hitachi HI Vision Avius® und Hitachi EUB 5500/6500® mit den Daten von Kwak et al.

3.5 Ergebnisse der Duplex-Sonographie und Elastographie

3.5.1 Ergebnisse bei malignen Schilddrüsenknoten

Die Duplexsonographie wurde bei 57 histologisch malignen Schilddrüsenknoten durchgeführt. Eine zentrale Vaskularisierung zeigte sich bei 70,2%, die restlichen 29,8% wiesen eine periphere Vaskularisierung auf.

20 histologisch maligne Schilddrüsenknoten wurden elastographisch untersucht. Bei 80% konnte eine erhöhte Härte festgestellt werden, 20% waren elastographisch weich.

3.5.2 Duplexsonographie und Elastographie der histologisch bestätigten benignen Schilddrüsenknoten

Die Duplexsonographie wurde bei 226 histologisch bestätigten benignen Schilddrüsenknoten durchgeführt. Bei der Auswertung waren 68,6% zentral und 31,4% peripher vaskularisiert. Elastographisch wurden 60 histologisch benigne Knoten untersucht, davon waren 53,3% als harte und 46,7% als weiche Areale diagnostizierbar.

3.5.3 Duplexsonographie und Elastographie: Vergleich der benignen und malignen Schilddrüsenknoten

Die zentrale Vaskularisierung zeigte bei den malignen Knoten mit 70,20% und bei den benignen Knoten mit 68,60% eine ähnliche Häufigkeit trotz unterschiedlichem histologischem Befund. Die periphere Vaskularisierung zeigte ebenfalls zwischen den beiden histologischen Gruppen keine große Diskrepanz (29,80% bei den malignen Knoten vs. 31,40% bei den benignen Knoten).

Bei der Elastographie der malignen Knoten war das Auftreten von verhärteten Arealen mit 80% deutlich häufiger als bei den benignen Knoten (53,30%). Hier liegt ein statistischer signifikanter Unterschied vor ($p=0,035$).

Histologisch maligne Knoten waren im Rahmen dieser Studie auch nur in 20% der Fälle elastographisch als weich zu werten, während die benignen Knoten in 46,70% der Fälle elastographisch weich erschienen.

3.6 Schilddrüsenszintigraphie

3.6.1 *Befunde bei malignen Schilddrüsenknoten*

Von 81 histologisch bestätigten malignen Schilddrüsenknoten wurden 70 szintigraphisch untersucht. 68,83 % der untersuchten Knoten waren szintigraphisch durch eine Minderspeicherung gekennzeichnet und somit kalte Knoten. Als indifferente Knoten wurden 18,18 % der untersuchten Knoten bewertet, eine Mehrspeicherung war bei 3,9 % der Knoten zu erkennen.

3.6.2 *Die szintigraphische Untersuchung benigner Schilddrüsenknoten*

Eine szintigraphische Untersuchung wurde bei 259 von insgesamt 337 histologisch bestätigten benignen Schilddrüsenknoten durchgeführt. Die Hälfte der Knoten (50,9%) wies eine Minderspeicherung auf und wurde somit szintigraphisch als kalte Knoten eingestuft. Warme Knoten zeigten sich in 16,6 % der Fälle, indifferente Knoten bei 32,4 %.

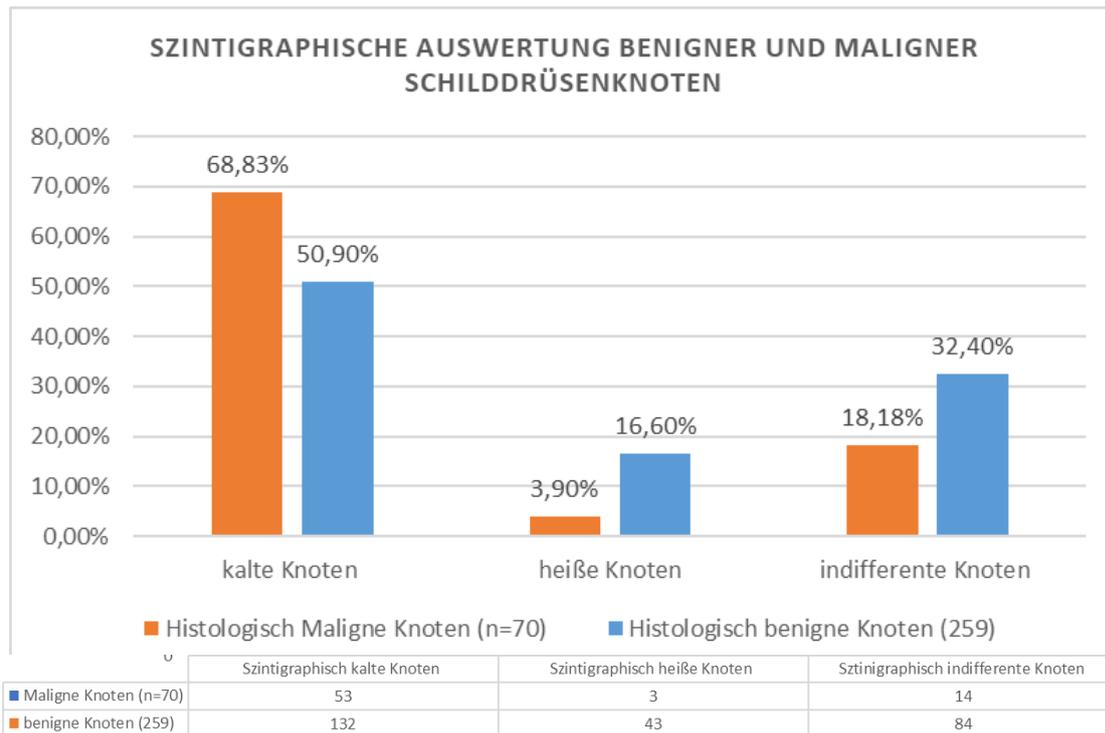


Abbildung 26: Szintigraphische Auswertung benigner und maligner Knoten

3.6.3 Vergleich der szintigraphischen Befunde bei benignen und malignen Schilddrüsenknoten

Das Malignitätsrisiko von kalten Knoten wird im Rahmen dieser Auswertung deutlich, da 68,83 % der malignen Knoten szintigraphisch als kalte Knoten sichtbar waren. Das Merkmal „szintigraphisch kalt“ kann mit 76% als sensitiv eingeordnet werden hat jedoch eine geringe Spezifität (49%). Warme Knoten wurden wesentlich häufiger, jedoch nicht ausschließlich bei benignen Knoten nachgewiesen. Ihr negativer prädiktiver Wert für Malignität beträgt 93,5%. Auch die indifferenten Knotenbefunde kamen bei den benignen Knoten häufiger vor. Hier beträgt der negative prädiktive Wert für Malignität 85,7%.

3.7 Präoperative Feinnadelpunktion (FNP)

Bei 25 (5,9%) von insgesamt 418 sonographisch suspekten Schilddrüsenknoten wurde eine FNP durchgeführt (6 maligne und 19 benigne Knoten). Zytologisch ergaben sich folgende Ergebnisse: 3 maligne, 7 nicht repräsentative und 15 benigne Punktionen.

Dignität (n=25)	FNP (Zytologie)			
	maligne	benigne	nicht repräsentativ	Unklar
Maligne (n=6)	3 (50%)	3 (50%)	-	
Benigne (n=19)	0	12 (63,16%)	5 (26,32%)	2 (5,2%)

Tabelle 10: Feinnadelpunktion der Knoten (n=25)

Die Feinnadelpunktion ergab bei den als maligne verifizierten Knoten (n=6) in 50% der Fälle einen malignen Befund (jeweils papilläres Schilddrüsenkarzinom), in den übrigen Fällen benigne Befunde.

Bei der Punktion der als benigne verifizierten Knoten (n=19) fand sich in 63,16% der Fälle eine benigne Zytologie, bei 26,32% der Punktionen war das gewonnene Material nicht repräsentativ und in 5,3% blieb die Dignität des Knotens unklar (follikuläre Neoplasie).

3.8 TIRADS-Scores

3.8.1 TIRADS-Klassifizierung nach Kwak et al.

3.8.1.1 TIRADS-Scores der malignen Schilddrüsenknoten

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kam in fast allen TIRADS-Klassen vor (TIRADS 4a, 4B, 4C, 5), in den Kategorien 4C und 5 am häufigsten. In der Klasse mit dem höchsten Malignitätsrisiko kamen nur das papilläre Schilddrüsenkarzinom vor (siehe Tabelle 11).

	PTC	FTC	Differenziert-verhorntes PLECA
Gesamt	70	9	2
TIRADS 3	-	-	-
TIRADS 4A	4 (5,7%)	-	-
TIRADS 4B	15 (21,4%)	5 (55,5%)	-
TIRADS 4C	46 (65,7%)	4 (44,4%)	2 (100%)
TIRADS 5	5 (7,1%)	-	-

Tabelle 11: TIRADS-Klassifizierung (Kwak et al.) der malignen Schilddrüsenknoten gemäß dem histologischen Tumortyp

3.8.1.2 TIRADS-Scores der benignen Schilddrüsenknoten

	Struma nodosa	Lymphozytäre Thyreoiditis	Mikro-/Follikuläres Adenom	Pseudozystischer Strumaknoten
Gesamt	271	19	45	2
TIRADS 3	3 (1,1%)	-	-	-
TIRADS 4A	25 (9,2%)	1 (5,3%)	6 (13,3%)	-
TIRADS 4B	77 (28,4%)	6 (31,6%)	17 (37,8%)	-
TIRADS 4C	158 (58,3%)	11 (57,9%)	22 (48,9%)	2 (100%)
TIRADS 5	8 (3,0%)	1 (5,3%)	-	-

Tabelle 12: TIRADS-Klassifizierung (Kwak et al) der benignen Schilddrüsenknoten gemäß dem histologischen Ergebnis

Benigne wie auch maligne Knoten wurden meist in die Klassen mit erhöhtem Malignitätsrisiko eingeteilt (siehe Tabelle 11+12).

3.8.1.3 Vergleich der Scores bei malignen und benignen Knoten

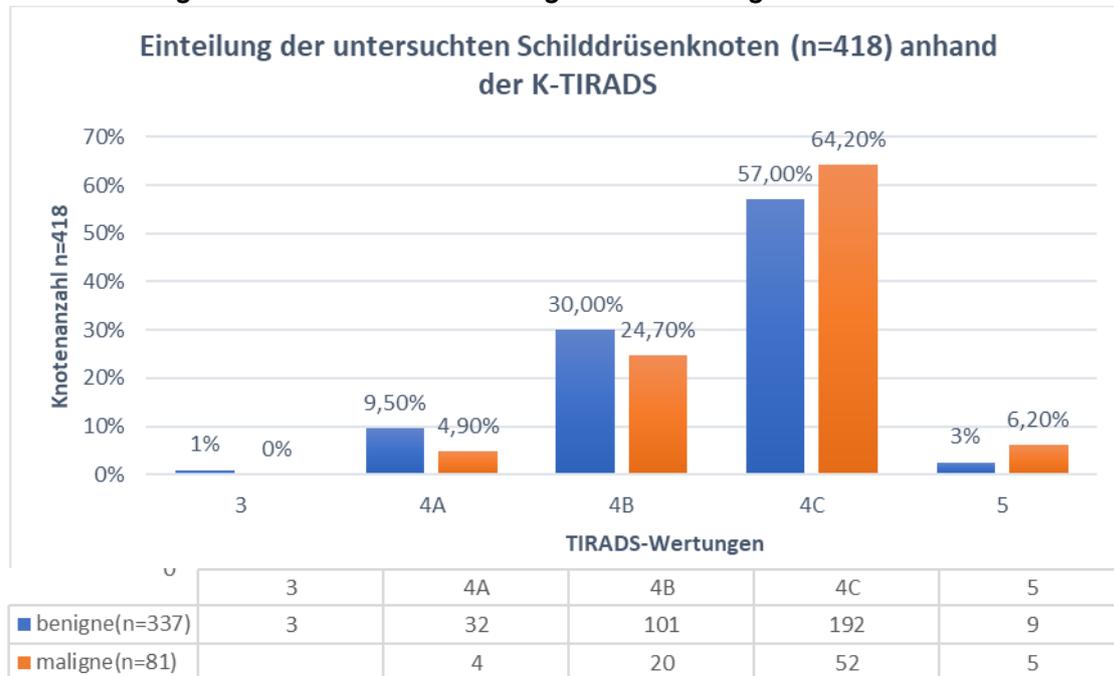


Abbildung 27: TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. der malignen und benignen Schilddrüsenknoten

Bei Betrachtung aller untersuchten Knoten wird deutlich, dass sie mehrheitlich in die TIRADS-Klassen 4C und 4B eingeteilt waren. Dabei überwogen in der Klasse 4C die malignen, in der Klasse 4B der Anteil die benignen Knoten. Lediglich 6,2% der malignen und 3% der benignen Knoten waren in der TIRADS-Klasse 5. Der Anteil der Knoten mit niedrigeren TIRADS-Scores (4A oder 3) war ebenfalls sehr gering.

3.8.2 EU-TIRADS

3.8.2.1 TIRADS-Scores bei malignen Schilddrüsenknoten

Die Verteilung der malignen Knoten auf die Scores nach EU-TIRADS wird in Tabelle 13 dargestellt. Hier wird deutlich, dass fast alle malignen Knoten in die Gruppen 4 und 5 eingestuft wurden, wobei sich die papillären (überwiegend EU 5) von den follikulären Karzinomen (überwiegend EU 4) unterschieden.

	PTC	FTC	Differenziert-verhorntes PLECA
Gesamt	70	9	2
EU 1	-	-	-
EU 2	-	-	-
EU 3	1 (1,4%)	-	-
EU 4	11 (15,7%)	6 (66,7%)	2 (100%)
EU 5	58 (82,9%)	3 (33,3%)	-

Tabelle 13: Verteilung der malignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (EU-TIRADS) unter Berücksichtigung des histologischen Tumortyps

3.8.2.2 TIRADS-Score bei benignen Schilddrüsenknoten

Die benignen Knoten wurden überwiegend als Klasse EU 5 eingestuft. Wie in Tabelle 13 ersichtlich, wurden weniger als 7% der Knoten in die Gruppen mit geringem Malignitätsrisiko (EU 1-3; siehe Kapitel 1.3.2) eingeteilt.

	Struma nodosa	Lymphozytäre Thyreoiditis	Mikro-/Follikuläres Adenom	Pseudozystischer Strumaknoten
Gesamt	271	19	45	2
EU 1	-	-	-	-
EU 2	-	-	-	-
EU 3	17 (6,3%)	1 (5,3%)	3 (6,7%)	-
EU 4	50 (18,5%)	6 (31,6%)	13 (28,9%)	-
EU 5	204 (75,3%)	12 (63,2%)	29 (64,4%)	2 (100%)

Tabelle 14: Verteilung der benignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (EU-TIRADS) unter Berücksichtigung der Histologie.

3.8.2.3 Gesamtverteilung und Vergleich zwischen malignen und benignen Knoten

Im Hinblick auf die Gesamtverteilung der nach dem EU-TIRADS klassifizierten Schilddrüsenknoten wird deutlich, dass sich die benignen und malignen Knoten bis auf die zahlenmäßig kleine Gruppe mit EU 3 nicht unterscheiden.

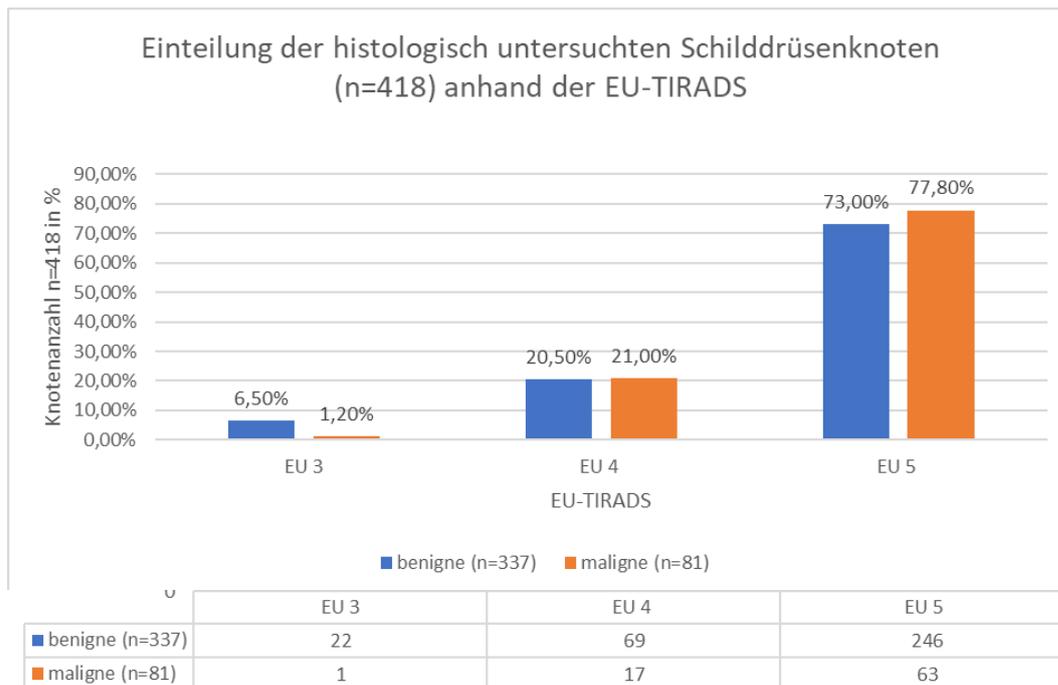


Abbildung 28: Gesamtverteilung in die EU-TIRADS-Scores und Vergleich zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten

3.8.3 ACR-TIRADS

3.8.3.1 TIRADS-Scores bei malignen Schilddrüsenknoten

Der größte Anteil der malignen Knoten (77,7%) wurde in TR 4 eingeteilt. Dies stellt die Gruppe mit einem Malignitätsrisiko von 5,9-12,8 % dar. In die TIRADS-Klasse TR 5 mit einem Malignitätsrisiko von 20,8-68,4% fanden sich 13,5% der malignen Knoten (siehe Abbildung 29). Im Gegensatz zur Einteilung nach EU-TIRADS zeigte sich hier jedoch kein eindeutiger Unterschied zwischen den papillären und follikulären Karzinomen.

	PTC	FTC	Differenziert- verhorntes PLECA
Gesamt	70	9	2
TR 1	-	-	-
TR 2	1 (1,4%)	-	-
TR 3	5 (7,1%)	1 (11,1%)	-
TR 4	54 (77,1%)	7 (77,8%)	2 (100%)
TR 5	10 (14,3%)	1 (11,1%)	-

Tabelle 15: Verteilung der malignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (ACR-TIRADS) unter Berücksichtigung des Tumortyps.

3.8.3.2 TIRADS-Scores bei benignen Schilddrüsenknoten

Durch die ACR-TIRADS-Klassifikation wurden mehr als die Hälfte (72,7%) der benignen Schilddrüsenknoten in die TR 4 (Malignitätsrisiko von 5,9-12,8%) eingeteilt. Zudem wurden 11% der benignen Knoten in die Klasse TR 5 eingeteilt, wodurch die Knoten als suspekt charakterisiert werden (siehe Abbildung 31). Nur weniger als 6% der benignen Knoten wurden in TR 1 und 2 (Malignitätsrisiko 0,3% bzw. 1,5%) eingeteilt.

	Struma nodosa	Lymphozytäre Thyreoiditis	Mikro- /Follikuläres Adenom	Pseudozystischer Strumaknoten
Gesamt	271	19	45	2
TR 1	6 (2,2%)	-	1 (2,2%)	-
TR 2	11 (4,1%)	1 (5,3%)	-	-
TR 3	27 (10,0%)	-	9 (20%)	-
TR 4	197 (72,7%)	16 (84,2%)	32 (71,1%)	-
TR 5	30 (11,1%)	2 (10,5%)	3 (6,7%)	2 (100%)

Tabelle 16: Verteilung der benignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (ACR-TIRADS) unter Berücksichtigung der Histologie.

3.8.3.3 Gesamtverteilung und Vergleich zwischen malignen und benignen Knoten

Anhand der Abbildung 29 wird erkennbar, dass bei den TIRADS-Klassen mit niedrigem Malignitätsrisiko (TR 1-3) der prozentuale Anteil der benignen Knoten gegenüber den malignen Knoten erhöht ist. In den Gruppen TR4 und TR5 (hohes Malignitätsrisiko) überwog dagegen gering der Anteil der malignen Knoten.

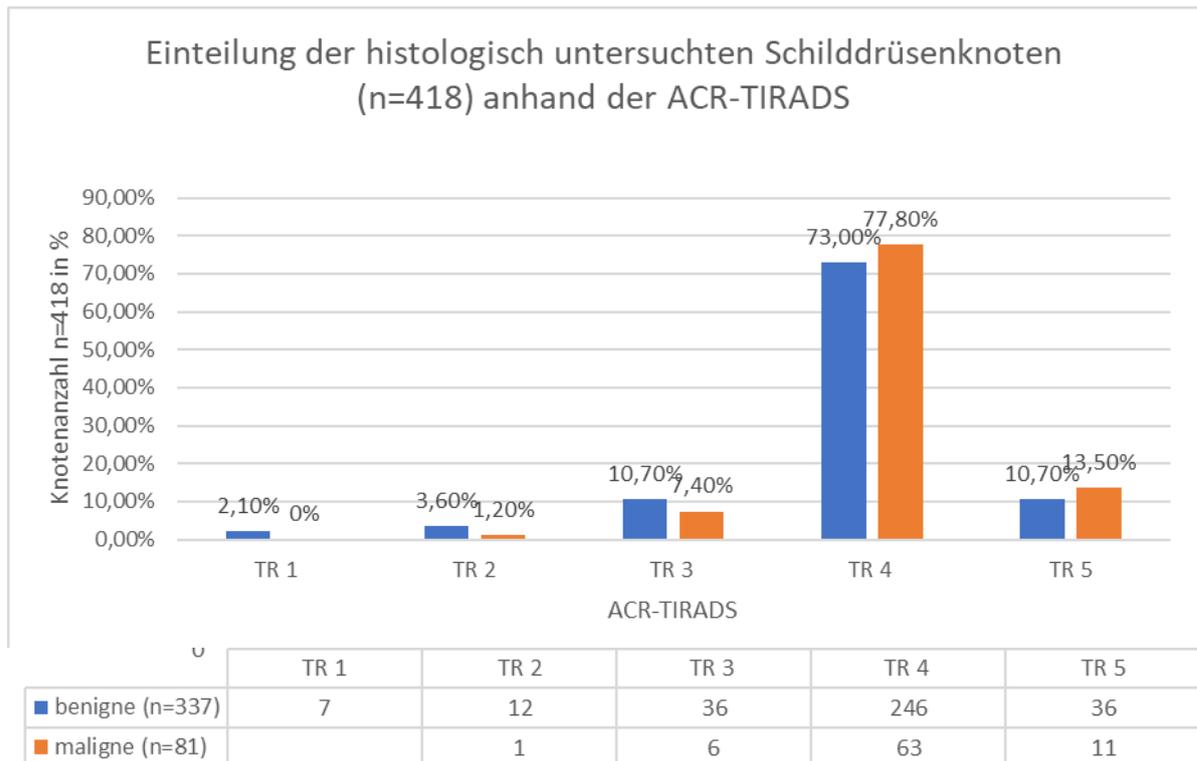


Abbildung 29: Gesamtverteilung der ACR-TIRADS-Scores und Vergleich zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten

Zur Beurteilung der praktischen Relevanz wurde für die 3 betrachteten TIRADS-Klassifikationen (Kwak, ACR, EU) jeweils die Sensitivität und Spezifität im Nachweis maligner Knoten bestimmt. Die malignitätsverdächtigen Gruppen sind für die TIRADS nach Kwak et al. 4C und 5, für die ACR-TIRADS TR5 und für die EU-TIRADS EU5.

Die Sensitivität der Klassifikation nach Kwak et al. beträgt 70%, die Spezifität 40%. Die ACR-TIRADS erzielt mit 17% nur eine geringe Sensitivität, während mit

89% die höchste Spezifität erreicht wird. Für die EU-TIRADS beträgt die Sensitivität 78% und die Spezifität 27%.

	TIRADS nach Kwak et al.	EU-TIRADS	ACR-TIRADS
Sensitivität	70%	78%	17%
Spezifität	40%	27%	89%

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität der TIRADS-Klassifikationen

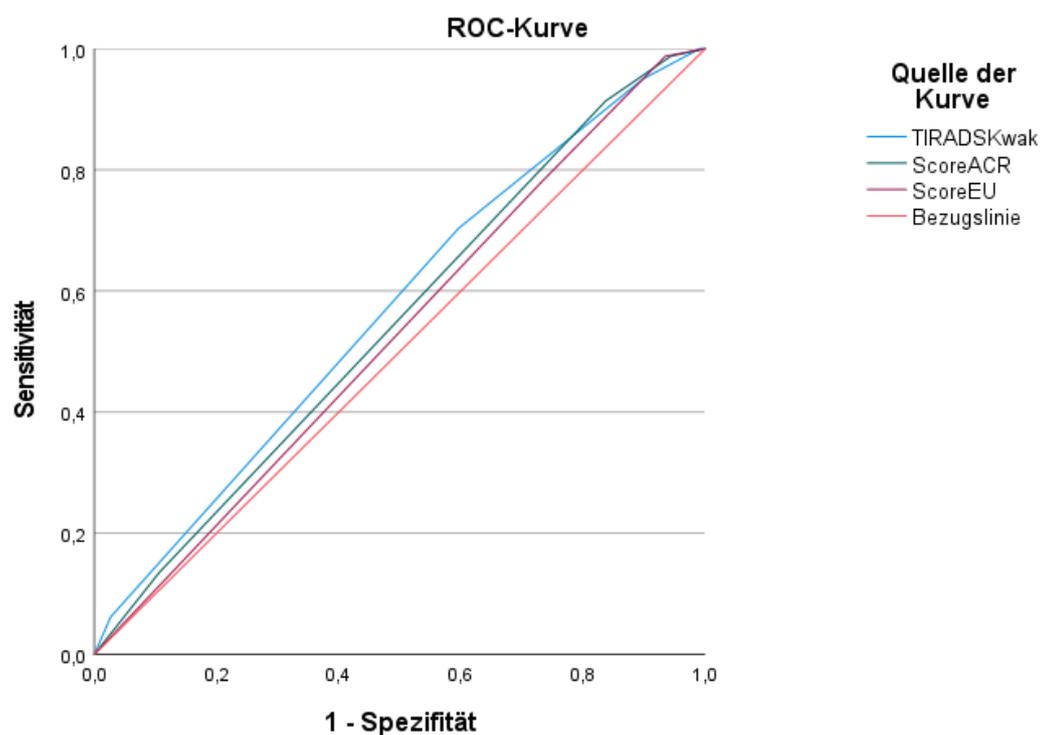


Abbildung 30: ROC-Kurven für das TIRADS nach Kwak et al., EU-TIRADS und ACR-TIRADS

Die Receiver-Operating-Curve (ROC) - Analysen für die TIRADS nach Kwak et al, EU-TIRADS und ACR-TIRADS sind in Abbildung 30 ersichtlich.

Die Area Under the Curve (AUC) beträgt für die TIRADS nach Kwak et al 0,568, für EU-TIRADS 0,529 und für ACR-TIRADS 0,529, was impliziert, dass die diagnostische Trennschärfe der einzelnen Scoring-Systeme nahezu gleich ist.

3.9 Malignitätsrisiko der verschiedenen TIRADS-Scores: Vergleich des eigenen Kollektivs mit den Originaldaten von Kwak

Von 418 im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Schilddrüsenknoten waren 81 histologisch maligne. Durch die Einteilung der Knoten in die TIRADS-Klassifizierung konnte für jede Klasse ein Malignitätsrisiko ermittelt werden. Im Vergleich zu dem von Kwak et al. publizierten Malignitätsrisiko wird deutlich, dass im eigenen Kollektiv für die Gruppen 4A und 4B das Malignitätsrisiko höher war und für die Gruppen 4C und 5 deutlich geringer ausfiel (Abbildung 31).

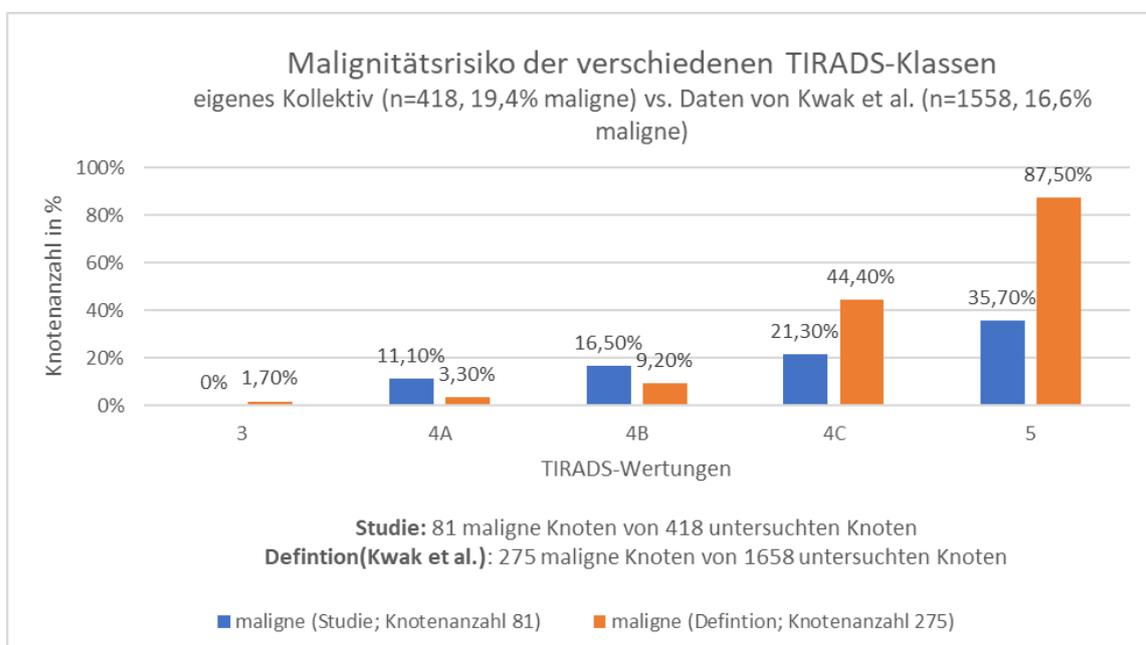


Abbildung 31: Häufigkeit der TIRADS-Scores bei malignen Schilddrüsenknoten. Vergleich des eigenen Kollektivs mit den Daten von Kwak et. al.

3.10 Ergebnisse unter Einbeziehung der Szintigraphie oder Elastographie

3.10.1 Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Szintigraphie

Es wurde nun geprüft, ob eine Verbesserung der Knotenklassifizierung durch Einbeziehung der szintigraphischen Befunde möglich ist. Das Merkmal „taller-than-wide“ wurde durch den szintigraphischen Befund ersetzt und der Befund eines szintigraphisch kalten Knotens als malignitätsverdächtiges Merkmal gewertet. Dies führte zu einer Verschiebung der Knoteneinteilung innerhalb der TIRADS-Klassen (siehe Abbildung 27 + Abbildung 32). Während zuvor nur 6,2% der malignen Tumore in die TIRADS-Klasse 5 eingeteilt waren, erhöhte sich der Anteil nach Einbezug der Szintigraphie auf 21%. Gleichzeitig nahm die Zahl der malignen Knoten in der TIRADS-Klasse 4B um 11,1% ab. Die Anzahl benigner Knoten nahm in den Klassen 4B und 4C jedoch ebenfalls zu. So waren zum Beispiel ursprünglich 57% der benignen Knoten in der TIRADS-Gruppe 4C. Nach Einbezug der Szintigraphie erhöhte sich der Anteil auf 63,8%. In der TIRADS-Gruppe 5 stieg der Anteil der benignen Knoten von 3% auf 6,8%.

Die Modifikation des TIRADS-Scores durch Einbeziehung des szintigraphischen Befunds führt somit zu einer Anhebung des Malignitätsrisikos bei Vorliegen eines TIRADS-Scores von 5 (Abbildung 33), es erreicht jedoch nicht den von Kwak publizierten hohen Wert. Die Möglichkeit für eine zuverlässige Beurteilung der Dignität eines Knotens ist somit auch weiterhin nicht gegeben. Im Hinblick auf die Sensitivität im Nachweis maligner Knoten ergab sich eine Zunahme auf 84% (ohne Szintigraphie: 70%) erhöht. Die Spezifität ist jedoch auf 30% gesunken (ohne Szintigraphie: 40%), beide Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

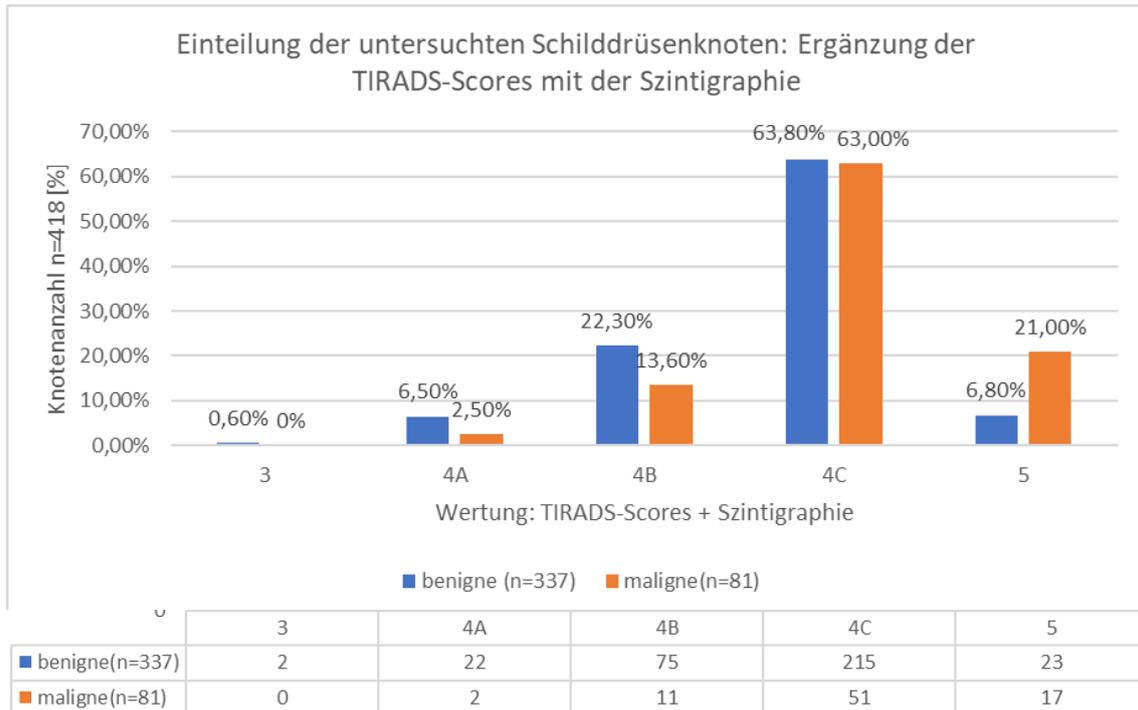


Abbildung 32: Einteilung der untersuchten Schilddrüsenknoten in die TIRADS-Klassen nach Berücksichtigung des szintigraphischen Befundes

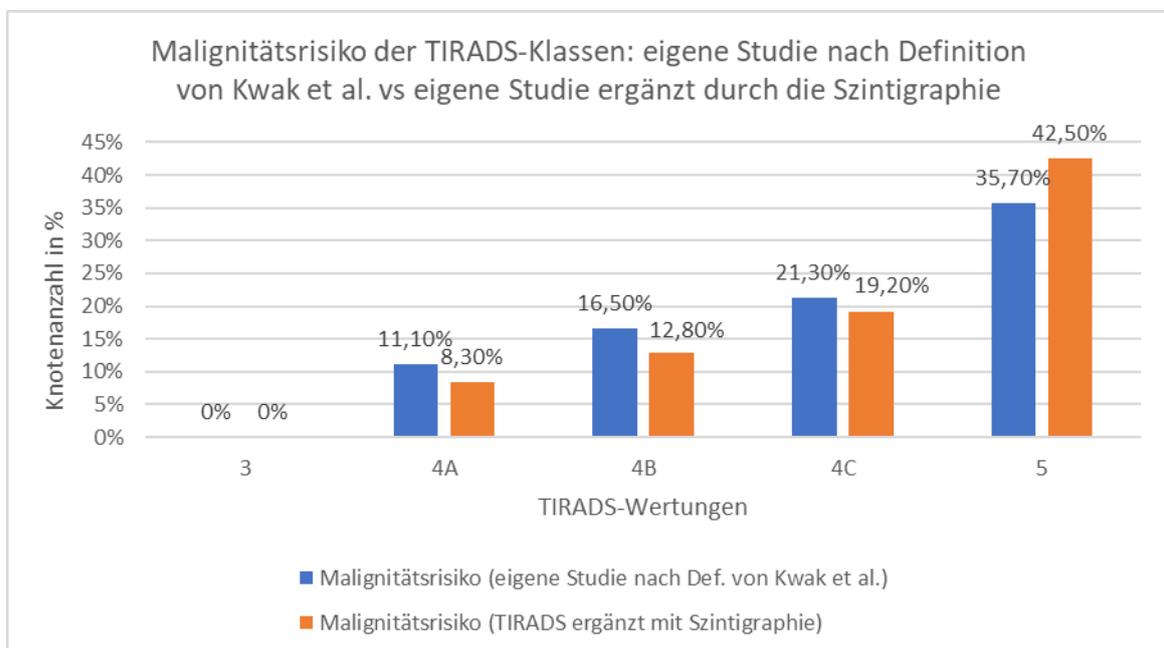


Abbildung 33: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen, Vergleich der eigenen Auswertung nach Kwak et al. mit der eigenen Auswertung mit Einbeziehung der Szintigraphie

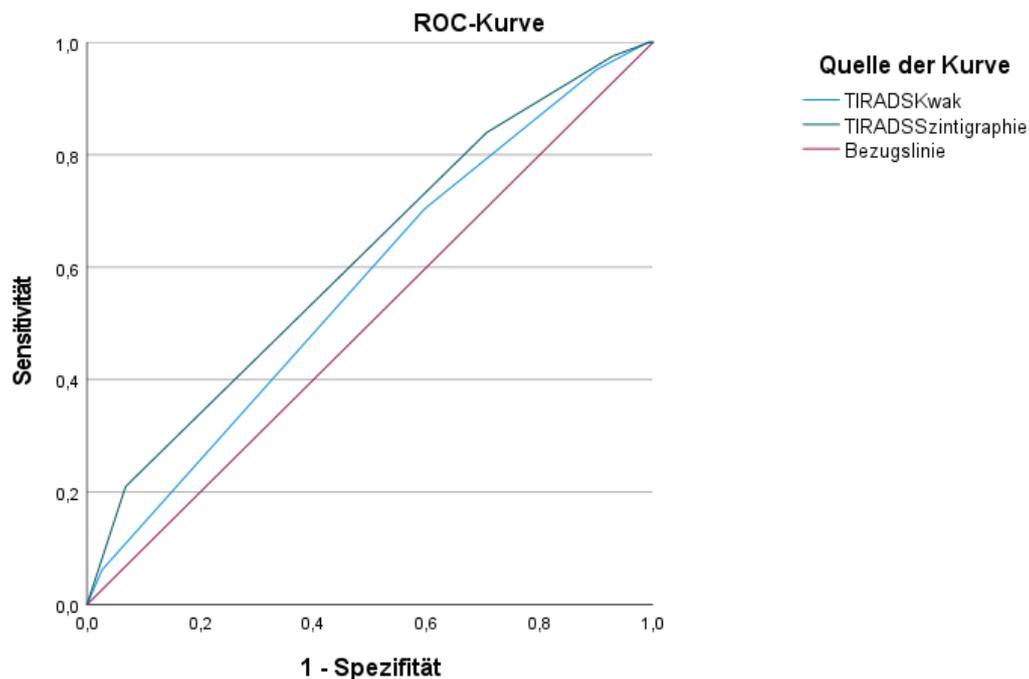


Abbildung 34: ROC-Kurven für das TIRADS nach Kwak et al. und der Ergänzung der TIRADS-Scores durch die Szintigraphie

Die Modifikation des TIRADS-Scores durch Einbeziehung des szintigraphischen Befunds führt zu einer Vergrößerung der AUC mit 0,614 (ohne szintigraphischen Befund 0,568).

3.10.2 Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Elastographie

Es wurde geprüft, ob eine Verbesserung der Knotenklassifizierung durch Einbeziehung der elastographischen Befunde möglich ist. Das Merkmal „taller-than-wide“ wurde, wie im vorherigen Kapitel bereits für den szintigraphischen Befund beschrieben, durch den elastographischen Befund ersetzt und ein neuer TIRADS-Score ermittelt. Hierdurch kam es zu keiner wesentlichen Veränderung der TIRADS-Klassen (siehe Abbildung 27 + 35).

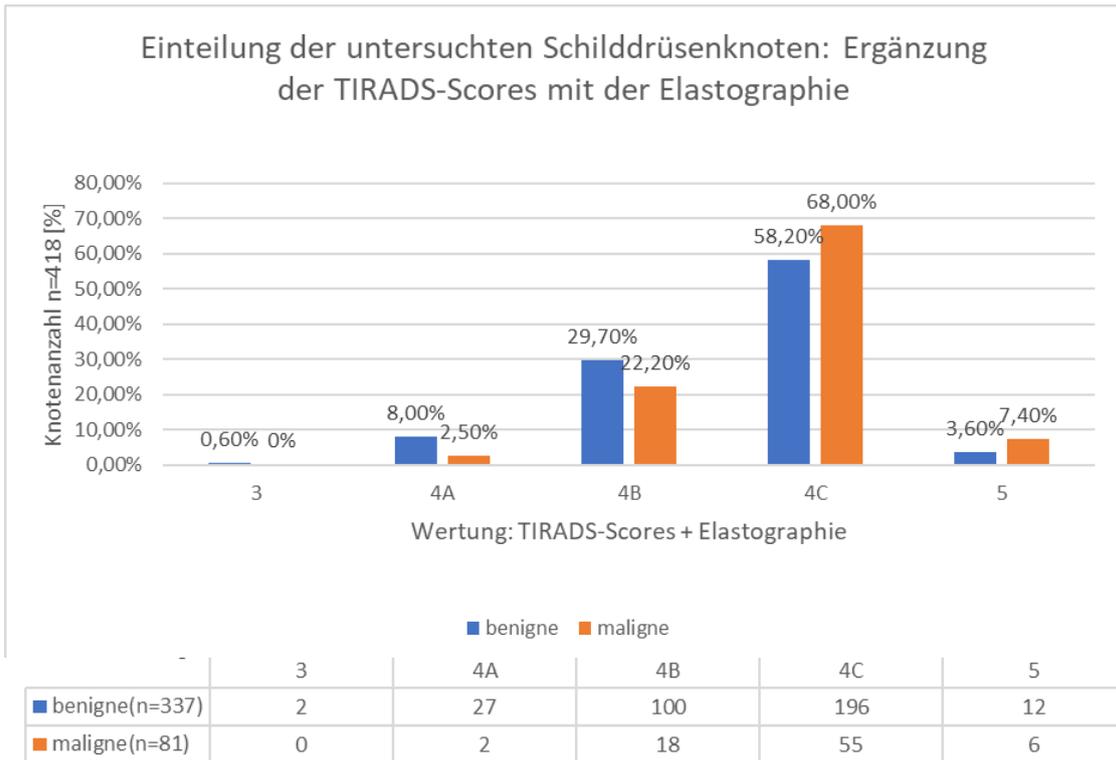


Abbildung 35: Einteilung der untersuchten Schilddrüsenknoten in die TIRADS-Klassen nach der Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Elastographie

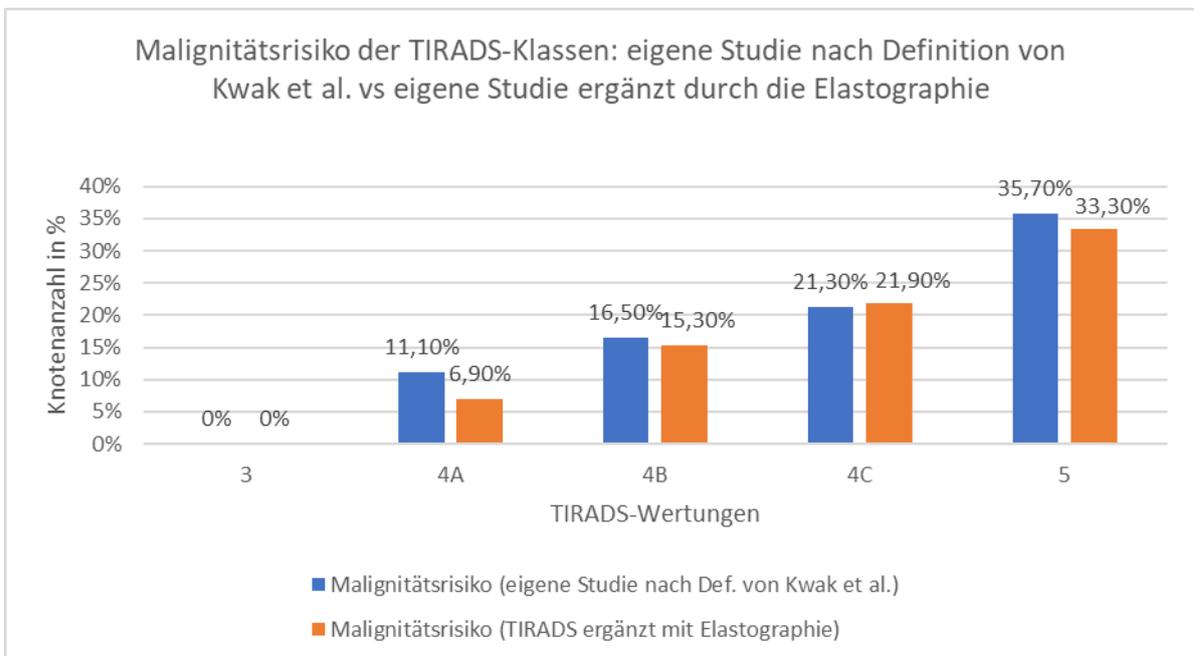


Abbildung 36: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen, Vergleich der eigenen Auswertung nach Kwak et al. mit der eigenen Auswertung mit Einbeziehung der Elastographie

Betrachtet man die Sensitivität für den Nachweis maligner Knoten, so führte die Modifikation des TIRADS-Scores durch die Ergebnisse der Elastographie zu einer geringen Steigerung der Sensitivität (75%, ohne Elastographie: 70%). Die Spezifität bleibt mit 38% nahezu gleich (ohne Elastographie: 40%).

Das Einbeziehen der elastographischen Befunde verursachte keine nennenswerte Veränderung des Malignitätsrisikos in den einzelnen TIRADS-Klassen (siehe Abbildung 36.)

3.11 Prüfung der Hypothesen

3.11.1 Hypothese 1: Bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Knotenbegrenzung und Mikrokalk kann Malignität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ausgeschlossen werden.

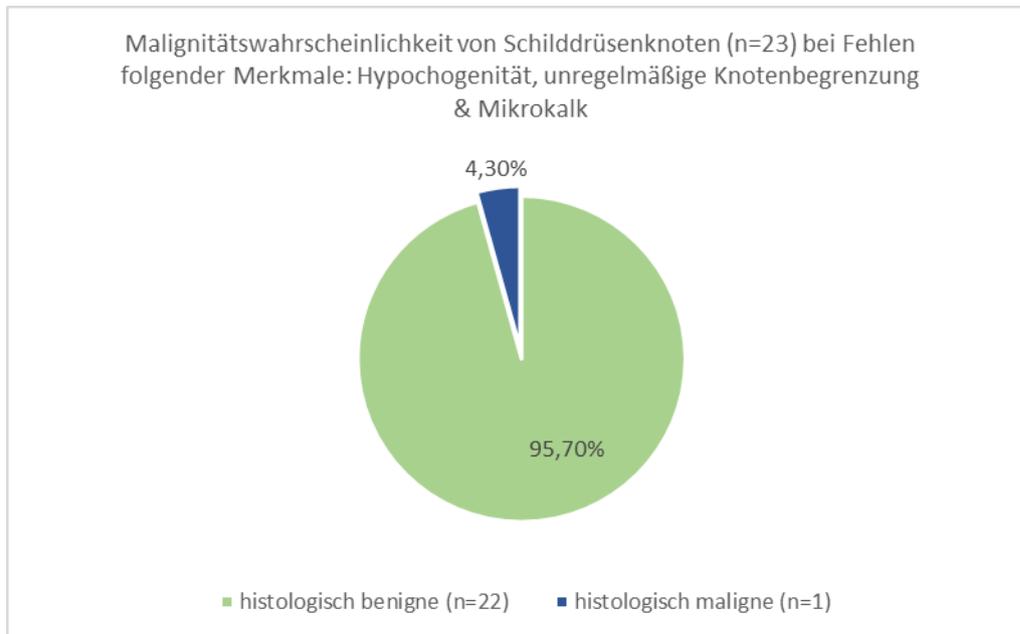


Abbildung 37: Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Randbegrenzung, Mikrokalzifizierung (n=23)

Zwar traf die Voraussetzung (Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalzifizierung) nur bei 23 der 418 (5,5%) operierten Knoten zu. Für diese bestätigte sich jedoch die Hypothese, so dass für diese Gruppe Malignität aufgrund des sonographischen Befundes mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann (siehe Abbildung 37).

3.11.2 Hypothese 2: Bei einem hypoechogenen Knoten mit Autonomie beträgt das Malignitätsrisiko weniger als 2%.

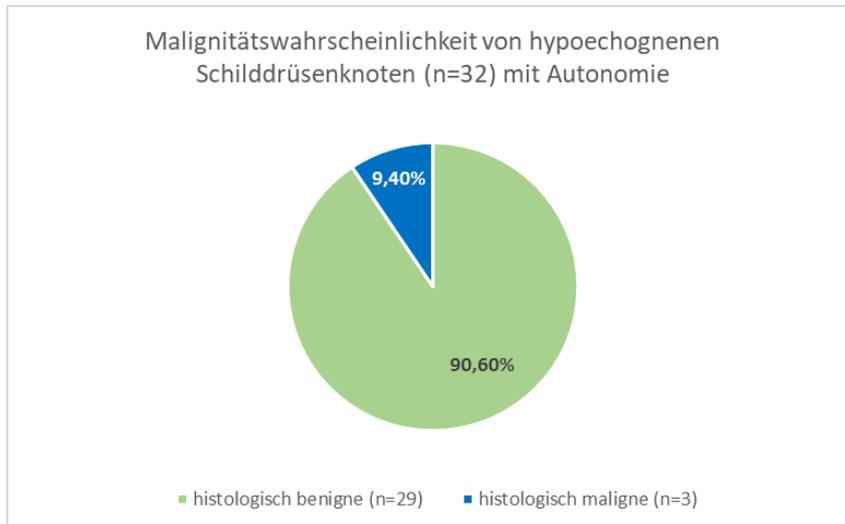


Abbildung 38: Malignitätswahrscheinlichkeit von hypoechogenen Knoten mit Autonomie (n=32)

Da sich von den insgesamt 32 hypoechogenen Knoten mit Autonomie 3 als maligne erwiesen (Malignitätsrisiko: 9,40%), muss die Hypothese 2 verworfen werden.

3.11.3 Hypothese 3: Das Malignitätsrisiko von szintigraphisch kalten oder indifferenten Knoten unterscheidet sich nicht

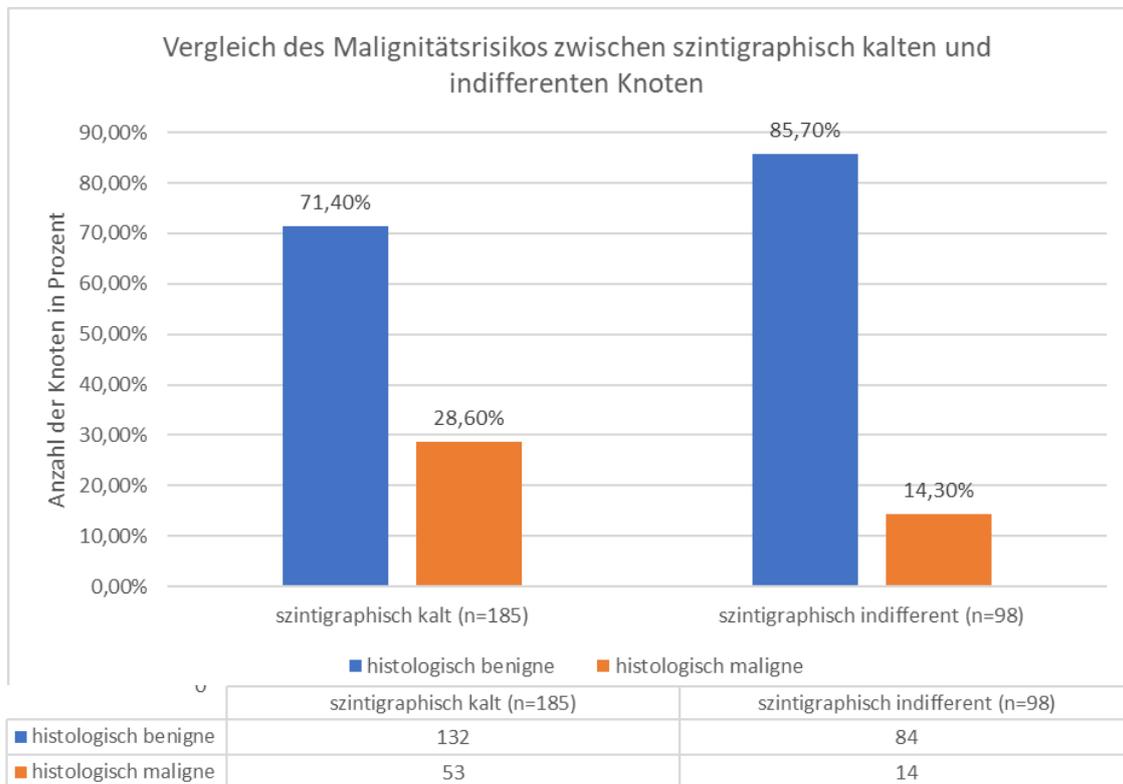


Abbildung 39: Vergleich des Malignitätsrisikos bei szintigraphisch kalten bzw. indifferenten Knoten

Das Malignitätsrisiko der szintigraphisch kalten Knoten ist mit 28,6% höher als das der indifferenten Knoten mit 14,30%, sodass die Hypothese 3 verworfen werden muss. Der Unterschied erweist sich statistisch als hochsignifikant ($p=0,007$).

3.11.4 Hypothese 4: Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Begrenzung und/oder Mikrokalk beträgt das Malignitätsrisiko mehr als 95%

- a) Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau und einer unregelmäßigen Randbegrenzung

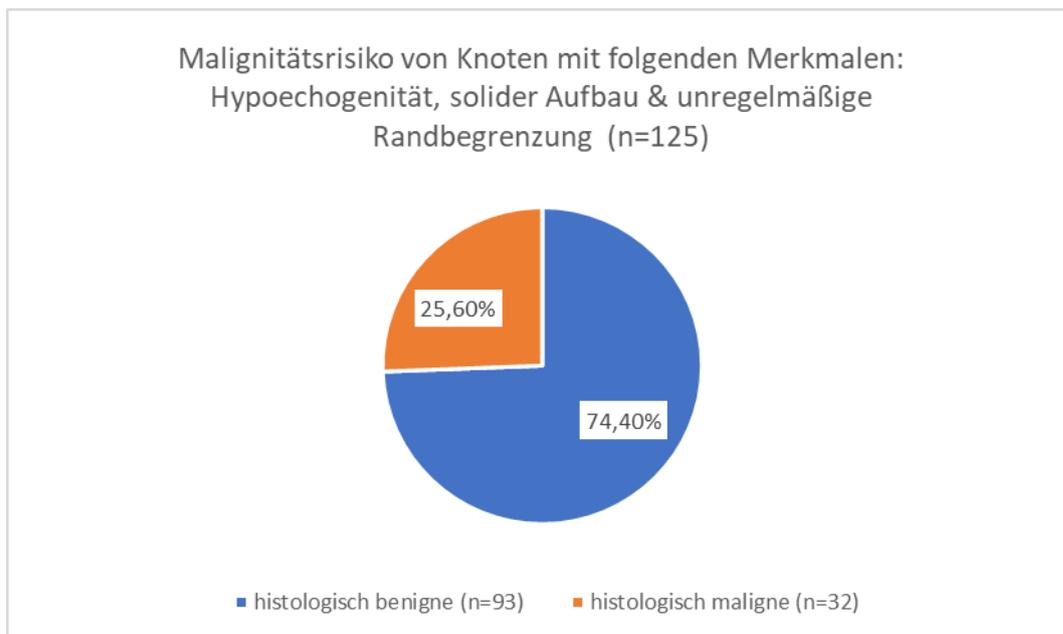


Abbildung 40: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau und unregelmäßige Randbegrenzung

Bei dem Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau und unregelmäßige Randbegrenzung betrug das Malignitätsrisiko lediglich 25,60%, so dass die Hypothese verworfen werden muss.

- b) Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau und Mikrokalzifizierung

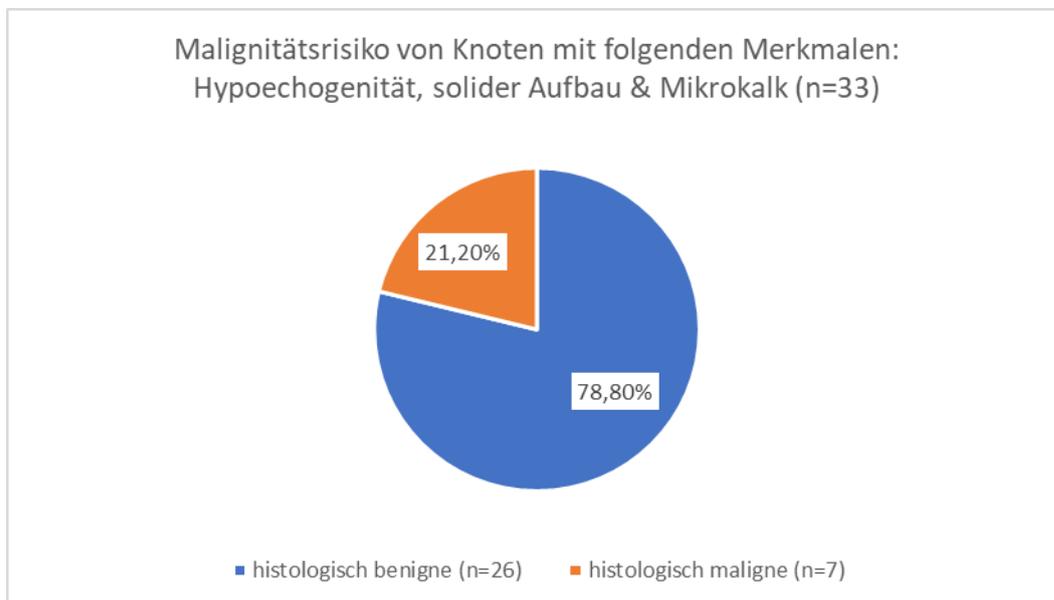


Abbildung 41: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau und Mikrokalzifizierung

Bei dem Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau und Mikrokalzifizierung betrug das Malignitätsrisiko 21,20%, so dass auch für diese Merkmalskombination die Hypothese verworfen werden muss.

- c) Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalzifizierung

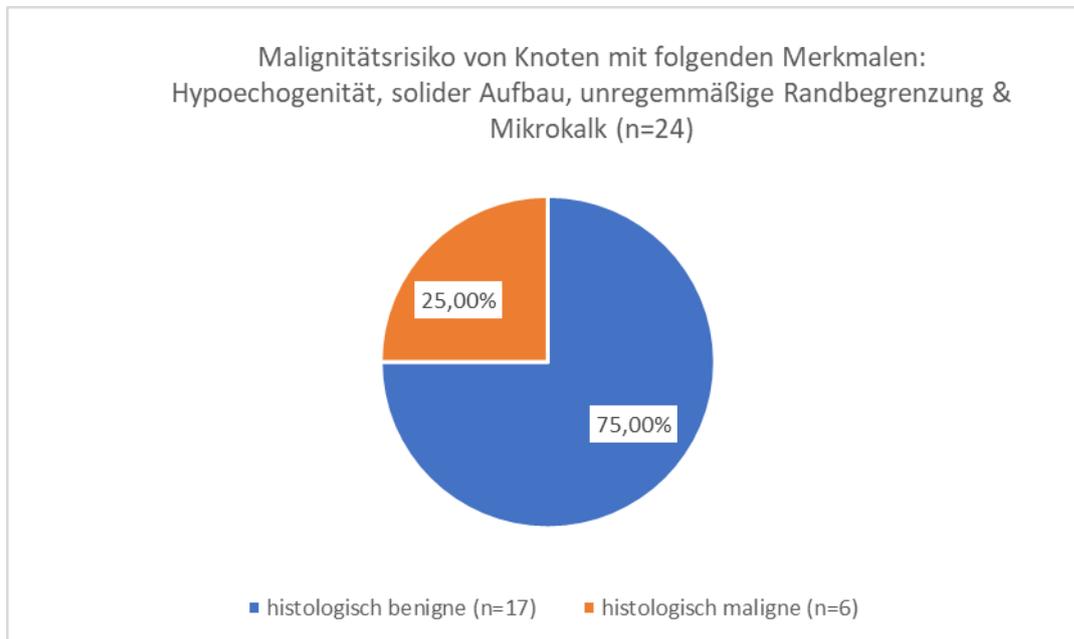


Abbildung 42: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalzifizierung

Auch bei dem Vorliegen aller 4 Merkmale (Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalzifizierung) betrug das Malignitätsrisiko nur 25,00%. Hypothese 4 ist somit zu verwerfen.

3.12 Prüfung eines Vorselektionsbias

Die im Rahmen der Studie ausgewerteten Knoten wiesen überwiegend Merkmale auf, anhand derer sie nach den Daten von Kwak et al. als malignitätsverdächtig einzustufen waren (61,7%, Abbildung 40).

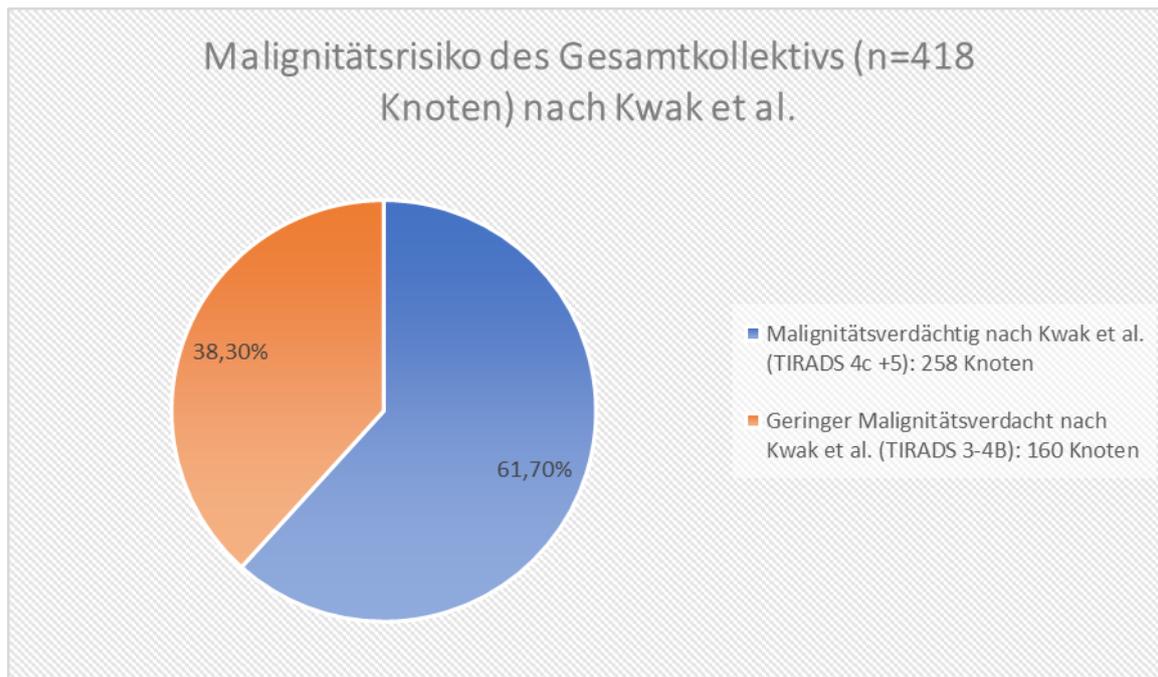


Abbildung 43: Malignitätsrisiko des Gesamtkollektivs (n=418) basierend auf den Daten von Kwak et al.

Diese Zusammensetzung des Studienkollektivs kann als Ausdruck einer Vorselektion im Rahmen der Indikationsstellung zur operativen Therapie gedeutet werden.

3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die untersuchten sonomorphologischen Merkmale kommen bei benignen und malignen Knoten nahezu gleich häufig vor. Das häufigste Merkmal ist die Hypoechogenität.

Bei Einteilung der Knoten in die TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. zeigt sich, dass die malignen wie auch benignen Knoten mehrheitlich der Gruppe 4C angehören. Die EU-TIRADS teilt einen nahezu gleich hohen Anteil der malignen und benignen Knoten der Gruppe EU5 zu, in der ACR-TIRADS wird die Mehrheit der Knoten in die Gruppe TR4 eingeteilt.

Das Malignitätsrisiko für die untersuchten Knoten ist im Vergleich zu den von Kwak et al. publizierten Daten in den Gruppen 4C und 5 deutlich geringer.

Die Sensitivität im Nachweis von Malignität beträgt bei Anwendung der TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. 70%, die Spezifität 40%. Für die ACR-TIRADS ergibt sich eine Sensitivität von 17% und eine Spezifität von 89%, für die EU-TIRADS beträgt die Sensitivität 78% und die Spezifität 27%. Anhand der ROC-Analyse kann die diagnostische Trennschärfe der einzelnen Scoring-Systeme als nahezu gleich beschrieben werden (AUC: TIRADS nach Kwak et al 0,568; EU-TIRADS 0,529; ACR-TIRADS 0,529).

Die Inter- und Intraobserver-Variabilität war bei der eigenen Auswertung sehr gering (Cohen-Kappa: 0,733 und 0,947).

Der Vergleich zwischen den verwendeten Ultraschallgeräten Hitachi EUB 5500/6500® und HI Vision Avius® zeigt eine hohe Übereinstimmung, so dass ein relevanter Einfluss des benutzten Geräts nicht anzunehmen ist.

Der szintigraphische Nachweis kalter Knoten besitzt eine hohe Sensitivität im Hinblick auf die Malignität der Knoten (76%), 3,9% der malignen Knoten waren szintigraphisch hypermetabol („warm“).

Durch Einbeziehung der Szintigraphie in den TIRADS-Score erhöht sich die Sensitivität von 70% auf 84% und führt im Rahmen der ROC-Analyse ebenfalls zu einer Vergrößerung der AUC mit 0,614.

Durch Einbeziehung der Elastographie lässt sich keine nennenswerte Verbesserung erzielen (Sensitivität mit Elastographie: 75%, ohne Elastographie: 70%; Spezifität mit Elastographie: 38%, ohne Elastographie: 40%).

Die erhobenen Daten bestätigen die Hypothese, dass bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalk Malignität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % ausgeschlossen werden kann.

Bei Vorliegen der Merkmale Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalk erreicht die Malignomwahrscheinlichkeit anstatt der geforderten 95% nur 25%, so dass sie sich nicht zum sicheren Nachweis von Malignität eignen.

4 Diskussion

In der vorgelegten Studie wurde die Eignung verschiedener TIRADS-Klassifikation im Hinblick auf die sonographische Klassifizierung von Schilddrüsenknoten geprüft. Die Bewertung der Knoten erfolgte nach den von Kwak et al. beschriebenen sonomorphologischen Kriterien [33]. Daneben wurden als weitere etablierte TIRADS-Systeme die ACR- und EU-TIRADS [34, 35] angewandt. Es wurden bereits mehrere Studien publiziert, die die Zuverlässigkeit der TIRADS-Klassifikationen untersucht haben. Sie unterscheiden sich in zahlreichen Aspekten von der eigenen Arbeit, so z.B. im Studiendesign, der Größe und Zusammensetzung der Patientenkollektive, aber auch in der Validierung der Befunde (Tabelle 18).

4.1 Vergleich der einzelnen TIRADS-Klassifikationen – Vergleich mit Studiendaten

Bei der Analyse der eigenen Ergebnisse wird deutlich, dass sie von den von Kwak et al. publizierten Daten erheblich abweichen. Für die TIRADS-Klassen 4A und 4B ergab sich ein Malignitätsrisiko von 16,5% bzw. 11,1% (siehe Abbildung 31), während Kwak et al. lediglich ein Malignitätsrisiko von 3,3% (4A) bzw. 9,2% (4B) angeben. Auch in den Gruppen 4C und 5 ergaben sich große Unterschiede. Für die Gruppe mit dem höchstem Malignitätsrisiko (TIRADS-Klasse 5) errechneten Kwak et al. ein Risiko von 87,5%, während anhand der eigenen Daten das Risiko nur 35,70% betrug (siehe Abbildung 31).

Ähnliche Unterschiede bestehen auch zu den in Tabelle 18 aufgelisteten Studien. So berichten Srinivas et al. für die TIRADS-Klasse 5 ein Malignitätsrisiko von 100% [37]. In dieser Studie waren 340 von 365 Knoten benigne (93,16%) und nur 25 maligne (6,84%). Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren, bei denen eine FNP durchgeführt worden war (siehe Tabelle 18). In der eigenen Studie war eine FNP nur bei 5,9% des Gesamtkollektivs durchgeführt worden, und es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose durch eine operative Therapie gesichert

war. Zudem wurden bei der Studie von Srinivas et al. auch Knoten <10 mm untersucht, die im eigenen Kollektiv ausgeschlossen waren. Dies könnte den wesentlich geringeren Anteil maligner Knoten in der Studie von Srinivas et al. erklären.

Studie/Land	Knoten-anzahl	Selektion	Knoten-größe	Validierung	Anteil Maligner Knoten
Eigene Studie/ Deutschland	418	-US- Untersuchung -Knoten ≥ 1 cm -Operativ Therapierte Patienten	>1cm	OP (histopathologischer Befund)	81 (19,4%)
Seifert et al. (2021)/ Deutschland	1211	-US- Untersuchung -Szintigraphie: kalte oder indifferente Knoten	-/-	FNP oder OP (zytologischer oder histopathologischer Befund)	189 (15,6%)
Kallepalli et al. (2023)/ Indien	50	-SD-schwellung -US- Untersuchung -18-80 Jahre -FNP	-/-	OP (histopathologischer Befund)	24 (48%)
Srinivas et al. (2016)/ Indien	365	- ≥ 18 Jahre -suspekte Knoten -Duplex- Sonographie + FNP	-/-	FNP + OP (zytologischer und histopathologischer Befund)	25 (6,84%)
Marukat et al. (2023)/ Thailand	403	-US- Untersuchung (retrospektiv)	-/-	OP (histopathologischer Befund)	109 (27%)
Nabahati et al. (2022)/ Iran	1266	-US- Untersuchung	-/-	FNP (zytologischer Befund)	163 (12,9%)
Jabar et al. (2019)/ Indien	127	-klinisch suspekte Knoten -US- Untersuchung -FNP	-/-	FNP (zytologischer Befund)	23 (18,1%)

Tabelle 18: Studien zur Anwendung der TIRADS-Klassifikation [37-42]

Kallepalli et al. [39] berichten für die ACR-TIRADS-Klasse 5 ein Malignitätsrisiko von 75%, während es in der eigenen Studie nur 13,50% betrug. Die Studie von Kallepalli et al. beruht auf einem kleinen Patientenkollektiv von 50 Patienten, die entweder einer FNP oder operativen Therapie unterzogen wurden [39]. Der hohe Anteil maligner Knoten (48%) könnte zu dem hohen Malignitätsrisiko von 75% bei Knoten der ACR-TIRADS-Klasse 5 beigetragen haben.

Marukatat et al. [40] beschreiben für die EU-TIRADS-Klasse 5 eine Malignitätsrate von 71,0% ähnlich den eigenen Ergebnissen (77,8%). Die von ihnen angegebene Sensitivität von 86,2% und Spezifität von 75,5% unterscheidet sich jedoch von den eigenen Daten, da die Sensitivität hier mit 78% zwar ähnlich hoch ist, die Spezifität mit 27% jedoch deutlich geringer ausfällt. Sie könnte darauf zurückzuführen sein, dass laut Definition von EU-TIRADS bereits ein malignitätsverdächtiges Merkmal ausreicht, dass Knoten in die malignitätsverdächtige Gruppe EU5 eingeteilt werden [34, 43]. Das Merkmal Hypoechogenität wurde im eigenen Kollektiv sowohl bei malignen als auch benignen Knoten häufig nachgewiesen (maligne 82,72%, benigne 71,22%). Daher wurden auch sehr viele benigne Knoten in die Gruppe mit hohem Malignitätsrisiko (EU5) eingeteilt. Warum sich dies nur in der eigenen, nicht aber in der Studie von Marukatat et al. [40] auswirkte, bleibt offen. In der Studie von Marukatat et. al. wurde die Hypoechogenität bei malignen Knoten in 80,7% der Fälle und bei benignen Knoten nur in 24,8% der Fälle nachgewiesen [40].

Die Bedeutung des Merkmals Hypoechogenität wird in der Literatur unterschiedlich bewertet: Srinivas et al. erkennen keinen Zusammenhang zwischen der Hypoechogenität eines Knotens und seiner Malignität [37], während Jaber et al. Hypoechogenität als deutliches Anzeichen für Malignität auffassen, [42]. Ihre Studie umfasste 127 Knoten (104 benigne und 23 maligne) und verglich die Zuverlässigkeit der TIRADS nach Kwak et al mit der von ACR-TIRADS.

Eigene Studie	Maligne (n=81)	Benigne (n=337)
Hypoechogenität	67 (82,72%)	240 (71,22%)
Vollständig solide	57 (70,37%)	235 (69,73%)
Unregelm. Randbegrenzung	56 (69,14%)	206 (61,13%)
Mikrokalzifizierung	19 (23,46%)	71 (21,07%)
Taller-than-wide-Form	2 (2,47%)	8 (2,34%)
Seifert et al.	Maligne (n=189)	Benigne (n=1022)
Hypoechogenität	160 (84,7%)	493 (48,20%)
Vollständig solide	163 (91,60%)	809 (79,1%)
Unregelm. Randbegrenzung	114 (60,3%)	121 (11,8%)
Mikrokalzifizierung	104 (55%)	189 (18,5%)
Taller-than-wide-Form	63 (33,3%)	151 (14,8%)
Kallepalli et al.	Keine Angaben	
Srinivas et al.	Maligne (n=25)	Benigne (n=340)
Hypoechogenität	12 (48%)	10 (2,9%)
Vollständig solide	13 (52%)	14 (4,1%)
Unregelm. Randbegrenzung	21 (84%)	1 (0,3%)
Mikrokalzifizierung	10 (40%)	5 (1,5%)
Taller-than-wide-Form	13 (52%)	1 (0,3%)
Marukatat et al.	Maligne (n=109)	Benigne (n=294)
Hypoechogenität	88 (80,7%)	73 (24,8%)
Vollständig solide	102 (93,6%)	254 (86,4%)
Unregelm. Randbegrenzung	52 (47,7%)	10 (3,4%)
Mikrokalzifizierung	51 (46,8%)	16 (5,4%)
Taller-than-wide-Form	28 (25,7%)	1 (0,3%)
Nabahati et al.	Maligne (n=163)	Benigne (n=1103)
Hypoechogenität	21 (12,9%)	39 (3,5%)
Vollständig solide	31 (19,0%)	203 (18,4%)
Unregelm. Randbegrenzung	3 (1,8%)	3 (0,3%)
Mikrokalzifizierung	15 (9,2%)	23 (2,1%)
Taller-than-wide-Form	8 (4,9%)	6 (0,5%)
Jabar et al.	Maligne (n= 23)	Benigne (n=104)
Hypoechogenität	17 (73,9%)	8 (7,7%)
Vollständig solide	23 (100%)	54 (51,9%)
Unregelm. Randbegrenzung	3 (13%)	4 (3,8%)
Mikrokalzifizierung	4 (17,4%)	2 (1,9%)
Taller-than-wide-Form	3 (13%)	2 (1,9%)

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der sonomorphologischen Merkmale in den in Tabelle 18 vorgestellten Studien [37-42]

Marukatat et al. [40] führt die erhöhte Malignitätsrate in seiner Studie (27%) auf die Selektion des Patientenkollektivs zurück. Ähnlich wie bei der eigenen Studie waren alle Patienten operiert worden. Dies bedeutet, dass überwiegend hochsuspekte Knoten in die Auswertung einbezogen wurden. Dementsprechend war mehr als die Hälfte der Knoten den höheren TIRADS-Klassen zugeordnet, so dass mit 19,4% auch ein hohes Malignitätsrisiko für das Gesamtkollektiv resultierte, während die natürliche Inzidenz maligner Knoten unter 5% liegt [38, 44].

In der Studie von Seifert et al. [38] wurden 1211 Knoten untersucht. Hiervon waren 84,4% benigne und 15,6% maligne. Eingeschlossen wurden szintigraphisch kalte oder indifferente Knoten, bei denen eine operative Therapie oder FNP erfolgt war. Ausgeschlossen wurden warme Knoten. Seifert et al. ermittelten für die TIRADS nach Kwak et al. eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 80%, für EU-TIRADS eine Sensitivität von 84% und Spezifität von 67% und für die ACR-TIRADS eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 80%. Im Vergleich zur eigenen Auswertung waren die Ergebnisse für die Sensitivität somit ähnlich, während sich deutliche Unterschiede für die Spezifität ergaben. Sie ist in der eigenen Studie außer für ACR-TIRADS deutlich geringer. Dies könnte auf die im eigenen Kollektiv enthaltenen autonomen Adenome zurückzuführen sein, die von Seifert et al. ausgeschlossen worden waren.

Nabahati et al. [41] aus Iran bewertet EU-TIRADS als ein verlässliches System zur Abschätzung des Malignitätsrisikos. Der Iran gilt wie Deutschland als ein Gebiet mit ungenügender Iodversorgung [38, 41]. Von den untersuchten 1266 Knoten waren 163 maligne (12,9%) und 1103 benigne. Für Knoten eines Durchmessers von $< 10\text{mm}$ bzw. $\geq 10\text{mm}$ ergaben sich keine Unterschiede in der Verteilung des Malignitätsrisikos. In dieser Studie fällt sowohl für die malignen wie auch für die benignen Knoten das seltene Auftreten malignitätssuspekter Merkmale (z.B. Hypoechogenität oder solider Aufbau) auf. Regionale Unterschiede könnten diesen Unterschied erklären und sollten daher bei Auswertung und Vergleich der Studien berücksichtigt werden.

Studie	TIRADS-Systeme	Malignitätsrate	Sensitivität/ Spezifität
Eigene Studie	TIRADS nach Kwak et al. ACR-TIRADS EU-TIRADS	81 (19,4%)	Kwak Sens. 70% Spez. 40% ACR Sens. 17% Spez. 89% EU Sens. 78% Spez. 27%
Seifert et al.	TIRADS nach Kwak et al. EU-TIRADS ACR-TIRADS	189 (15,6%)	Kwak Sens. 70% Spez. 80% ACR Sens. 68% Spez. 80% EU Sens. 84% Spez. 67%
Kallepalli et al.	ACR-TIRADS	24 (48%)	-/-
Srinivas et al.	TIRADS nach Kwak et al.	25 (6,84%)	-/-
Marukatat et al.	EU-TIRADS	109 (27%)	Sens. 86,2% Spez. 75,5%
Nabahati et al.	EU-TIRADS	163 (12,9%)	Sens. 63,4% Spez. 87,0%
Jabar et al.	TIRADS nach Kwak et al. ACR-TIRADS	23 (18,1%)	Kwak Sens. 100% Spez. 43,27% ACR Sens. 86,9% Spez. 53,2%

Tabelle 20: Übersicht der in verschiedenen Studien festgestellten Sensitivität und Spezifität des jeweiligen TIRADS-Systems und der Malignitätsrate des untersuchten Kollektivs

Auch die Zusammensetzung der Patientenkollektive, ihre Selektion und die Validierung der Ergebnisse könnten die Ergebnisse der zitierten Studien beeinflusst haben. So wurden im Rahmen der eigenen Studie nur Knoten mit einem sonographisch ermittelten Durchmesser von ≥ 10 mm eingeschlossen, während bei den 5 aufgelisteten Studien, mit Ausnahme der Studie von Seifert et al., die Knoten unabhängig von ihrer Größe ausgewertet wurden. Die Selektion der Patienten für die Studie von Seifert et al. setzte das Vorhandensein von kalten oder szintigraphisch indifferenten Knoten voraus [38]. Warme Knoten wurden hier ausgeschlossen, da deren Malignität als nicht wahrscheinlich angesehen wurde. Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigen jedoch, dass 3,9% der warmen Knoten eine maligne Histologie aufwiesen.

Die Validierung wurde in der Studie von Jabar et al., Nabahati et al. und teilweise auch in den Studien von Srinivas et al. und Seifert et al. anhand einer FNP durchgeführt. Dies stellt im Vergleich zum postoperativen histopathologischen Befund eine unsicherere Diagnose dar. So ergab sich im eigenen Kollektiv bei 50% der punktierten malignen Knoten (n=6) ein benigner Befund. Auch Jabar et al. wertet in seiner Studie [42] die Zytologie als potentielle Fehlerquelle.

Um die Vergleichbarkeit der Kollektive zu prüfen, wurde die Verteilung der malignitätsverdächtigen Merkmale betrachtet. Im Rahmen der eigenen Studie ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen benignen und malignen Knoten. Dies trifft für die in Tabelle 19 aufgelisteten Studien und die Mehrzahl der verglichenen Merkmale (z.B. Hypoechogenität) nicht zu.

Bemerkenswert ist das häufige Auftreten einer taller-than-wide-Form in einigen der aufgelisteten Studien (Tabelle 19). Da insbesondere größere Knoten oft eine unregelmäßige Form aufweisen, ist für das Ergebnis der taller-than-wide Auswertung ein Untersucher-abhängiger Effekt nicht auszuschließen. In der vorgelegten Studie basierte die Auswertung auf bereits vorhandenen sonographischen Aufnahmen. Zur sicheren Bewertung der Knoten wäre eine prospektive Studie erforderlich, bei der die Knoten von unterschiedlichen Untersuchern dargestellt und bewertet würden.

Die Überlegung, dass regionale Gegebenheiten das Auftreten der Knotenmerkmale beeinflussen, wird durch die ähnliche Häufigkeit der Merkmale „Hypoechogenität“ und „vollständig solide“ in der vorliegenden und in der Studie von Seifert et al. (beide Studien erfolgten an Patienten aus Deutschland) gestützt. Andererseits muss auch berücksichtigt werden, dass bestimmte diagnostische Verfahren länderspezifisch vermehrt zum Einsatz kommen, wie beispielsweise die Szintigraphie in Deutschland. Dies kann ebenfalls einen Einfluss auf die Verteilung der Knotenmerkmale haben, indem bevorzugt kalte Knoten einer zytologischen oder histologischen Validierung zugeführt werden. In allen Studien außer der Studie von Seifert et al. war die Szintigraphie kein Bestandteil der Diagnostik.

Durch die hohe Zahl an benignen Knoten, die als malignitätsverdächtig eingestuft wurden, kann vermutet werden, dass es einen bestimmten benignen Knotentyp gibt, der sich wie ein Karzinom verhält und somit malignitätsverdächtige sonographische Merkmale aufweist. Ein follikuläres Adenom kann, wie es von McHenry et al. [45] beschrieben wurde, weder klinisch noch sonographisch oder auch zytologisch von einem follikulären Karzinom unterschieden werden [45]. Das Auftreten follikulärer Adenome steht im Zusammenhang mit einer mangelnden Iodversorgung [45]. Laut dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, aktualisiert am 09.02.2021) und der Beschreibung von Scriba et al. [46] besteht keine optimale Iodversorgung in der deutschen Bevölkerung.

Zu den Merkmalen eines follikulären Adenoms gehört sonographisch ein solider Aufbau, Hypoechogenität und eine unregelmäßige Randbegrenzung [45], dazu eine szintigraphische Minderspeicherung, so dass es, wie von Joseph et al. [47] beschrieben wurde, zu falsch positiven Befunden kommen kann. Aufgrund dessen könnte das Vorkommen follikulärer Adenome die Erklärung für die im Vergleich zu anderen Studien zahlreichen, als malignitätsverdächtig eingestuften, benignen Knoten sein. Allerdings fällt auf, dass im Rahmen der eigenen Studie ein follikuläres Adenom in nur 10,8% der benignen Fälle histologisch diagnostiziert worden ist. Die Mehrheit der histologischen Befunde benignen Knoten beschreiben eine Struma nodosa ohne nähere Klassifizierung.

Zukünftige Studien sollten daher die Histologie benigner Knoten gezielter berücksichtigen.

4.2 Methodische Einflüsse bei der Klassifizierung von Schilddrüsenknoten

Die Bewertung sonographischer Untersuchungen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben der Erfahrung und der Kenntnis des Untersuchers kann ebenfalls der US-Gerätetyp einen Einfluss haben.

4.2.1 *Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher*

Um die Verlässlichkeit eines Auswertungsverfahrens zu prüfen, wird die Interobserver-Variabilität geprüft. Hierbei wird eine separate Auswertung von mehreren Untersuchern vorgenommen und verglichen. Je niedriger die Interobserver-Variabilität ist, desto zuverlässiger ist das Verfahren.

In der vorliegenden Studie konnte für die Intraobserver-Variabilität eine hohe Übereinstimmung festgestellt werden. Abgesehen von den Merkmalen Hypoechogenität und unregelmäßige Randbegrenzung, ergab sich für die restlichen Merkmale eine exakte Übereinstimmung. Für das Merkmal Hypoechogenität betrug der Übereinstimmungskoeffizient 97,4% und der Kappa-Wert 0,947, für das Merkmal unregelmäßige Randbegrenzung konnte ein Übereinstimmungskoeffizient von 87,1% und ein Kappa-Wert von 0,80 ermittelt werden.

Ähnlich war es bei der Interobserver-Variabilität (Hypoechogenität: Übereinstimmungskoeffizient 96,1%, Kappa 0,921; unregelmäßige Randbegrenzung: Übereinstimmungskoeffizient 83,6%, Kappa 0,733).

Eine geringe Interobserver-Variabilität wurde auch von Srinivas et al. beschrieben [37]. Hier wurde die Ultraschall-Untersuchung sowie die Auswertung von sechs verschiedenen Radiologen am gleichen Patientenkollektiv durchgeführt. Anhand des Kappa Wertes wurde eine hohe Übereinstimmung festgestellt werden (1,0 für die Merkmale „taller-than-wide“ und

„mikrokalzifiziert“). Dies entspricht den Ergebnissen der eigenen Arbeit (siehe Abbildung 20 und 21). Ebenfalls übereinstimmend wurden die Merkmale „unregelmäßige Randbegrenzung“ und „Hypoechoogenität“ von Srinivas et al. vereinzelt unterschiedlich bewertet.

Kritisch ist erneut anzumerken, dass die o.g. Auswertungen an vorhandenen Bilddaten, nicht jedoch vom Untersucher selbst durchgeführt wurden. In der Studie von Kallepalli et al. wurden die Sonogramme dagegen unmittelbar nach der Untersuchung ausgewertet [39]. Da die dokumentierten sonographischen Aufnahmen im Gegensatz zu CT oder MRT eine Auswahl darstellen, die individuell während der Untersuchung vorgenommen wurde, ist es denkbar, dass ein anderer Untersucher andere Aufnahmen erstellt hätte. Daher sind die dokumentierten Aufnahmen nicht nur vom Objekt, sondern auch von Erfahrung, Konzentration, Zielsetzung und Erwartung des jeweiligen Untersuchers abhängig. Dies kann die Auswertung und Bestimmung des TIRADS-Scores beeinflussen. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie sollten Durchführung und Auswertung der Untersuchung idealerweise durch die gleiche Person erfolgen und von mindestens einer weiteren Person überprüft werden, sofern die Datensätze nicht Benutzer-unabhängig in reproduzierbarer Qualität erzeugt werden. Srinivas et al. beschreibt dazu, dass die Interobserver-Variabilität geringer ist, je größer die Erfahrung der Untersucher ist [37].

4.2.2 Abhängigkeit der Ergebnisse vom benutzten US-Gerät

Die Qualität der sonographischen Aufnahmen spielt eine bedeutende Rolle bei der Auswertung der Schilddrüsenknoten. In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, inwiefern das verwendete Ultraschall-Gerät einen Einfluss auf die vorgenommenen Klassifizierungen der Knoten hatte.

Vergleicht man beide angewendeten Geräte im Hinblick auf die erfassten sonomorphologischen Merkmale können einzelne Unterschiede festgestellt werden. Bei malignen Knoten wurden die Charakteristika Hypoechoogenität, Mikrokalzifizierung, vollständig solide Struktur, unregelmäßige Randbegrenzung,

das taller-than-wide Merkmal sowie die zentrale Vaskularisierung mit dem HI Vision Avius® häufiger dargestellt als mit dem EUB 5500/6500® (vgl. Abbildung 22+23). Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,276$). Ein geräteabhängiger Effekt ist somit nicht bewiesen. Zum definitiven Ausschluss wäre es wünschenswert, dass die Knoten mit den zu vergleichenden Geräten separat untersucht würden. Dies ist jedoch nur in einer prospektiven Studie möglich.

In der Studie von Seifert et al. wurden ebenfalls die Ultraschall-Geräte HITACHI EUB 5000® und HITACHI Vision Avius® verwendet [38], jedoch nicht hinsichtlich der Merkmals-Erkennung verglichen. In der Studie von Srinivas et al. wurde nur ein Ultraschall-Gerät verwendet (GE VOLUSON 730 PRO; GE Healthcare, Milwaukee, USA) [37], so dass Vergleichsdaten aus anderen Studien derzeit nicht verfügbar sind.

4.3 Ist eine Verbesserung der Knotenbewertung durch Zusatzverfahren möglich?

Anhand der ermittelten Ergebnisse ergibt sich die Frage, ob durch Anwendung zusätzlicher Verfahren die Differenzierung suspekter Schilddrüsenknoten weiter verbessert werden kann.

4.3.1 Einfluss der Szintigraphie auf die TIRADS-Auswertung

In der Leitlinie für Schilddrüsendiagnostik wird unter anderem ein sonographisch sichtbarer Knoten mit einem Durchmesser von $\geq 1\text{cm}$ als Indikation für die Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie angegeben [48].

Wie im Ergebnisteil beschrieben, waren bei 68,83% der malignen Knoten szintigraphisch kalte Knoten identifiziert worden, 18,18 % der malignen Knoten waren szintigraphisch indifferent und 3,9% hypermetabol (heiß). Das Merkmal „kalt“ wies, wie in Kapitel 3.6.3 beschrieben, eine Sensitivität von 76% auf. Durch die Ergänzung der TIRADS Scores mit der Szintigraphie (Szintigraphie statt

Merkmal „taller-than-wide“) konnte die Sensitivität von 70% auf 84% erhöht werden (nicht signifikant, $p=0,971$). Die Spezifität verringerte sich jedoch von 40% auf 30%. Die Hypothese, dass sich das Malignitätsrisiko von szintigraphisch kalten oder indifferenten Knoten nicht unterscheidet, konnte widerlegt (Hypothese 3, siehe Kapitel 1.3, siehe Abbildung 39) und es ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,007$) in Bezug auf das Malignitätsrisiko zwischen kalten und indifferenten Knoten nachgewiesen werden.

Durch Einbeziehung des Merkmals „kalter Knoten“ (und die gleichzeitige Vernachlässigung des Merkmals „taller-than-wide“) ist es somit möglich, die Sensitivität des TIRADS-Scores zu erhöhen, eine verlässliche Dignitätsbeurteilung kann jedoch nicht erreicht werden.

Schenke et al. [49] untersuchten, inwiefern warme Knoten, die im Rahmen der TIRADS-Klassifikation als malignitätsverdächtig eingestuft worden waren, tatsächlich maligne waren. 615 Knoten wurden im Rahmen dieser Studie untersucht und in die TIRADS-Klassen nach Kwak et al. eingeteilt. Davon wurden 458 Knoten in die TIRADS-Klassen ≤ 3 , 4A und 4B eingeteilt und somit als nicht malignitätsverdächtig eingestuft. Nur bei einem Teilkollektiv von 42 Knoten (Patienten, die eine Radiojodtherapie ablehnten) wurde eine operative Therapie durchgeführt. Keiner der 42 Knoten erwies sich als maligne, so dass zu folgern wäre, dass bei Vorliegen eines warmen Knotens Malignität ausgeschlossen werden kann [49]. Demgegenüber ergab sich für das eigene Kollektiv, dass ein hypoechogener Knoten mit Autonomie ein Malignitätsrisiko von 9,4% aufweist, sich Malignität bei Nachweis eines warmen Knotens somit nicht definitiv ausschließen lässt (Hypothese 2, siehe Kapitel 1.3, siehe Abbildung 38).

Eine größere Studie zu dieser Thematik wurde von Baser et al. [50] vorgelegt. Von insgesamt 509 operierten Knoten waren 122 kalt, 364 heiß und 23 indifferent. Ähnlich wie bei der eigenen Auswertung ermittelten Baser et al. für heiße Knoten ein Malignitätsrisiko von 3,8% und für kalte Knoten von 6,6% [50].

In der Literatur finden sich zahlreiche kasuistische Beispiele für maligne Schilddrüsenknoten, die szintigraphisch als autonomes Adenom imponierten. So berichten Jähne et al. über einen heißen Knoten, der sich histologisch als

mikroinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom erwies [51]. Benzon et al. beschreiben einen ähnlichen Fall, bei dem die Histologie ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom ergab [52]. Mirfakhree et al. stellen fest, dass die Mehrheit der malignen heißen Knoten histologisch auf die follikuläre Variante von papillären Schilddrüsenkarzinomen zurückzuführen sei (18,2% der papillären Karzinome) [53].

Es besteht somit die Vermutung, dass ein Zusammenhang zwischen Tumortyp und dem Nachweis eines hypermetabolen Knotens besteht, der jedoch weiterer klärender Untersuchungen bedarf. Es ist jedoch festzustellen, dass durch den Nachweis einer funktionellen Autonomie Malignität keinesfalls ausgeschlossen werden kann und Knoten mit weiteren verdächtigen Merkmalen einer zusätzlichen Diagnostik bedürfen.

4.3.2 Stellenwert der FNP

Die Indikation für eine FNP ist nach der Leitlinie für Schilddrüsendiagnostik unter anderem das Vorliegen von klinisch oder sonographisch malignitätsverdächtigen Knoten mit einem Durchmesser von >1 cm [48]. Die Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) formulierte das Ziel der FNP darin, durch benigne Punktionsbefunde die Anzahl operativer Eingriffe zu verringern [54]. Im Hinblick auf negative Punktionsbefunde, bei denen histologisch Malignität bestätigt wurde, wurde festgestellt, dass diese im Vergleich zu positiven Befunden nur eine geringe Aggressivität, eine kleine Größe und ein nicht fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen [54].

Betrachtet man die Anzahl der FNP's, die im vorliegenden Gesamtkollektiv durchgeführt wurden, fällt auf, dass diese mit weniger als 6 % der Knoten sehr gering ist. Hiervon waren 52 % benigne und nur bei 50% der 6 malignen Knoten ergab sich ein pathologischer Befund. Falsch positive Befunde traten nicht auf, in 26,32% waren die Punktionen jedoch nicht repräsentativ und in 5,3% war das

Ergebnis unklar (follikuläre Neoplasie), so dass eine histologische Klärung (d.h. eine Operation) erforderlich wurde.

Diese Ergebnisse zeigen die Grenzen der FNP in der klinischen Routinesituation, die durch zahlreiche nicht repräsentative oder unklare Punktate charakterisiert ist. Während der positive Punktionsbefund als zuverlässig angesehen werden kann, schließt eine negative FNP Malignität nicht definitiv aus, so dass über weitere Maßnahmen unter Würdigung aller bekannten klinischen Gesichtspunkte entschieden werden muss. Dies unterstreicht die Bedeutung einer möglichst zuverlässigen sonographischen Malignitätsbeurteilung.

4.3.3 Aussagekraft der Elastographie

Die Elastographie wird in der Diagnostik der Schilddrüsenknoten als ergänzende Untersuchungsmethode neben der Szintigraphie und FNP angewandt [55].

Ob die Elastographie eine sinnvolle Ergänzung der Diagnostik darstellt, wurde in verschiedenen Studien untersucht, die jedoch zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kamen. In der Studie von Friedrich-Rust et al. [56] wurde die Elastographie als Ergänzung der Diagnostik empfohlen, weil sie zu einer Verbesserung der Bewertung der Schilddrüsenknoten und folglich zu einer Verringerung der Anzahl operativer Eingriffe führen kann. Im Gegensatz dazu bewerten Schenke et al. [43] die Elastographie als eine eher vernachlässigbare Untersuchungsmethode. Die eigenen Ergebnisse unterstützen diese Bewertung, da die Ergänzung der TIRADS-Scores durch Ersatz des Merkmals „taller-than-wide“ durch elastographische Befunde zur keiner signifikanten Verbesserung oder gar Veränderung der Abschätzung des Malignitätsrisikos führte (siehe Abbildung 36).

Eine ähnliche Beurteilung wird auch in der Leitlinie der World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology abgegeben [57]. Hier wird festgestellt, dass die Elastographie aufgrund der anatomischen Gegebenheiten wie z.B. der Pulsation der Carotiden artefaktbehaftet ist und durch Kalzifikationen und zystische Areale im inneren der Schilddrüsenknoten beeinträchtigt werden kann.

Auch die Interobserver-Variabilität sei aufgrund der Kompressionszyklen und der daraus resultierenden Pulsation der Carotiden hoch [57], so dass die Methode nur eine geringe Sensitivität besitze [55].

4.3.4 Verbesserungsansätze für TIRADS

Neben der Einbindung von Zusatzverfahren stellt sich die Frage, ob durch eine genauere Bewertung der sonomorphologischen Merkmale eine Verbesserung der TIRADS-Klassifikation möglich ist. Hierzu könnten, wie von Kallepalli et al. [39] vorgeschlagen, einzelne Merkmale priorisiert werden, so dass sie eine höhere Aussagekraft im Hinblick auf Malignität erhalten.

Die vorgelegte Studie kann dies nicht unterstützen. Betrachtet man die Verteilung der einzelnen Merkmale bei malignen und benignen Knoten, so sind keine relevanten Unterschiede zu erkennen (Abbildung 19). Lediglich für die Hypoechogenität ergibt sich ein signifikant ($p=0,035$) häufigeres Auftreten bei Malignität.

Auch die im Rahmen der eigenen Arbeit untersuchten Hypothesen beschäftigten sich mit der Frage, ob eine Verbesserung der Knotendifferenzierung durch TIRADS, evt. unter Einbeziehung der Schilddrüsenszintigraphie erreicht werden kann. Die verschiedenen Scoring-Systeme können zwar nicht eine eindeutige Unterscheidung zwischen benignen und malignen Knoten erzielen, wohl aber eine Risiko-angepasste Indikationsstellung zur FNP, auf deren Ergebnis dann die Indikation zur operativen Therapie beruht. Aufgrund der von Kwak et al. [33] publizierten Ergebnisse war zu vermuten, dass bei Knoten mit 3 und mehr suspekten sonomorphologischen Merkmalen (TIRADS-Score 4C oder 5) überwiegend Karzinome vorliegen. Dementsprechend wurden die Hypothesen 1 und 4 formuliert.

Tatsächlich zeigte es sich, dass bei Fehlen der Merkmale „Hypoechogenität“, „unregelmäßige Randbegrenzung“ der Knoten und „Mikrokalzifizierung“ in weniger als 5% der Fälle (4,3%) ein maligner Knoten vorlag. In diesen Fällen wäre somit eine Operation nicht erforderlich und selbst die Notwendigkeit einer

FNP mit der Möglichkeit nicht verwertbarer, unklarer oder falsch negativer Befunde wäre zu diskutieren. Allerdings betraf diese Konstellation lediglich 5,5% der operierten Knoten, so dass ihr nur eine relativ geringe praktische Bedeutung zukommt.

Überraschenderweise fand sich für die untersuchten Kombinationen der Merkmale „Hypoechogenität“, „solider Aufbau“, „unregelmäßige Randbegrenzung“ oder „Mikrokalzifizierung“ nicht das in Hypothese 4 erwartete hohe Malignitätsrisiko von über 95%, sondern es ergaben sich lediglich Werte zwischen 21% und 25%, die dem Malignitätsrisiko kalter Knoten entsprechen. Hier lieferte die TIRADS-Klassifikation somit keine Verbesserung. Mögliche Gründe für dieses Ergebnis sind bereits unter 4.1 diskutiert worden.

Die Bedeutung der Schilddrüsenszintigraphie und der durch sie nachweisbaren kalten und warmen Knoten wurde durch die Hypothesen 2 und 3 geprüft. In der Leitlinie der ATA [58] wird lediglich der Nachweis warmer Knoten bei gleichzeitig zumindest latent hyperthyreoter Stoffwechsellage als relevant angesehen. In diesem Fall ergibt sich hieraus die Indikation zur definitiven Therapie, i.d.R. durch Radioiod. In anderen Leitlinien (z.B. Deutschland, S1-Leitlinie für Schilddrüsenszintigraphie) wird der Szintigraphie eine größere Bedeutung beigemessen, so dass ihre Durchführung bei Knoten eines Durchmessers über 1 cm generell empfohlen wird [59]. Dabei geht man u.a. davon aus, dass bei Nachweis warmer Knoten Malignität sehr unwahrscheinlich ist, auf eine weitere Diagnostik daher oft verzichtet werden kann. Dieser Auffassung widerspricht die Prüfung der Hypothese 2, die von einem Malignitätsrisiko warmer Knoten von weniger als 2% ausging. Tatsächlich ergab sich bei kleiner Fallzahl jedoch ein Risiko von 9,4%, welches die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen anzeigt. Die TIRADS-Klassifikation ist hierbei nicht hilfreich (Tabelle 7).

Während früher der Nachweis eines kalten Knotens als wichtiger Hinweis für mögliche Malignität betrachtet wurde, spielt dies in den meisten aktuellen Leitlinien keine Rolle mehr. Die Ergebnisse der eigenen Auswertung belegen jedoch das erhöhte Malignitätsrisiko kalter Knoten gegenüber szintigraphisch indifferenten oder warmen Knoten (signifikant mit $p=0,007$). Hypothese 3, die von

keinem unterschiedlichen Malignitätsrisiko ausging, musste daher verworfen werden (Malignitätsrisiko kalter Knoten: 28,60%; indifferenter Knoten: 14,3%; warmer Knoten: 9,4%). Die Einbeziehung des Merkmals „kalter Knoten“ in den TIRADS-Score erhöht zwar dessen Sensitivität, das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,971$).

4.4 Limitationen der Studie

Dadurch, dass die untersuchten Daten während eines langen Zeitraums (30.10.2003 bis zum 10.02.2016) erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass die sonographischen Untersuchungen von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden, die trotz standardisierter Unterweisung individuelle Vorgehensweisen bei Darstellung und Dokumentation der Knoten anwendeten. Überdies wurden in dem Zeitraum zwei unterschiedliche Ultraschallgeräte verwendet. Beide Faktoren haben die Qualität der Sonogramme beeinflusst, so dass diese eine Inhomogenität aufweist.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass sich das Patientenkollektiv überwiegend aus Patienten zusammensetzt, bei denen bereits ein Verdacht auf Malignität bestand (siehe Abbildung 42).

Zusätzlich wurde im Patientenkollektiv sehr selten ein Knoten punktiert und von den durchgeführten FNP's wiesen eine hohe Anzahl einen nicht repräsentativen Befund auf.

Somit wurden nahezu ausschließlich suspekte Knoten in die Studie eingeschlossen, jedoch keine unverdächtigen Knoten, die in der TIRADS-Klassifikation einen 4A- oder 4B-Befund ergeben hätten, was die Statistik deutlich verändert hätte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit sollte anhand vorliegender sonographischer und histologischer Befunde retrospektiv untersucht werden, welches sonographische Knotenmerkmal oder welche Merkmalskombination im Vergleich zur TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. [33] die sicherste Differenzierung zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten zulässt und ob die Szintigraphie eine signifikante Verbesserung der sonographischen Knoten-Differenzierung ermöglicht

Es wurden 418 Schilddrüsenknoten von insgesamt 159 Patienten sonographisch bezüglich ihrer Dignität klassifiziert und die Befunde anschließend mit der Knotenhistologie verglichen. Neben der Klassifikation nach Kwak et al. [33] erfolgte die Anwendung der EU- und ACR-TIRADS. Vorhandene Szintigraphien und Elastographien wurden auch ausgewertet und ihre Eignung für die Dignitätsbeurteilung der Schilddrüsenknoten geprüft. Zusätzlich wurde die Inter- und Intraobserver-Variabilität bestimmt sowie der Einfluss der verwendeten Ultraschallgerätes (EUB, AVIUS) auf das Untersuchungsergebnis verglichen.

Bei mehr als der Hälfte aller Knoten (maligne wie auch benigne) lagen die TIRADS-Scores nach Kwak et al., im Bereich einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit (4C+5: maligne: 70%; benigne: 59,6%). Bei Anwendung der EU-TIRADS ergab sich ebenfalls eine nahezu gleiche Häufigkeit suspekter EU5-Befunde bei benignen (73,00%) und maligne (77,80%) Knoten, und auch nach der ACR-TIRADS zeigte die Mehrheit der Knoten (maligne:77,80%; benigne: 73,00%) mit TR4 einen hochsuspekten Befund. Das ermittelte Malignitätsrisiko des Gesamtkollektivs unterschied sich bei allen Auswertungssystemen von den von Kwak et al. [33] mitgeteilten Daten. Mit der TIRADS nach Kwak et al. und der EU-TIRADS kann eine hohe Sensitivität erreicht werden (Kwak: 70%, EU: 78%). Die ACR-TIRADS erzielt eine geringe Sensitivität, ist aber das Testverfahren mit der höchsten Spezifität (89%). Weiterführende Untersuchungen wie die Elastographie konnten keine eindeutige Verbesserung in der Sensitivität des Auswertungsverfahrens der

Schilddrüsenknoten herbeiführen. Bei Ergänzung der Auswertung durch die Szintigraphie erhöhte sich die Sensitivität in nicht signifikantem Umfang ($p=0,971$).

Die Ergebnisse der beiden Ultraschallgeräte zeigten eine hohe Übereinstimmung. Ebenso ergab sich eine sehr niedrige Inter- und Intraobserver-Variabilität, so dass eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher oder vom verwendeten Gerät nicht wahrscheinlich ist. Lediglich zwei Merkmale wurden in geringem Ausmaß unterschiedlich befundet. (Intraobserver: Hypoechogenität Kappa 0,947, unregelmäßige Randbegrenzung Kappa 0,80; Interobserver: Hypoechogenität Kappa 0,921, unregelmäßige Randbegrenzung Kappa 0,733). Somit ergibt sich kein Hinweis darauf, dass das verwendete US-Gerät oder der Untersucher einen relevanten Einfluss auf die Auswertung der Knoten gehabt hätten.

Die Versuche, durch Priorisierung einzelner sonographischer Merkmale oder unter Einbeziehung der Schilddrüsenszintigraphie die Knotenklassifizierung zu verbessern, führten zu keinem positiven Ergebnis, da alle getesteten Merkmale bei malignen und benignen Knoten in vergleichbarer Häufigkeit vorkommen. Auch durch die Einbeziehung der Schilddrüsenszintigraphie ergab sich nur eine geringfügige Verbesserung, obwohl das Malignitätsrisiko kalter Knoten gegenüber indifferenten Knoten signifikant erhöht ist ($p=0,007$).

Das Problem der Charakterisierung von Schilddrüsenknoten ist daher auch weiterhin noch nicht vollkommen zufriedenstellend gelöst. Die großen Unterschiede in der Merkmalsfrequenz in den publizierten Studien lässt die Vermutung zu, dass regionale Unterschiede der Knoteneigenschaften bestehen, die bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Duplexsonographie (Transversalschnitt des linken Schilddrüsenlappens) mit Darstellung eines Schilddrüsenknotens mit peripherer Vaskularisierung (gelber Pfeil), der V.jugularis interna (blauer Pfeil) und A. carotis communis (roter Pfeil). Flussrichtung: blau = vom Schallkopf weg und rot = zum Schallkopf hin.....	7
Abbildung 2: Elastographie eines Schilddrüsenknotens mit verhärteten Arealen (blau, gelber Kreis).....	9
Abbildung 3: Schilddrüsenszintigraphie mit nahezu fehlender Speicherung im rechten Schilddrüsenlappen (großer kalter knoten), normaler Gesamtspeicherung (99mTc-Uptake).....	10
Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs	20
Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs	21
Abbildung 6: Solider, homogen aufgebauter hypoechogener Knoten im rechten Schilddrüsenlappen (gelber Pfeil).....	24
Abbildung 7: Knoten im rechten Schilddrüsenlappen (rechte Bildhälfte) mit unregelmäßiger Randbegrenzung (gelber Pfeil) und Mikrokalk (blauer Pfeil).....	25
Abbildung 8: Mikrokalzifizierungen innerhalb eines echoarmen Knotens (gelber Pfeil) im rechten Schilddrüsenlappen; links: transversaler und rechts sagittaler Schnitt. Rot markierte Fläche: Vergrößerungsausschnitt in Abbildung 9.....	26
Abbildung 9: Vergrößerung des markierten Ausschnittes aus Abbildung 10, Mikrokalk (gelbe Pfeile) im echoarmen Knoten (links: Transversalschnitt, rechts: Sagittalschnitt).	26
Abbildung 10: Hypoechogener Knoten im linken Schilddrüsenlappen, blauer Pfeil = Schallauslöschung durch Kalkscholle; roter Pfeil = Makrokalk im Knoten, grüner Pfeil= umliegendes Muskelgewebe	27
Abbildung 11: Hypoechogener Knoten im linken Schilddrüsenlappen: Der anteriorposteriore Durchmesser (blau) ist größer als der transversale Durchmesser (rot) => taller-than-wide.....	28
Abbildung 12: Knoten im Bereich des Schilddrüsen-Isthmus mit starker zentraler Vaskularisierung (gelber Pfeil).....	29
Abbildung 13: Knoten im linken Schilddrüsenlappen mit peripherer Vaskularisierung (gelber Pfeil).....	29

Abbildung 14: Elastographisch harter Knoten (blaues Areal, gelber Kreis) im linken Schilddrüsenlappen. Sonographisch echoarm, teils zystisch mit Mikrokalk.	32
Abbildung 15: Kalter Knoten am unteren Pol des linken Schilddrüsenlappens (schwarzer Pfeil).....	33
Abbildung 16: Tumor-Stadien der malignen Knoten (n=81) in Prozent	37
Abbildung 17: Verteilung der sonomorphologischen Merkmale bei malignen Knoten ..	38
Abbildung 18: Verteilung der sonomorphologischen Merkmale bei benignen Knoten .	39
Abbildung 19: Vergleichende Darstellung der Häufigkeit der sonomorphologischen Merkmale bei malignen und benignen Knoten	40
Abbildung 20: Intraobserver-Variabilität bei einem Teilkollektiv von 100 Knoten.....	41
Abbildung 21: Interobserver-Vergleich bei einem Teilkollektiv von 100 Knoten; V_k = Variationskoeffizient.....	42
Abbildung 22:Vergleich der Befunde der eingesetzten US-Geräte bei malignen Knoten	44
Abbildung 23: Vergleich der Befunde der eingesetzten US-Geräte bei benignen Knoten	45
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der TIRADS-Stadien der US-Geräte Avius® und EUB5500/6500®	46
Abbildung 25: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen 3-5: Vergleich der Ergebnisse der Geräte Hitachi HI Vision Avius® und Hitachi EUB 5500/6500® mit den Daten von Kwak et al.	47
Abbildung 26: Szintigraphische Auswertung benigner und maligner Knoten	50
Abbildung 27: TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. der malignen und benignen Schilddrüsenknoten.....	53
Abbildung 28: Gesamtverteilung in die EU-TIRADS-Scores und Vergleich zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten	55
Abbildung 29: Gesamtverteilung der ACR-TIRADS-Scores und Vergleich zwischen malignen und benignen Schilddrüsenknoten	57
Abbildung 30: ROC-Kurven für das TIRADS nach Kwak et al., EU-TIRADS und ACR-TIRADS	58
Abbildung 31: Häufigkeit der TIRADS-Scores bei malignen Schilddrüsenknoten. Vergleich des eigenen Kollektivs mit den Daten von Kwak et. al.	59
Abbildung 32: Einteilung der untersuchten Schilddrüsenknoten in die TIRADS-Klassen nach Berücksichtigung des szintigraphischen Befundes	61

Abbildung 33: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen, Vergleich der eigenen Auswertung nach Kwak et al. mit der eigenen Auswertung mit Einbeziehung der Szintigraphie	61
Abbildung 34: ROC-Kurven für das TIRADS nach Kwak et al. und der Ergänzung der TIRADS-Scores durch die Szintigraphie.....	62
Abbildung 35: Einteilung der untersuchten Schilddrüsennoten in die TIRADS-Klassen nach der Ergänzung der TIRADS-Scores mit der Elastographie.....	63
Abbildung 36: Malignitätsrisiko der TIRADS-Klassen, Vergleich der eigenen Auswertung nach Kwak et al. mit der eigenen Auswertung mit Einbeziehung der Elastographie.....	63
Abbildung 37: Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten bei Fehlen der Merkmale Hypoechogenität, unregelmäßige Randbegrenzung, Mikrokalzifizierung (n=23).....	65
Abbildung 38: Malignitätswahrscheinlichkeit von hypoechogenen Knoten mit Autonomie (n=32).....	66
Abbildung 39: Vergleich des Malignitätsrisikos bei szintigraphisch kalten bzw. indifferenten Knoten.....	67
Abbildung 40: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau und unregelmäßige Randbegrenzung.....	68
Abbildung 41: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau und Mikrokalzifizierung	69
Abbildung 42: Malignitätsrisiko von Knoten mit den Merkmalen Hypoechogenität, solider Aufbau, unregelmäßige Randbegrenzung und Mikrokalzifizierung.....	70
Abbildung 43: Malignitätsrisiko des Gesamtkollektivs (n=418) basierend auf den Daten von Kwak et al.....	71

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TIRADS-Klassen nach Kwak et al.[33].....	14
Tabelle 2: EU-TIRADS-Klassen	15
Tabelle 3: Punktebewertung der sonomorphologischen Merkmale für die Klassifizierung in die ACR-TIRADS.....	16
Tabelle 4: Einteilung nach dem ACR-TIRADS-System.....	16
Tabelle 5: Vergleich des prozentualen Malignitätsrisikos in den verschiedenen Klassen des K-TIRADS, ACR-TIRADS und EU-TIRADS.....	17
Tabelle 6: Vergleich der Merkmalsausprägung bei malignitätsverdächtigen bzw. nicht-malignitätsverdächtigen Befunden.....	23
Tabelle 7: Einteilung der TIRADS-Klassifikation nach Kwak et al. anhand der Anzahl malignitätsverdächtiger sonomorphologischer Merkmale [22].....	30
Tabelle 8: Einteilung der Schilddrüsenknoten anhand der sonomorphologischer Merkmale gemäß EU-TIRADS	30
Tabelle 9: Einteilung der Schilddrüsenknoten anhand der Summe der Punktwerte der jeweiligen malignitätsverdächtigen sonomorphologischen Merkmale gemäß ACR-TIRADS (siehe Tabelle 3).....	31
Tabelle 10: Feinnadelpunktion der Knoten (n=25).....	51
Tabelle 11: TIRADS-Klassifizierung (Kwak et al.) der malignen Schilddrüsenknoten gemäß dem histologischen Tumortyp.....	52
Tabelle 12: TIRADS-Klassifizierung (Kwak et al) der benignen Schilddrüsenknoten gemäß dem histologischen Ergebnis	52
Tabelle 13: Verteilung der malignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (EU-TIRADS) unter Berücksichtigung des histologischen Tumortyps.....	54
Tabelle 14: Verteilung der benignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (EU-TIRADS) unter Berücksichtigung der Histologie.	54
Tabelle 15: Verteilung der malignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (ACR-TIRADS) unter Berücksichtigung des Tumortyps.	56
Tabelle 16: Verteilung der benignen Schilddrüsenknoten auf die einzelnen TIRADS-Klassen (ACR-TIRADS) unter Berücksichtigung der Histologie.	56
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität der TIRADS-Klassifikationen.....	58
Tabelle 18: Studien zur Anwendung der TIRADS-Klassifikation [37-42].....	75

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der sonomorphologischen Merkmale in den in Tabelle 18 vorgestellten Studien [37-42] 77

Tabelle 20: Übersicht der in verschiedenen Studien festgestellten Sensitivität und Spezifität des jeweiligen TIRADS-Systems und der Malignitätsrate des untersuchten Kollektivs..... 79

8 Literaturverzeichnis

1. Endokrinologie, D.G.f. *Schilddrüsenknoten*. 2013-2022; Available from: <https://www.endokrinologie.net/krankheiten-schilddruese-knoten.php>.
2. Mann, K., B. Quadbeck, and O.E. Janssen, *6.2 Epidemiologie und diagnostische Möglichkeiten bei Schilddrüsenknoten*, in *Schilddrüse 2003*, D. Markus and H. Schicha, Editors. 2013, De Gruyter: Berlin, Boston. p. 397-401.
3. Fischer, T., A. Thomas, and U. Interdisziplinäres, *Elastographie der Schilddrüse–Was bringt?*
4. Giovanella, L., [*Thyroid nodules: clinical management and differential diagnosis*]. Praxis (Bern 1994), 2009. **98**(2): p. 83-90.
5. Feldkamp, J.J.E.u.P.d.S., *2.4 Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen*. p. 53.
6. Institut, R.K. *Schilddrüsenkrebs ICD-10 C73*. 30.09.2022 [cited 2022 11.11.2022]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html.
7. Brabant, G., *6.3 Überdiagnostik bei Schilddrüsenknoten?*, in *Schilddrüse 2003*, D. Markus and H. Schicha, Editors. 2013, De Gruyter: Berlin, Boston. p. 401-407.
8. Heufelder, A.E., *Die Thyreoiditiden: Aktueller Stand der Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Dtsch Arztebl International, 1998.
9. Ulm, C.C.C. *Schilddrüsenkarzinom*. 2022 [cited 2022 13.10.2022]; Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/fuer-patienten-und-angehoerige/krebserkrankungen/schilddruesenkarzinom.html>.
10. Zieren, P.D.m.H.U. *Schilddrüsenkrebs (Struma maligna)*. 11.11.2022; Available from: <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruesenerkrankungen/schilddruesenkrebs/>.
11. Zieren, P.D.m.H.U. *Aktuelle Konzepte zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms*. 13.11.2022; Available from: <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruesenerkrankungen/schilddruesenkrebs/fachaufsatz-aktuelle-konzepte-zur-therapie-des-schilddruesenkarzinoms/>.
12. Schmid, K.W., *Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen*. Der Onkologe, 2010. **16**(7): p. 644-656.
13. Simon, D. and M. Boucher, *Papilläres Schilddrüsenkarzinom*, in *Viszeral-und Allgemein Chirurgie*. 2022, Springer. p. 1-16.
14. Dettmer, M., et al., *Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome: Eine unterdiagnostizierte Entität*. 2020. **41**: p. 1-8.
15. Theurer, S., J. Rawitzer, and K.J.D.C. Schmid, *Pathology and molecular profile of differentiated thyroid carcinoma*. 2020. **91**: p. 999-1006.
16. Hershman, J.M. *Bösartige Tumoren der Schilddrüse*. 2020 [cited 2022 16.10.2022]; Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/schilddr%C3%BCsenerkrankungen/b%C3%B6sartige-tumoren-der-schilddr%C3%BCse>.
17. Müller, N., et al., *Seltene Metastase eines Mammakarzinoms in einer Struma multinodosa*. 2012. **50**(08): p. K415.
18. Amann, K., R. Kain, and G. Klöppel, *Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 2015: Springer-Verlag.

19. Meller, J., et al., *Das differenzierte Schilddrüsen-Karzinom bei Kindern und Jugendlichen*. 1998. **210**(05): p. 373-378.
20. Dietlein, M. and H. Schicha, *Schilddrüse 2003: Zufallsbefund Schilddrüsenknoten, latente Schilddrüsenfunktionsstörungen; wissenschaftliche Fortbildungsveranstaltung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unter Beteiligung der Arbeitsgemeinschaft Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie-CAEK, Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*. 2004: Walter de Gruyter.
21. Musholt, T., et al., *Aktualisierung der s2k-Leitlinie*. 2018. **89**(9): p. 699-709.
22. Dietlein, M. and H. Schicha, *6.4 Der Schilddrüsenknoten – Vorschläge für diagnostische Leitlinien*, in *Schilddrüse 2003*, D. Markus and H. Schicha, Editors. 2013, De Gruyter: Berlin, Boston. p. 408-419.
23. Vockelmann, C.J.F.M.F.A., *Studium und Beruf, Physikalische Grundlagen der Sonographie–176*. 2014: p. 175.
24. Sohn C, H.W., Hrsg. 3., *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2012: Georg Thieme Verlag KG
25. Jenderka, K.V. and S. Delorme, *[Principles of Doppler sonography]*. *Radiologe*, 2015. **55**(7): p. 593-609; quiz 610.
26. T. Hartmann, M.K.-S., C. Vockelmann (Hrsg.) *Fachwissen MTRA*. 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
27. Frey, H., *Realtime-Elastographie*. *Der Radiologe*, 2003. **43**(10): p. 850-855.
28. Feldkamp, J., D. Führer, and M.J.D.A.I. Luster, *Feinnadelpunktion in der Abklärung von Schilddrüsenknoten: Indikation, Durchführung und Interpretation*. 2016. **113**: p. 353-359.
29. Derwahl, K.M. and P. Goretzki, *[Thyroid nodules: The Guidelines of the American Thyroid Association from a European Perspective]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020. **145**(17): p. 1227-1235.
30. Horvath, E., et al., *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(5): p. 1748-51.
31. Ko, S.Y., et al., *Application of the Thyroid Imaging Reporting and Data System in thyroid ultrasonography interpretation by less experienced physicians*. *Ultrasonography*, 2014. **33**(1): p. 49-57.
32. Moon, H.J., et al., *Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy?* *Radiology*, 2010. **255**(1): p. 260-9.
33. Kwak, J.Y., et al., *Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk*. *Radiology*, 2011. **260**(3): p. 892-9.
34. Schenke, S., et al., *Diagnostic Performance of Different Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS and ACR TI-RADS) for Risk Stratification of Small Thyroid Nodules (≤ 10 mm)*. *J Clin Med*, 2020. **9**(1).
35. Tessler, F.N., et al., *ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee*. *J Am Coll Radiol*, 2017. **14**(5): p. 587-595.
36. Schmidt, G. and C. Görg, *Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. 2015: Georg Thieme Verlag.
37. Srinivas, M.N., et al., *A Prospective Study to Evaluate the Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System in Differentiation between Benign and Malignant Thyroid Lesions*. *J Clin Imaging Sci*, 2016. **6**: p. 5.
38. Seifert, P., et al., *Diagnostic Performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as Well as ATA Guidelines for the Ultrasound Risk Stratification of Non-Autonomously*

- Functioning Thyroid Nodules in a Region with Long History of Iodine Deficiency: A German Multicenter Trial.* *Cancers* (Basel), 2021. **13**(17).
39. Kallepalli, V.S.D., T. Nelson, and S. Sanniyasi, *Analysis of Thyroid Imaging Reporting and Data System Criteria and Its Correlation With the Pathological Results.* *Cureus*, 2023. **15**(6): p. e40117.
40. Marukatat, N., P. Parklug, and C. Chanasriyotin, *Comparison of the diagnostic accuracy of K-TIRADS and EU-TIRADS guidelines for detection of thyroid malignancy on ultrasound.* *Radiography* (Lond), 2023. **29**(5): p. 862-866.
41. Nabahati, M. and Z. Moazezi, *Performance of European Thyroid Imaging Reporting and Data System in Stratifying Malignancy Risk of Thyroid Nodules: A Prospective Study.* *J Med Ultrasound*, 2023. **31**(2): p. 127-132.
42. Jabar, A.S.S., P. Koteswara, and J. Andrade, *Diagnostic reliability of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) in routine practice.* *Pol J Radiol*, 2019. **84**: p. e274-e280.
43. Schenke, S., M.J.U.i.m. Zimny, and biology, *Combination of sonoelastography and TIRADS for the diagnostic assessment of thyroid nodules.* 2018. **44**(3): p. 575-583.
44. Farahati, J., et al., *Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma.* *Nuklearmedizin*, 2019. **58**(2): p. 86-92.
45. McHenry, C.R. and R. Phitayakorn, *Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland.* *The Oncologist*, 2011. **16**(5): p. 585-593.
46. Scriba, P.C., H. Heseker, and A.J.P.u.G. Fischer, *Jodmangel und Jodversorgung in Deutschland.* 2007. **2**(3): p. 143-148.
47. Joseph, K., et al., *Scintigraphy of parathyroid adenomas with 99mTc-sestamibi in an endemic goiter area.* 1994. **33**(3): p. 93-98.
48. Dietlein, M., et al. *S1-Leitlinie Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m Per technetat und I-123 Natriumiodid.* 2022 [cited 2023 21.09.2023]; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-011m_S1_Schilddruesenszintigraphie-Tc-99m-Per technetat-I-123_Natriumiodid__2023-04.pdf.
49. Schenke, S., et al., *Risk Stratification of Thyroid Nodules Using the Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS): The Omission of Thyroid Scintigraphy Increases the Rate of Falsely Suspected Lesions.* *J Nucl Med*, 2019. **60**(3): p. 342-347.
50. Baser, H., et al., *Are cytologic and histopathologic features of hot thyroid nodules different from cold thyroid nodules?* *Diagn Cytopathol*, 2019. **47**(9): p. 898-903.
51. Jähne, J., et al., *[The "hot" thyroid gland carcinoma and a critical look at thermal ablation].* *Chirurg*, 2021. **92**(1): p. 34-39.
52. Benzon, M., et al., *Follicular carcinoma masquerading as a hot nodule in a pediatric patient.* 2018. **84**(6): p. 1117-1119.
53. Mirfakhraee, S., et al., *A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature.* *Thyroid Res*, 2013. **6**(1): p. 7.
54. Hobbs, H.A., et al., *Applying the Society of Radiologists in Ultrasound recommendations for fine-needle aspiration of thyroid nodules: effect on workup and malignancy detection.* *AJR Am J Roentgenol*, 2014. **202**(3): p. 602-7.
55. Rayes, N., *Wertigkeit der Sono-Elastographie von Schilddrüsenknoten.* 2018.
56. Friedrich-Rust, M., et al., *Evaluation of strain elastography for differentiation of thyroid nodules: results of a prospective DEGUM multicenter study.* 2016. **37**(03): p. 262-270.
57. Cosgrove, D., et al., *WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 4. Thyroid.* 2017. **43**(1): p. 4-26.
58. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American*

- Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*, 2016. **26**(1): p. 1-133.
59. (DGN), D.G.f.N.e.V. *S1-Leitlinie Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m Pertechnetat und I-123 Natriumiodid*. 2022 [cited 2023 19.12.2023]; Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/031-011>.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Bares durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Bares, Betreuer.

Die sonographischen und szintigraphischen Aufnahmen, die für diese Studie verwendet wurden, wurden durch mich befundet und ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und Anleitung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Professor Dr. Bares verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Filderstadt, den 30.12.2023

Serien Amr

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlichst bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Bares für die Auswahl des Themas und der enormen Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Bökle für die Einführung und Betreuung während der Datenerfassung.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Jacoby vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie für die statistische Beratung bedanken.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich herzlichst für Ihre Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.