

Aus dem Institut für Pathologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiterin: Univ.-Prof. Dr. Irene Esposito

Eine Pilotstudie zur Elastographie und Zytopathologie
in der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenläsionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dunja Deichsel

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

**Ich widme diese Arbeit
in Dankbarkeit
meinen lieben Eltern
Birgit und Detlef Deichsel**

Zusammenfassung

Schilddrüsenläsionen können sich als reine Strumen darstellen, es kann sich hierbei aber auch um Zysten, Thyreoiditiden oder Tumoren handeln. In dieser Arbeit wird die Rolle der Elastographie in der Abklärung von Schilddrüsenläsionen evaluiert.

Die hier durchgeführte retrospektive Studie betrachtet Patientenfälle der Schilddrüsenprechstunde der Gemeinschaftspraxis für Ganzheitliche Medizin Düsseldorf, bei denen sowohl eine elastographische als auch eine punktionszytologische Untersuchung durchgeführt wurden.

53 Patientenfälle, darunter 35 Frauen und 18 Männer mit einem Durchschnittsalter von 54,3 Jahren wurden in die Studie aufgenommen.

Die Ergebnisse der Elastographieuntersuchungen wurden mit den Scores 1 bis 3 bewertet, wobei der Score 1 für Knoten mit hoher Elastizität und der Score 3 für Knoten mit niedriger Elastizität steht. Score 2 ist als Zwischenbewertung zu sehen.

Elastographische Befunde bis zu einem Score von 1-2 (das Elastographieergebnis lag zwischen den Scores 1 und 2) zeigten hier ausschließlich negative oder nicht diagnostische zytologischen Diagnosen.

Besonders in der zytologischen Gruppe mit den Befunden zweifelhaft und höher traten höhere Scores für die Elastographie auf. Dies kam im Vergleich mit den Fällen vor, welche entweder eine benigne Diagnose erhalten haben ($p > 0,05$) oder mit den Fällen, in denen eine Zyste diagnostiziert wurde oder in denen die Zytologie sich als nicht diagnostisch darstellte ($p > 0,05$). Hier zeigte sich jeweils keine statistische Signifikanz.

Bei vier Patienten erfolgte eine operative Intervention und somit eine postoperative histologische Diagnose, welche mit der zytologischen und der elastographischen Diagnose verglichen werden konnte. Bei drei der vier Patienten wurde histologisch ein Tumor erkannt. Bei allen drei Fällen zeigte die Elastographie den in dieser Beurteilung höchsten Score 3.

Die Elastographie zeigt in den meisten Studien gute Sensitivitäts- und Spezifitätswerte und hat, wie weitere Methoden auch, gewisse Grenzen. Sie kann als Ergänzung einen guten Beitrag bei der Diagnostik von Schilddrüsenläsionen leisten. Zukünftige Studien werden zeigen, ob die Elastographie möglicherweise als Vorauswahl für die Feinnadelaspirationszytologie dienen kann.

Abstract

Thyroid lesions may present as sheer strumen, but they can also be cysts, thyroiditis or tumors. In this study, the role of elastography in the clarification of thyroid lesions is assessed.

The retrospective study conducted here regards patient cases of the thyroid consultation hours of the Gemeinschaftspraxis für Ganzheitliche Medizin Düsseldorf in which both elastographic and puncture cytological examination were carried out.

53 patient cases, among them 35 women and 18 men with an average age of 54.3 years, were incorporated in the study.

The results of elastography examinations were rated on a scale from 1 to 3, with score 1 representing nodules with high elasticity and score 3 standing for nodules with low elasticity. Score 2 is to be seen as an intermediate valuation.

Elastographic results up to a score of 1-2 (the elastographic result was between scores 1 and 2) displayed only negative or non-diagnostic cytological diagnoses here.

Higher scores for elastography appeared especially in the cytologic group with results of doubtful and higher. This occurred in comparison with the cases which obtained either a benign diagnosis ($p > 0.05$) or with the cases in which a cyst was diagnosed or in which cytology turned out to be non-diagnostic ($p > 0.05$). Statistical significance was not obtained.

Surgical intervention was performed on four patients and thus a postoperative histologic diagnosis took place, which could be matched with the cytologic and elastographic diagnosis. In three of the four patients, a tumor was identified histologically. In all three cases, elastography displayed the highest score in this evaluation which is score 3.

Elastography demonstrates good sensitivity and specificity values in most studies and, like other methods, has certain limits. It can contribute well as a supplement in the diagnosis of thyroid lesions. Future studies will show whether elastography can potentially serve as a pre-selection for fine needle aspiration cytology.

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
A.	<i>Arteria</i> , lateinische Bezeichnung für eine einzelne Arterie
A. dest.	<i>Aqua destillata</i> , destilliertes Wasser
Aa.	<i>Arteriae</i> , lateinische Bezeichnung für mehrere Arterien
AFIP	<i>American Forces Institute of Pathology</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BIRADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> , ein Scoringssystem zur Beurteilung von bildgebenden Veränderungen in der Mamma
BMDP	Biostatistisches Programmpaket des <i>Department of Biomathematics</i> der <i>University of California</i>
Chi ²	Chi-Quadrat, Namensteil eines bestimmten statistischen Testverfahrens
c	Einheit für einen haploiden Chromosomensatz; eine normale Zelle hat entsprechend einen Wert von 2c
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	Elastizitätsmodul [N / m ²]
ECI	<i>Elasticity Contrast Index</i> , ein Maß in der Elastographie
ene	<i>extranodal extension</i> , Beurteilung des Kapselbezuges von Lymphknotenmetastasen
ene-	Suffix in der TNM-Klassifikation zur Kennzeichnung von Lymphknotenmetastasen ohne kapselüberschreitendes Wachstum
Ery	Erythrozyt
et al.	„und andere“, bezeichnet Ko-Autoren wissenschaftlicher Arbeiten
FDG	¹⁸ Fluorodesoxyglucose, ein Radionuklid
FDG-PET	Positronenemissionstomographie unter Verwendung von ¹⁸ Fluorodesoxyglucose als Radionuklid
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie (= Feinnadelpunktion)
FNP	Feinnadelpunktion
FT3	„freies T3“
FT4	„freies T4“

G	Gauge, Maß für den Außendurchmesser von Punktionsnadeln
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IE	Internationale Einheiten
J.	Jahre
J	Jod
¹²³ J	ein Jod-haltiges Radionuklid
KI	Künstliche Intelligenz
L	Beurteilung der Lymphgefäße in der TNM-Klassifikation
L0	kein Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa
LNAB	<i>large needle aspiration biopsy</i> , ein Biopsieverfahren
m ²	Quadratmeter
MALT	Mucosa-associated lymphatic tissue, Mukosa-assoziiertes lymphatisches System
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MIBI	Methoxyisobutylisomitril, ein Radionuklid
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Maß für die Zahl von Beobachtungen
N	Newton
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIFTP	nicht-invasive gekapselte follikuläre Variante eines papillären Schilddrüsentumors
NPV	<i>negative predictive value</i> , negativer Prädiktionswert
p	<i>probability</i> , Maß für Fehlerwahrscheinlichkeiten in der Statistik
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Kombination aus Positronenemissionstomographie und Computertomographie
pH	<i>pondus hydrogenii</i> , ein Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
pN0	eine Ausprägung des Lymphknotenstatus in der TNM-Klassifikation
pN1	eine Ausprägung des Lymphknotenstatus in der TNM-Klassifikation
PPV	<i>positive predictive value</i> , positiver Prädiktionswert
pro die	pro Tag, täglich
pT1a	eine Ausprägung des Tumorstadiums in der TNM-Klassifikation

pT1b	eine Ausprägung des Tumorstadiums in der TNM-Klassifikation
pT2	eine Ausprägung des Tumorstadiums in der TNM-Klassifikation
PTM	<i>Predictive thyroid model</i>
Q1	Bezeichnung für das 25%-Quantil bei 1:2:1-Verteilungen
Q2	Bezeichnung für das 25%-75%-Quantil bei 1:2:1-Verteilungen
Q3	Bezeichnung für das 75%-Quantil bei 1:2:1-Verteilungen
R0	eine Ausprägung des Resektionsstatus in der TNM-Klassifikation
ROI	<i>Region of interest</i>
s	Sekunde (in Maßeinheiten, z.B. Geschwindigkeit)
S1	Bestimmte Anforderungskategorie für Leitlinien in der Medizin
S2k	Bestimmte Anforderungskategorie für Leitlinien in der Medizin
S3	Bestimmte Anforderungskategorie für Leitlinien in der Medizin
SD	Schilddrüse
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
T3	Trijodthyronin, ein Schilddrüsenhormon
T4	Tetrajodthyronin / Thyroxin, ein Schilddrüsenhormon
Tc	Technetium
^{99m} Tc	ein Technetium-haltiges Radionuklid
TIRADS	<i>Thyroid Imaging Reporting and Data System</i> , ein Scoringssystem zur Beurteilung von bildgebenden Veränderungen in der Schilddrüse
TNM	Namensgeber der TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung maligner Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasen)
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon, ein thyreotropes Hypophysenhormon
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i> , im Englischen allerdings inzwischen als <i>Union for International Cancer Control</i> bezeichnet
V	Beurteilung der Blutgefäße in der TNM-Klassifikation
v.a.	vor allem
V0	kein Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen (UNO)
x	„-fach“ bei Mikroskopie, z.B. 40x = 40-fache Objektivergrößerung
x	„mal“ bei Medikationen, z.B. 1 x 1 täglich: eine Tablette am Tag
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Schilddrüsenerkrankungen - eine kurze Übersicht	1
1.2	Sonographie, Szintigraphie und Punktionszytologie: Standardverfahren in der Diagnostik von knotigen Schilddrüsenveränderungen	7
1.2.1.	Grundsätze des diagnostischen Vorgehens	8
1.2.2	Sonographie	8
1.2.3	Szintigraphie	10
1.2.4	Punktionszytologie	12
1.3	Ergänzende bildgebende Verfahren in der Diagnostik von knotigen Schilddrüsenveränderungen	17
1.3.1.	Farbkodierte Dopplersonographie	17
1.3.2	Elastographie	18
1.3.2.1	Elastographietechniken	19
1.3.2.1.1	Strain-Elastographie	19
1.3.2.1.2	Scherwellen-Elastographie	21
1.3.3	CT, MRT, FDG-PET, PET/CT	21
1.4	Histologische Biopsieverfahren von knotigen Schilddrüsenveränderungen	22
1.5	Ziel der Untersuchung	23
1.6	Ethikvotum	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Material / Patientenkollektiv	25
2.2	Methoden	25
2.2.1.	Zytologische Aufarbeitung und Färbung	25
2.2.2.	Zytologische Beurteilung	27
2.2.3.	Histologische Beurteilung	32
2.2.4.	Elastographie	32
2.2.5.	Statistik	33

3	Ergebnisse	35
3.1	Alter und Geschlecht	35
3.2	Zytologische Diagnostik und elastographische Beurteilung	36
3.3	Beispiele elastographischer Befunde	40
3.4	Operativ geklärte Fälle	43
3.4.1	Histopathologisch logisch aufgearbeitete Fälle mit positiver zytologischer Diagnose	45
3.4.2	Histopathologisch aufgearbeiteter Fall mit zweifelhafter zytologischer Diagnose	48
3.4.3	Histopathologisch aufgearbeiteter Fall mit negativer zytologischer Diagnose	50
4	Diskussion	53
4.1	Standardverfahren in der Diagnostik knotiger Schilddrüsenveränderungen	53
4.2	Die Elastographie als ergänzende Methode in der Ultraschalldiagnostik	58
4.2.1	Ergebnisse der Pilotstudie zu Elastographie und Zytologie	58
4.2.2	Stellenwert der Elastographie in der Schilddrüsendiagnostik	61
4.3	Ausblick	63
5	Literaturverzeichnis	68

Danksagung

1. Einleitung

1.1. Schilddrüsenerkrankungen - eine kurze Übersicht

Schilddrüsenerkrankungen stellen in Deutschland trotz der seit einigen Jahren betriebenen Jodierung des Speisesalzes immer noch ein wichtiges Thema dar. Neben endokrinologisch betonten Erkrankungen wie den Formen der Hypothyreose und der Hyperthyreose kommen entzündliche und degenerative Erkrankungen vor, außerdem sind gutartige und bösartige Tumoren zu bedenken. Auch für die klinische Pathologie sind Schilddrüsenerkrankungen relevant, da sie häufig mit Organvergrößerungen bzw. Knotenbildungen einhergehen, die nicht selten Anlass zu einem operativen Eingriff mit nachfolgender histopathologischer Aufarbeitung geben. Bei manchen Verdachtsdiagnosen ist auch die diagnostische zytologische Feinnadelpunktion des Organs indiziert bzw. anwendbar. Im Folgenden werden die klinisch wichtigsten Schilddrüsenerkrankungen kurz vorgestellt.

Gutartige nicht-neoplastische Erkrankungen

Struma

Als Struma wird definitionsgemäß eine Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnet. Sie wird anerkannterweise am häufigsten durch Jodmangel hervorgerufen, kann aber auch durch Synthesestörungen oder autoimmune Erkrankungen bedingt sein (Suttorp et al. 2020). Eine Struma (folgende Zahlen und Angaben nach Blank 2008 und Schmidt 2018) liegt vor, wenn die Normwerte des Schilddrüsenvolumens von bis 18 ml (bei Frauen) bzw. von bis 25 ml (bei Männern) überschritten sind. Sie zeigt sich bereits bei den 20-30-jährigen in Deutschland mit einer Prävalenz von 10-20%, im höheren Lebensalter steigt die Rate deutlich an, und zwar auf bis zu 50%. Unterschieden werden die Struma diffusa und die Struma (multi-)nodosa. Bei der Struma diffusa weist das Schilddrüsengewebe eine homogene echonormale Textur bei einer zarten Kapsel auf, und das Organ ist gut begrenzt. Liegt ein zumindest partieller knotiger Umbau in der Struma vor, so spricht man von einer Struma nodosa bzw. multinodosa. Knoten an der Schilddrüse kommen bei Frauen deutlich häufiger vor als bei Männern, Angaben bewegen sich durchschnittlich etwa im Rahmen von 4:1 (Haddad et al. 2022). Bei Knotennachweis sollen die Größe, die Echogenität, das Vorhandensein zystischer

Anteile, mögliche Verkalkungen (Mikro- oder Makroverkalkungen), das Vorhandensein eines echoarmen Randsaums, die Art der Randbegrenzung, die Konfiguration des Knotens und die Art der Vaskularisation dokumentiert werden (Feldkamp et al. 2016). Durch die schon oben angesprochene Jodierung des Speisesalzes ist die Zahl der Strumen in Deutschland rückläufig (siehe z.B. Haddad et al. 2016). Allerdings zeigen Berichte über die Jahre, dass sich zwar in Deutschland die Situation deutlich gebessert hat, z.B. im Vergleich zwischen den 70er Jahren und den 2010er Jahren (Habermann et al. 1975, Scriba et al. 2007, Khattak et al. 2016). Allerdings ist der Trend jetzt anscheinend wieder rückläufig, so dass die Bundesregierung in ihrem aktuellen Bericht zur Jodversorgung in Deutschland von September 2023 einen milden Jodmangel gemäß den WHO-Kriterien konstatierte (Bundesregierung 2023).

Gutartige Schilddrüsenknoten

Bei jedem dritten bis fünften untersuchten Patienten findet man beim Ultraschall-Screening in Deutschland einen Knoten in einer Größe über oder gleich 1 cm (Suttorp et al. 2020), die Mehrzahl sind harmlose Zufallsbefunde (Blank 2008, Schmidt 2018). Auch Knoten bis zu einer Größe von einem Millimeter können von modernen Geräten erkannt werden. Den Daten einer großen Schwerpunktpraxis in Stuttgart aus der „thyreologischen Grundversorgung“ folgend sind die Knoten ganz überwiegend gutartig; die Malignitätsrate betrug auf der Basis von fast 18.000 Patienten mit Knotenstruma nur 1,1% (Grußendorf et al. 2022). Andere Studien berichten über Werte zwischen 0,7% und 3,9% (Lin et al. 2005, Durante et al. 2015).

In den Knoten können zystische Degenerationen, Fibrosierungen sowie Verkalkungen, manchmal auch Verknöcherungen, auftreten. Schwierig kann die präoperative bildgebende Abgrenzung von Schilddrüsenknoten bezüglich ihrer Dignität sein. Während die allermeisten dieser Knoten einer Struma nodosa zuzurechnen sind, repräsentieren andere gutartige und bösartige Tumoren. Andere zu nennende gutartige nicht-neoplastische Knoten in der Schilddrüse sind Narben, Amyloidoseherde, intrathyreoidale Lymphknoten oder intrathyreoidale Nebenschilddrüsen. Auf Tumoren wird unten eingegangen.

Schilddrüsenzysten

Zystische Schilddrüsenknoten bzw. reine (Pseudo-)Zysten zählen zu den Raumforderungen der Schilddrüse und stellen zusammen etwa zwei Drittel der

Raumforderungen (Alexander et al. 2002); der Anteil zystischer Strukturen am Knotenvolumen wird mit mehrheitlich < 50% angegeben (Frates et al. 2006); die Entstehung der Pseudozysten wird als Ausdruck regressiver Veränderungen gesehen (Blank 2008, Dobnig 2014). Echte Zysten, also epithelialisierte Hohlräume, sind allgemein anerkannt selten. Wichtig ist, dass frische Einblutungen bei kleinen Zysten sonographisch echoarme Tumoren suggerieren können (Blank 2008).

Entzündungen der Schilddrüse (Thyreoiditiden)

Schilddrüsenentzündungen können durch bakterielle, virale oder Pilz-Infektionen, durch Parasiten, im Rahmen von Autoimmunprozessen, bei Tuberkulose, nach Medikation oder Bestrahlung sowie traumatisch entstehen. Dabei werden internistisch folgende Formen abgegrenzt (Suttorp et al. 2020):

Die akute eitrige Thyreoiditis, die üblicherweise auf eine bakterielle Infektion zurückgeht, ist selten und geht mit typischen Entzündungszeichen einher; für morphologische Fragestellungen spielt sie keine entscheidende Rolle. Eine andere akute Entzündungsform wären nicht-eitrige Entzündungen, wie sie beispielsweise während oder nach einer Strahlentherapie der Halsregion auftreten können.

Innerhalb der chronischen Entzündungen ist zum einen die vorwiegend subakut verlaufende, selbstlimitierte virale Thyreoiditis de Quervain zu nennen. Wichtig, weil sie nicht selten ist, ist ferner die autoimmun erklärte Hashimoto-Thyreoiditis, die chronisch-destruierend verläuft und in eine Hypothyreose mündet. Trotz des Parenchymverlustes kann die Schilddrüse bei dieser Erkrankung vergrößert sein, da das entzündliche Infiltrat beträchtlich sein kann. Andere Formen der chronischen Thyreoiditis wären atrophe Entzündungen, die Post-partum-Thyreoiditis, die Silent-Thyreoiditis und die fibrosierende Thyreoiditis (sogenannte „eisenharte Riedel-Struma“). Hinzu kommen Sonderformen wie medikamentös-induzierte Thyreoiditiden (z.B. durch Zytokine oder Amiodaron) bzw. granulomatöse Thyreoiditiden bei Erkrankungen wie Sarkoidose oder Tuberkulose, selten auch bei Lues.

Im Folgenden soll etwas genauer auf die Hashimoto-Thyreoiditis eingegangen werden, weil sie auch im hier untersuchten Studienkollektiv bei den zytologischen Diagnosen auftauchte. Sie zählt zu den Formen der Autoimmunthyreoiditis, wobei sie bei 0,3-1,5 pro Tausend Individuen weltweit auftritt (Jankovic et al. 2013), vor allem bei Frauen (im Verhältnis 9:1 im Vergleich zu Männern) und am häufigsten in der fünften

Lebensdekade (Takami et al. 2008). Jankovic et al. geben sogar ein Verhältnis der Geschlechtsprävalenzen von 20:1 (weiblich zu männlich) an (Jankovic et al. 2013). Üblicherweise führt die Erkrankung zu einer schleichend einsetzenden Hypothyreose, die eine medikamentöse Hormonsubstitution notwendig macht. Klinisch zeigt sich die hypertrophe Verlaufsform/ Hashimoto-Thyreoiditis als Schilddrüsenvergrößerung oft mit Symptomen wie z.B. einem Globusgefühl, kaum mit Schmerzen und mit einer allein temporären Hyperthyreose (Blank 2008). Mit der Thyreoiditis Hashimoto sind viele andere Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (Takami et al. 2008).

Schilddrüsen-eigene Tumoren

Schilddrüsentumoren, insbesondere die malignen Formen, haben sicher innerhalb der Schilddrüsenerkrankungen die höchste biologische Relevanz für die betroffenen Patienten, obwohl sie an Zahl wesentlich seltener sind als die anderen Krankheitsformen. Im Vergleich zu autoimmun ausgelösten Hypothyreosen mit einer jährlichen Inzidenz von 3 auf 1000 (Frauen) bzw. 1 auf 1000 (Männer) beträgt die jährliche Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen 12/100.000 (Suttorp et al. 2020). Haddad et al. geben bei der Tumorfrequenz von Schilddrüsentumoren einen Unterschied von Frauen zu Männern von 2:1 bis 3:1 an (Haddad et al. 2022). Die in der Schilddrüse vorkommenden Tumoren werden, wie auch sonst in der Tumorpathologie üblich, nach den Vorgaben der WHO in verschiedene Untergruppen kategorisiert (Lloyd et al. 2017).

Die mit Abstand häufigsten Tumoren sind die epithelialen Tumoren, während mesenchymale Tumoren oder lymphatische bzw. hämatologische Neoplasien sehr selten sind (Suttorp et al. 2020). In den USA kommen Schilddrüsentumoren häufiger bei weißen Nordamerikanern als bei Afro-Amerikanern vor (Haddad et al. 2022).

Follikuläre Adenome

Innerhalb der epithelialen Tumoren repräsentieren follikuläre Adenome die einzige wesentliche Form gutartiger Tumoren. Manchmal werden auch Unterformen von follikulären Adenomen unterschieden, welche sich aus der Morphologie der Tumoren ableiten, also Teil der mikroskopischen Diagnostik sind. Wichtig ist, sie im Rahmen der Diagnostik zum einen gegenüber Strumaknoten morphologisch abzugrenzen, was durchaus nicht immer einfach ist. Zum anderen ist wesentlich, sie von einem follikulären

Karzinom, also einem malignen Tumor, zu unterscheiden. Die beiden wesentlichen Kriterien hierbei sind der vollständige Erhalt der Tumorkapsel und der Ausschluss einer Gefäßinvasion durch Tumorzellen. Beides erfordert ein relativ großzügiges Einbetten von Kapselstrukturen und ihre genaue Analyse, ggf. auch unter Hinzuziehung von Sonderanwendungen (Spezialfärbungen, Immunhistochemie). Verlässliche und bereits diagnostisch nutzbare molekulare Unterscheidungsmerkmale gibt es bislang nicht. Meist kommen follikuläre Adenome solitär, manchmal auch multipel vor, und deutlich öfter als endokrin inaktive autonome Adenome sind endokrin aktive autonome Adenome zu finden (Blank 2008).

Schilddrüsenkarzinome

Seltener, aber aufgrund ihres Metastasierungspotentials naturgemäß viel relevanter, sind die malignen epithelialen Tumoren. Laut der aktuellen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts „Krebs in Deutschland 2019/2020“ traten in Deutschland über die beiden Jahre gemittelt 5940 Neuerkrankungen von Schilddrüsenkarzinomen auf, hiervon entfallen 70% der Fälle, nämlich 4110, auf Frauen und die restlichen 1830, somit 30%, auf Männer, was insgesamt in Deutschland ca. 1,2% aller Fälle maligner Tumoren entspricht, bei Frauen dabei 1,7%, bei Männern 0,7% (RKI 2023).

Sie lassen sich gemäß der WHO-Klassifikation (aktuelle Version: Lloyd et al. 2017) je nach histologischer Wachstumsform (mit entsprechenden Unterformen) in die follikulären Karzinome, die papillären Karzinome und die anaplastischen Karzinome, jeweils von den Thyreozyten ausgehend, und in das medulläre Karzinom, das von den C-Zellen abstammt, gliedern. Zu den letztgenannten drei Tumorentitäten existiert keine gutartige Variante, anders als beim follikulären Karzinom, dem als gutartige parallele Form das oben besprochene follikuläre Adenom zugeordnet werden kann. Eine Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms ist das Hürthle-Zell-Karzinom, ein aggressiver Tumor mit einer schlechteren Prognose, verglichen mit den anderen Typen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms (Trupka et al. 2013). Diagnose und Behandlung von follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen sind gleich, bei Hürthle-Zell-Karzinomen gibt es leichte Unterschiede (Haddad et al. 2022). Von den gängigeren Formen der Schilddrüsenkarzinome grenzt die WHO noch weitere seltene Entitäten ab, die hier nicht besprochen werden sollen.

Innerhalb eines Zeitraumes von 20 Jahren hat sich in Deutschland die Aufteilung der Malignome der Schilddrüse auf die verschiedenen histologischen Typen stark verändert, wie eine Darstellung von Goretzki et al. aus dem Jahr 2013 zeigt. Die Autoren geben an, dass sich Vergleichszahlen von 1980-1985 (Marburg) zu 2001-2011 (Neuss) folgendermaßen entwickelt haben: Der prozentuale Anteil der papillären Karzinome hat von 50% auf ca. 70% zugenommen, der der follikulären Karzinome ist von 26% auf 5-10% gesunken, der der medullären Karzinome ist praktisch konstant geblieben (ca. 12% vs. 10-15%) und der der anaplastischen ist von ca. 12% auf weniger als 5% gesunken (Goretzki et al. 2013). Diese Zahlen ähneln jenen, die auch aus jodreichen Gebieten wie den USA länger bekannt sind (Sherman 2003). Das Tumorzentrum München gibt den Anteil der follikulären Schilddrüsenkarzinome mit ca. 30-40% in Jodmangelgebieten und mit ca. 5-15% in Nichtjodmangelgebieten an (Schubert-Frischle et al. 2013).

Laut Robert Koch-Institut (alle folgenden Zahlen RKI 2023) werden zu einem großen Anteil (bei Frauen 84%, bei Männern 68%) Schilddrüsenkarzinome in einem noch frühen Stadium (UICC I) entdeckt, auch hierdurch bedingt zeigen sie sehr hohe relative 5-Jahres-Überlebensraten von 94% (Frauen) bzw. 88% (Männer), womit die Prognose (ausgenommen die der anaplastischen Karzinome) als sehr gut anzusehen ist. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten betragen immer noch 94% bei Frauen und 86% bei Männern. Zwischen 1999 und 2018 haben die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Frauen und Männern zugenommen, dies betraf fast allein die prognostisch sehr günstigen papillären Karzinome, wobei diese Entwicklung auf die Optimierung der Untersuchungsmethoden zurückgeführt wird. Auch wenn Schilddrüsenkarzinome somit im Allgemeinen eine weit überdurchschnittlich gute Prognose haben, sind doch 0,2-0,3% der von Malignomen verursachten Todesfälle auf ein Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen (Reiners et al. 2008, ebenso unverändert RKI 2023).

Andere Tumoren in der Schilddrüse

Viele andere gutartige und bösartige Primärtumoren sind in der Schilddrüse prinzipiell möglich, aber sehr selten. Gleiches gilt für Karzinommetastasen in der Schilddrüse (Papi

et al. 2007). Eine Sonderstellung nehmen die allerdings sehr seltenen MALT-Lymphome der Schilddrüse ein, für die die Hashimoto-Thyreoiditis als Präkanzerose gilt.

1.2. Sonographie, Szintigraphie und Punktionszytologie: Standardverfahren in der Diagnostik von knotigen Schilddrüsenveränderungen

Da sich nur 0,1-1% der Schilddrüsenknoten als tatsächlich maligne erweisen, ist es das Ziel, diese Fälle durch eine möglichst exakte Diagnostik früh herauszufiltern und einer Therapie zuzuleiten, sowie bei benignen Knoten eine Überdiagnostik und Übertherapie, insbesondere eine nicht notwendige chirurgische Therapie, zu vermeiden (Hubold und Lehnert 2012).

Das zentrale Problem der Knotendiagnostik in der Schilddrüse liegt darin, dass es kein Verfahren gibt, welches allein zweifelsfrei die Dignität von Knoten identifiziert. Dieses hat mit folgenden Charakteristika von Schilddrüsenknoten zu tun:

- Schilddrüsenknoten sind in aller Regel lange Zeit rundlich und bleiben in der Bildgebung glatt begrenzt. Dies gilt sowohl für Strumaknoten, die mit Abstand die häufigste Knotenform repräsentieren, als auch für follikuläre Adenome und viele Karzinome. Es gibt daher bei Anwendung bildgebender Verfahren kein klares Konturkriterium - abgesehen von sogenannten „grob invasiven“ malignen Tumoren, die aber innerhalb der Karzinome selten sind.
- Regressive Verkalkungen und Sklerosen sind allen genannten Knotenformen eigen, so dass auch kein eindeutiges Kriterium bzgl. der Binnenstruktur der Tumoren existiert.
- Es gibt keine Mindestgröße, bis zu der ein Knoten der Schilddrüse nicht maligne ist. Papilläre Karzinome und medulläre Karzinome sind nicht selten klein, manchmal winzig, und werden als *de novo* entstanden, d.h. ohne gutartigen Adenom-artigen Zwischenschritt, interpretiert. Dass sehr kleine papillär oder medullär aufgebaute Tumoren maligne sind, leitet sich daraus ab, dass sie manchmal bei wenigen Millimetern Größe bereits metastasiert haben. Da sie entsprechend immer als maligne gelten, sind auch scharf begrenzte, bildgebend unauffällige Knoten nicht einfach als gutartig anzusehen.
- Innerhalb der follikulären Tumoren (inklusive der Hürthle-Zell-Tumoren, die follikulären Tumoren mit onkozytärer Subdifferenzierung entsprechen), kann bild-

gebend kaum zwischen den häufigen follikulären Adenomen und den seltenen minimal invasiven follikulären Karzinomen unterschieden werden. Die oben bereits genannten Kriterien für Invasion, nämlich kapselüberschreitendes Wachstum oder Gefäßinvasion, lassen sich bildgebend nicht erheben und sind selbst postoperativ bei der histologischen Aufarbeitung des Resektates oft nicht leicht nachzuweisen.

Entsprechend müssen für die Abklärung knotiger Veränderungen häufig verschiedene Methoden angewandt werden und die Ergebnisse in einer Abschätzung miteinander korreliert werden.

1.2.1. Grundsätze des diagnostischen Vorgehens

Als Standarddiagnostik bei der Abklärung knotiger Veränderungen sollte zunächst die Anamnese erhoben werden und eine klinische Untersuchung vorgenommen werden (Blank 2008), außerdem sollten die Schilddrüsen-relevanten Laborwerte (insbesondere TSH, aber gegebenenfalls auch FT3, FT4, TPO-AK, Calcitonin und Thyreoglobulin) bestimmt werden. Dass der Calcitoninwert bedeutsam für die Diagnostik eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ist, ist allgemein anerkannt. An bildgebenden Verfahren steht heute in annähernd jeder klinischen Situation die Sonographie zur Verfügung, mit der sich knotige Veränderungen gut diagnostizieren lassen. Für die funktionelle Darstellung der Schilddrüse kann die Szintigraphie angewandt werden. Ist ein Knoten sonographisch auffällig oder hypofunktionell, kann eine Feinnadelpunktion mit Zytologie durchgeführt werden (Hubold und Lehnert 2012). Andere Verfahren, die zur Anwendung kommen könnten, sind die Schnittbildverfahren der Radiologie (CT, MRT) oder die in dieser Studie thematisierte, unten dargestellte Elastographie.

1.2.2. Sonographie

Bei der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen kommt der Sonographie als wichtigster Screeningmethode eine große Bedeutung zu. Sie wird in der Regel vom Allgemeinmediziner, vom HNO-Arzt oder vom Endokrinologen durchgeführt. Bei der Untersuchung werden beide Schilddrüsenlappen im Transversal- und Longitudinalschnitt erfasst und das Volumen wird als Summe der Volumina der beiden Schilddrüsenlappen ermittelt (Dietlein et al. 2003). Charakteristika zur Untersuchung sind in

entsprechenden Lehrbüchern hinterlegt, auf die im Folgenden zusammenfassend Bezug genommen wird (Blank 2008, Schmidt 2018):

Bei der strukturellen Untersuchung des Parenchyms erfolgt ein Abgleich der Echogenität fokaler Veränderungen mit der des normalen Schilddrüsengewebes des Patienten, außerdem erfolgt ein Abgleich der Echogenität des Parenchyms mit bestimmten Charakteristika von Nachbarstrukturen. Die Wichtigkeit der Beurteilung der Echogenität zeigt sich beispielsweise bei einer Autoimmunthyreoiditis. Das typische Ultraschallbild zeigt hier eine Schilddrüse, die in der Regel verkleinert ist und ein inhomogenes echoarmes Schallmuster zeigt.

Beweisende Ultraschall-Veränderungen, die die Malignität einer knotigen Raumforderung in der Schilddrüse belegen, gibt es nicht. Kriterien, die bei einem Knoten für Malignität sprechen könnten, sind Mikrokalzifizierung, Echoarmut, eine unregelmäßige Begrenzung oder ein Durchbruch durch die Kapsel, das Nichtvorhandensein eines echoarmen Randsaumes (von einigen Autoren als sogenannter „Halo“ bezeichnet) und pathologische Lymphknotenveränderungen.

Die Leitlinien der *American Thyroid Association* haben fünf Risikogruppen erstellt, wobei die Hochrisikogruppe sich durch folgende Charakteristika darstellen kann: 1) Mikrokalzifikationen, echoarmer Knoten, irregulärer Rand, 2) echoarme irreguläre Ränder, 3) echoarm, länger als breit, 4) extrathyreoidale Ausbreitung, 5) echoarm, unterbrochene Kalzifikation am Rand mit Weichgewebsausbreitung, 6) Knoten mit irregulären Rändern, verdächtiger linker seitlicher Lymphknoten (Haugen et al. 2016).

Es gibt ein Klassifikationssystem für die Schilddrüsensonographie, das mehrere Merkmale von Ultraschalluntersuchungen berücksichtigt, das TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*). Es wurde von Horvath et al. (2009) entwickelt und basiert gedanklich auf dem BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) des *American College of Radiology*, einer standardisierten Methode, mit der Mammographiebefunde in diagnostische Gruppen unterschiedlicher Malignitätswahrscheinlichkeit kategorisiert werden (Bassett 1997, Horvath et al. 2009). Das TIRADS kombiniert bestimmte Ultraschall-Merkmale zu Mustern und teilt Schilddrüsenknoten basierend auf diesen Mustern ebenfalls in verschiedene Kategorien ein. Die Autoren bezifferten die Malignitätshäufigkeit in den verschiedenen Kategorien (Horvath et al. 2009, Cheng et al. 2013), wie in Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1: TIRADS-Klassifikation zur Interpretation und Risikoeinschätzung von knotigen Veränderungen in der Schilddrüsenultraschallsonographie

TIRADS	Bildgebende Diagnose	Malignitätsrisiko
1	Normal	---
2	benigne Verhältnisse	0%
3	wahrscheinlich benigner Knoten	< 5%
4	verdächtiger Knoten	5% - 80%
5	wahrscheinlich maligner Knoten	> 80%

Die Kategorie TIRADS 4 kann fakultativ in die Gruppen 4a und 4b mit einem Malignitätsrisiko von 5%-10% bzw. 10%-80% unterteilt werden. Außerdem wurde noch die Kategorie TIRADS 6 geschaffen, die aber neben dem Ultraschall auch Biopsie-Ergebnisse berücksichtigt und als maligne bewiesene Knoten umfasst (Horvath et al. 2009).

Das TIRADS erreicht eine Sensitivität von 88%, eine Spezifität von 49%, einen positiven prädiktiven Wert von 49%, einen negativen prädiktiven Wert von 88% und eine Genauigkeit von 94%, bezogen auf „nicht benigne“ Diagnosen, die aber neben gesichert malignen Fällen auch follikuläre Läsionen umfassen (Horvath et al. 2009). Cheng et al. zeigen in ihrer Studie Werte von 94% für die Sensitivität und 43% für die Spezifität (Cheng et al. 2013). Andere Autoren suchten nach Möglichkeiten der Optimierung des TIRADS-Systems, beispielsweise durch Kombination der Sonographie mit anderen Methoden (beispielsweise Russ et al. 2013). Außerdem spielt die Sonographie auch zur Planung des Resektionsausmaßes durch den Operateur eine wichtige Rolle (AWMF S2k-Leitlinie 2021).

1.2.3. Szintigraphie

Die Szintigraphie wird als ergänzende Methode verwendet, um Informationen über die endokrine Funktion autonomer bzw. knotiger Abschnitte der Schilddrüse zu erhalten.

Sie kann zum Beispiel auch zur Operationsplanung vor Rezidiveingriffen, bei erniedrigtem TSH und bei Verdacht auf retrosternale/ektope Schilddrüsenanteile angewandt werden (AWMF 2021). Ihre Anwendung steht nicht jedem Arzt offen, sondern nur dem Nuklearmediziner, so dass sie eine Spezialmethode repräsentiert. Eine

szintigraphische Untersuchung aller sonographisch ermittelter Knoten wird nicht als sinnvoll angesehen, insbesondere auch, da die Szintigraphie allein die Differenzierung zwischen benigne und maligne nicht leisten kann (Blank und Braun 2007). Dennoch kann es für die Planung therapeutischer Strategien wesentlich sein, eine Einteilung nach funktioneller Aktivität vorzunehmen und somit zu wissen, ob ein Knoten hyperfunktionell („heiß“) oder hypofunktionell („kühl“, „kalt“) ist (s. unten) (Hubold und Lehnert 2012). Die Auflösungsgrenze liegt hier bei einer Größe der Knoten von ca. 10 mm (Paschke et al. 2005, AWMF 2021).

Das Standardverfahren, um die Funktionsmorphologie der Schilddrüse zu bewerten, ist die Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat (Hubold und Lehnert 2012, Schenke et al. 2022). Der Tc-Uptake gibt hier die relative Aktivitätsaufnahme in die Schilddrüse wieder und zeigt für klinische Fragestellungen als Clearanceäquivalent eine angemessen gute Korrelation mit der Iodid-Clearance. Ein wichtiger Vorteil des ^{99m}Tc gegenüber dem ^{123}I ist die deutlich kürzere Halbwertszeit, die in einer geringeren Strahlenbelastung des Patienten resultiert.

Liegt ein hyperfunktionelles Areal vor, wäre bei einem knotigen Prozess in erster Linie an ein autonomes Adenom zu denken, und ein Karzinom ist sehr unwahrscheinlich (Hubold und Lehnert 2012). Hypofunktionelle Areale können ganz verschiedene Ursachen aufweisen und beinhalten ein größeres Risiko für Malignität (Suttorp et al. 2020), da die Mehrzahl insbesondere der relativ am häufigsten vorkommenden papillären Karzinome in kalten Knoten vorliegen. Andererseits sind aber auch alle Strukturen kühl bzw. kalt, die wenig Schilddrüsenparenchym (Vernarbungen, makrofollikuläre Strumen, Zysten) oder keines (intrathyreoidale Lymphknoten, Hämatome etc.) aufweisen, darunter auch viele gutartige. Entsprechend ist es sinnvoll, einen kühlen oder kalten szintigraphischen Befund zunächst mit dem sonographischen Befund in Zusammenhang zu bringen (Hubold und Lehnert 2012). Wird eine Schilddrüsenautonomie detektiert, ergibt sich als Konsequenz, dass ein Jodexzess vermieden werden muss, eine Indikation zur Ablation der Autonomie besteht und keine weitere Abklärung bezüglich der Dignität erforderlich ist, insbesondere entfällt die Notwendigkeit einer Feinnadelpunktion (Karger 2017).

Schon 1984 wurde die Malignitätsprävalenz bei kalten Knoten in verschiedenen Studien zwischen 1,5% und 38,1% und einem Durchschnittswert von 16,9% angegeben (Molitch

et al. 1984). Reiners et al. gingen 2008 von einem Risiko für einen malignen Tumor bei einem kalten Knoten von 5% aus (Reiners et al. 2008). Es wird aber als zu gering angesehen, um allgemein einer grundsätzlichen Operationsindikation entsprechen zu können, aber als hinreichend, um eine weitere Abklärung zu empfehlen. Der nächste diagnostische Schritt sollte eine Feinnadelaspirationsbiopsie unter sonographischer Kontrolle sein (Hubold und Lehnert 2012). Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie empfahl ferner schon vor ca. 20 Jahren eine Szintigraphie bei allen einzelnen Schilddrüsenknoten, welche größer als 10 mm sind, wenn aus der Funktionalität des Knotens eine differentielle Therapieentscheidung unter Hinzuziehung der Morphologie des Knotens folgt (Paschke et al. 2005). Laut der aktuellen DGN-Handlungsempfehlung „Schilddrüsenszintigraphie“ (Version 5), einer S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik e.V., besteht für die Schilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{123}I -Natriumiodid in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten diese Indikation weiterhin (AWMF 2022).

1.2.4. Punktionszytologie

Die Feinnadelpunktionszytologie spielt eine zentrale Rolle in der Handhabung von Schilddrüsenknoten (Gharib et al. 1993). Die zytologische Entnahme wird je nach Untersucher mit Einmalkanülen im Bereich von 19 G bis 23 G (Außendurchmesser von 0,6-0,7 mm, bei zystischen Knoten bis 1 mm) (Dietlein et al. 2003) bzw. von 22 G bis 27 G (Außendurchmesser von 0,4-0,5 mm, zum therapeutischen Abpunktieren von Zystenflüssigkeit bis 0,7 mm) (Ting et al. 2015) durchgeführt, an die eine 20 ml-Einmalspritze angeschlossen ist (Hubold und Lehnert 2012). Zur Gewinnung des Zellmaterials wird Unterdruck erzeugt oder es werden durch Kapillarwirkung mit Vorschieben und Zurückziehen der Nadel (sog. "Fächern" mit einer 17 G Kanüle) aus der Läsion die Zellen aspiriert. Nach Ablassen des Unterdrucks kann die Kanüle gezogen werden und ihr Inhalt auf Objektträger ausgespritzt und verteilt werden (klassische Zytologie) bzw. in ein Fixationsmedium für die weitere Verwendung gegeben werden (Dünnschichtzytologie), je nach Wunsch der die punktierende Klinik versorgenden zytologischen Abteilung.

Normalerweise wird in Deutschland jeder Knoten lediglich einmal und nicht direkt mehrfach punktiert (Ting et al. 2015). Eine Unterstützung durch die Anwendung der Sonographie erfolgt üblicherweise wenigstens bei kleinen Knoten und Knoten, die nicht palpiert werden können.

Schilddrüsenpunktate sind immer relativ blutig. Sie sollten, wenn sie technisch adäquat sind, im Normalfall follikulär angeordnete Gruppen von Thyreozyten enthalten. Laut Feldkamp et al. ist ein ausreichendes Untersuchungsmaterial bei mindestens sechs Zellverbänden mit jeweils mindestens 10 Thyreozyten gegeben (Feldkamp et al. 2016). Oft sind auch normalen Punktaten geringe Mengen von Entzündungszellen und einzelne Makrophagen untermischt. Selten sind Zellen aus dem Stichkanal, z.B. Hornschollen von der Epidermis, zu finden.

Für viele Erkrankungen existieren klassische, lehrbuchartige Zellbilder (siehe z.B. Droese 1995, Clark und Faquin 2010, Kakudo 2019), anhand derer sich eine typische Diagnose stellen lässt. Dies gilt sowohl für gutartige, als auch für bösartige Erkrankungen.

So sprechen beispielsweise viele Hämosiderin-beladene Makrophagen für eine abgelaufene ältere Blutung bzw. für eine eingeblutete Zyste. Größere Mengen von Lymphozyten lassen sich bei entsprechender Laborkonstellation auf eine Hashimoto-Thyreoiditis beziehen, das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen auf eine de Quervain-Thyreoiditis. Eine stärkere Kerngrößenvarianz bei ansonsten follikulärem Bild wäre in Verbindung mit einer gewissen Entzündungsreaktion für einen Morbus Basedow typisch. Schwieriger verhält es sich häufig mit der Diagnostik knotiger Veränderungen, insbesondere mit Tumoren. Während papilläre Karzinome und medulläre Karzinome typische Zellbilder aufweisen und anaplastische Karzinome, auch wenn man sie nicht immer eindeutig typisieren kann, wenigstens leicht als maligne Läsionen erkennbar sind, lassen sich follikuläre Läsionen nicht leicht differenzieren (siehe oben genannte Lehrbücher sowie z.B. Schmid und Reiners 2011, Rago et al. 2007a). Eine Unterscheidung zwischen zellreichen Strumen, follikulären Adenomen und follikulären Karzinomen ist in aller Regel nicht sicher möglich, weil alle drei Veränderungen sehr ähnliche Zellbilder aufweisen können (Schmid und Reiners 2011). Auch Haddad et al. erklären in der Leitlinie zur operativen Therapie benignen

Schilddrüsenerkrankungen, dass eine Unterscheidung zwischen follikulärem Adenom und Karzinom durch die Feinnadelpunktion nicht möglich ist (Haddad et al. 2021). Dies hat dazu geführt, dass sich der Begriff der „follikulären Neoplasie“ etabliert hat (Blank 2008, Schmid und Reiners 2011), der manchmal auch in Abstufungen wie „zellreiche Struma, follikuläre Neoplasie nicht auszuschließen“ oder „follikuläre Neoplasie, follikuläres Karzinom sollte abgeklärt werden“ verwendet wird. Bisher gibt es hier keine morphologischen, immunzytochemischen oder molekularbiologischen Kriterien, die eine sichere Artdiagnose zulassen. Diese kann bei entsprechenden Läsionen dann nur postoperativ am Präparat gestellt werden (Schmid und Reiners 2011, Blank 2008), was allerdings ebenfalls schwierig sein kann.

Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen können verschieden kategorisiert werden, woran sich aber immer eine Wertung des Befundes im Klartext anschließt. Dabei sind verschiedene Kategorisierungssysteme in Gebrauch, wobei in Deutschland vielfach in Anlehnung an die Richtlinien der Papanicolaou-Gesellschaft für Zytopathologie (The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice 1996) gearbeitet wird. So wird am Universitätsklinikum Essen, an dem zumindest bis 2022 (Pensionierung des Institutsleiters, des Schilddrüsen-Referenzpathologen Schmid) eine Vielzahl von Schilddrüsenpunktaten untersucht wurden, die im Folgenden wiedergegebene Einteilung verwendet (Ting et al. 2015) (Tabelle 2), welche im Grunde der in Düsseldorf verwendeten Klassifikation gleicht (siehe hierzu Tabelle 6):

Tabelle 2: Klassifikation schilddrüsenzytologischer Befunde am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen

Kategorie	Zytologische Befundinterpretation
1	technisch inadäquat
2	zytologisch benigne
3	follikuläre Neoplasie
4	malignomverdächtiges Punktat
5	zytologisch sicher maligne

In der späteren Klartexterläuterung wird versucht, eine möglichst konkrete Diagnose zu formulieren, die dem Kliniker auch eine Handlungsanweisung bieten soll.

Bei der parallel bestehenden Bethesda-Klassifizierung (Cibas et al. 2009) wird nach wie vor diskutiert, wie sinnvoll ihre Verwendung ist. Einer der Streitpunkte bei ihr ist, dass die nicht seltene Konstellation eines eindeutig aus einer regressiven Zyste stammenden Punkttates (Zusammensetzung: altes Blut, Hämosiderin-beladene Makrophagen) bei Fehlen von Thyreozyten als unzureichend bzw. inadäquat eingeordnet werden soll, obwohl man die Veränderung als benigne erkennt.

Vor Durchführung der Punktionszytologie sollten je nach Anamnese und klinischer Situation Sonographie und ggf. Szintigraphie erfolgt sein. In diesem Zusammenhang wird in der aktualisierten S2k-Leitlinie von 2018 betont, dass nur klinisch und/oder im Ultraschall auffällige Knoten punktiert werden sollten, nachdem szintigraphisch eine Autonomie ausgeschlossen wurde (Musholt et al. 2018). In der Neufassung von 2021 wird dieser Gedanke aufrechterhalten (AWMF 2021). Eine Indikation besteht unter diesen Prämissen für die Punktionszytologie (Feldkamp et al. 2016) insbesondere dann, wenn bei der Ultraschalluntersuchung oder der klinischen Inspektion ein Knoten, der größer als 1cm ist, malignomverdächtig erscheint oder auch bei kleineren Knoten, z.B. falls eine Primärtumorsuche stattfindet. Weiter ist sie indiziert, wenn umschriebene Veränderungen der Schilddrüse schnell wachsen, außerdem bei Knotenbildungen in der Schilddrüsenloge oder benachbarten Strukturen nach früherem Schilddrüsenkarzinom (Rezidivverdacht), bei Bestehen eines Verdachtes auf intrathyreoidale Metastasen, wenn ein umschriebener Herdbefund sowie Metastasen eines nicht bekannten Primärtumors vorliegen, zur morphologischen Analyse des Entzündungsinfiltrates bei unklarer Entzündung, diagnostisch und therapeutisch zugleich als Entlastungspunktion bei mechanisch wirksamen großen Schilddrüsenzysten (Dietlein et al. 2003).

Sinnvoll ist dabei sicher auch, nicht nur sonographische, sondern auch szintigraphische Aspekte in die Stellung der Punktionsindikation einzubeziehen (Schmid und Reiners 2011, Schicha et al. 2009). Die Feinnadelaspiration ist ein wichtiges Werkzeug zur Differenzierung zwischen gutartigen und in der Dignität unklaren Läsionen sowie zur sicheren Diagnose bestimmter Schilddrüsenmalignome (Schäffer et al. 2012).

Der Stellenwert der FNAB ist auch von Land zu Land unterschiedlich, was auch davon mitbestimmt sein dürfte, inwieweit man sich in einem Gebiet mit ausreichender Jodversorgung (z.B. USA) befindet oder nicht (Schmid und Reiners 2011). Die Feinnadel-

punktion der Schilddrüse erfolgt in den USA als Erstuntersuchung und somit vor der Durchführung von Ultraschall oder Szintigraphie. Auf diese Weise konnte die Zahl der Operationen durch die entschiedene Anwendung der FNAB um etwa 50% nach unten korrigiert werden (Tötsch et al. 2005). Wenn hingegen maligne Zellen detektiert werden, ergibt sich aus dem Ergebnis der Feinnadelaspirationspunktion die Indikation zum operativen Eingriff, der abhängig vom Gesamtergebnis der Diagnostik als Hemithyreoidektomie oder als Thyreoidektomie durchgeführt wird und gegebenenfalls um eine zervikale Lymphknotendisektion ergänzt wird (Feldkamp et al. 2016).

Ein besonderes Problem stellen die unzureichenden Proben dar. Ist das Zellmaterial bei der FNAB adäquat, kann die FNAB als hoch spezifische Technik bezeichnet werden, aber Fälle mit unzureichenden Proben bleiben offen. Diese Proben werden von Tötsch et al. als „technisch unzulängliche und damit unbefundbare Punktate“ bezeichnet; ihr Anteil wird mit durchschnittlich 11 % in der Literatur (Spanne von 1% bis 25%) angegeben (Tötsch et al. 2005). Damit sind die Quoten unzureichender Fälle bei Schilddrüsenpunktaten, wo es ja im Grunde um das Erreichen eines oberflächlichen Prozesses geht, nicht geringer als bei Punktionen in tieferen Körperbereichen, z.B. der Lunge oder des Pankreas. Der Erfahrung am Schwerpunkt Cytopathologie in Düsseldorf nach sind die Quoten auch von Einsender zu Einsender sehr unterschiedlich, was auf einen unterschiedlichen Erfahrungsstand schließen ließe.

Ein anderes Problem stellt das Risiko eines Stichprobenfehlers dar, d.h., dass die Schilddrüse beim Punktieren erreicht wird, aber die Läsion in ihr nicht getroffen wird (Schmid und Reiners 2011). Hier hilft nur eine Bilddokumentation durch den Punkteur während des Aspirationsprozesses. Hinderungsgründe für das Treffen einer Läsion wären v.a. Verkalkungen in der Kapsel von Knoten. Eine Wiederholung einer Punktion innerhalb von sechs Monaten wird deshalb angeregt, falls sich ein Fall klinisch verdächtig darstellt, vor allem, wenn der Knoten wächst (Schmid und Reiners 2011).

In einer Studie von Huang et al. wurde berichtet, dass bei 61,6% der Patienten, die einen malignen Schilddrüsentumor besaßen, durch eine singuläre Feinnadelaspirationsbiopsie eine endgültige maligne Tumordiagnose gestellt worden war, während bei 21,0% hierfür zwei Punktionen benötigt wurden (Huang et al. 2015). Bei 9,8% der Fälle wurden bis zur endgültigen Diagnose mehr als drei Aspirationen benötigt (Huang et al.

2015). Entsprechend sollte bei Patienten mit klinisch signifikanten, also letztendlich verdächtigen Schilddrüsenknoten an regelmäßige Kontrollen mit wiederholter Sonographie und / oder Punktion gedacht werden (Huang et al. 2015).

Fasst man das Thema nach dem Wortlaut der S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenknoten“ (AWMF 2021) zusammen, so sollte eine Zytologie „erfolgen bei bildgebend suspekten Knoten >1 cm [Größe] nach Ausschluss einer Autonomie und bei nicht erhöhtem Calcitonin, wenn suspekter Halslymphknoten vorliegen oder der Verdacht auf ein lokal invasives Wachstum besteht und wenn die zytologische Diagnose für die Operationsplanung von Bedeutung ist“. Gerade letzter Aspekt ist sicherlich in besonderem Maße ein dehnbarer Begriff.

1.3. Ergänzende bildgebende Verfahren in der Diagnostik von knotigen Schilddrüsenveränderungen

1.3.1. Farbkodierte Dopplersonographie

Im nativen Ultraschallbild kann Blut nicht korrekt wiedergegeben werden und Gefäße und Hohlräume, die mit Flüssigkeit gefüllt sind, werden schwarz dargestellt (Jenderka und Delorme 2015). Soll der Blutfluss registriert und evaluiert werden, kann hierfür die Dopplersonographie eingesetzt werden, bei der nur bewegte Strukturen betrachtet werden; Erythrozyten werden dann über ihre geringen Rückstreuersignale detektiert (Jenderka und Delorme 2015). Durch Anwendung der farbkodierten Dopplersonographie lässt sich der Fluss in den Gefäßen der Schilddrüse bestimmen, wodurch sich die Durchblutung und mittelbar auch die Funktion erfassen lassen (Blank 2008). Man ermittelt die *Peak Systolic Velocity* (PSV, maximale systolische Geschwindigkeit) in den Aa. thyroideae inferiores und superiores beidseits (Blank 2008). Die Normgeschwindigkeit beträgt 20 bis 40 cm/s (Nagele und Nagele 2009).

Laut Frates et al. gibt es sowohl Studien, die die Dopplersonographie aufgrund der Darstellung des Blutflusses (überwiegend zentral gegenüber überwiegend peripher) als hilfreich zur Vorhersage von Schilddrüsentumoren werten, als auch solche, die durch den Dopplerultraschall keine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit erkennen (Frates et al. 2005). Ferner wurde herausgestellt, dass die farbkodierte Doppler-

Sonographie bei den Kriterien für die Malignität von als Struma interpretierten Knoten eine große Relevanz habe (Radl et al. 2012): Weist ein Knoten eine Zunahme der zentralen Vaskularisation auf, steigt die Wahrscheinlichkeit für Malignität, bei einer ausschließlich perinodalen Durchblutung kann man hingegen annehmen, dass der Knoten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit benigne ist. Liegt ein maligner Schilddrüsenprozess vor, kann bei ca. zwei Drittel der Patienten eine verstärkte Vaskularisation im Zentrum nachgewiesen werden, bei einem benignen Knoten aber auch in etwa 30% der Fälle (Issing 2002).

Verbindlich beweisende Merkmale für Malignität oder Benignität kann die Methode somit nicht bereitstellen, obwohl es für bestimmte Erkrankungen charakteristische Bilder gibt.

1.3.2. Elastographie

Die Elastographie ist ein sonographisches Verfahren, welches die Elastizität und deren Unterschiede am untersuchten Gewebe darstellt. Die klinische Einsetzbarkeit ist in Echtzeit möglich (Siebers et al. 2001). Die Idee eines elastographischen Verfahrens wurde exemplarisch 1991 von Ophir et al. beschrieben (Ophir et al. 1991). Bei der derzeit angewandten Elastographie wird die Gewebedichte auf eine relativ neue Art gemessen. Es handelt sich um eine schnelle Methode, welche in der Routineuntersuchung aber selten vorgehalten und angewandt wird (Nagele und Nagele 2009). Die Überlegung, dass die Gewebeanteile, die so tief liegen, dass sie für die klassische klinische Palpation nicht erreichbar und nicht beurteilbar sind, über die Darstellung ihrer elastischen Eigenschaften optisch beurteilt werden könnten und die dadurch potentiell eröffneten Möglichkeiten in der Darstellung verschiedener Gewebe führten insgesamt zur Entwicklung der Elastographie als neuer bildgebender Methode (Lorenzen et al. 2003).

Die Elastographie als diagnostische Methode wird in den Leitlinien der *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* erwähnt (Cosgrove et al. 2017). Die Gesellschaft erklärt, dass bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ihrer Leitlinien nur die *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* bisher Leitlinien veröffentlicht hat, in der die Elastographie erwähnt wurde (Cosgrove et al. 2017,

Cosgrove et al. 2013). In den Leitlinien zum Thyroid Carcinoma des NCCN von 2022 findet die Elastographie keine Erwähnung (Haddad et al. 2022).

1.3.2.1 Elastographietechniken

1.3.2.1.1 Strain-Elastographie

Bei der Strain-Elastographie erfolgt zunächst eine interne oder externe mechanische Anregung, wodurch eine kontrollierte Bewegung bzw. Verschiebung des Gewebes bewirkt wird, dann wird die räumliche Änderung der Bildbestandteile durch die mechanische Reizung mithilfe eines Ultraschallgerätes dargestellt, und aus den Daten werden die zugrunde liegenden viskoelastischen Eigenschaften berechnet (Lorenzen et al. 2003). Insgesamt sind Strain-Elastogramme ein Maß für die relative Steifigkeit im Gewebe, eine direkte Quantifizierung ist hierbei aber nicht möglich.

Tumoren zeigen häufig dieselbe Echogenität wie das umgebende Gewebe, zeichnen sich aber oft durch erhöhte Härtegrade des Gewebes aus (Frey 2003, Siebers et al. 2001). Somit ist die Abgrenzbarkeit von Tumoren zum umliegenden Gewebe mit der Sonographie schwer möglich, während die Elastographie als Verfahren zur Differenzierung der Gewebedichte in solchen Fällen Informationen liefern kann (Frey 2003). Bei der Elastographie erfolgt eine äußere mechanische Verformung (Druck auf das Gewebe), und Gewebebereiche mit einem höheren Härtegrad zeigen daraufhin geringere Kompressionen bzw. Dehnungen als solche mit einem niedrigen Härtegrad (Siebers et al. 2001).

Wirkt grundsätzlich eine Kraft auf einen Körper, reagiert dieser in Abhängigkeit seines Elastizitätsmoduls E [N / m^2], bestimmt durch seine elastischen Eigenschaften, also den Zusammenhalt von Atomen und Molekülen, mit einer bestimmten Deformation, dieses erfolgt linear zum angewandten Druck (Lorenzen et al. 2003). Biologisches Gewebe reagiert hingegen meist nicht auf lineare Weise, sondern mit einer Zunahme der Elastizität bei zunehmendem Druck und weist teilweise sogenannte viskoelastische Fähigkeiten auf, das heißt, dass bei einer gleichbleibenden Spannung erst nach einer charakteristischen Zeit der Schlussdeformationswert erreicht wird (Lorenzen et al. 2003).

Möchte man nun ermitteln, wie elastisch ein Gewebe ist, geht man folgendermaßen vor: Zuerst wird der Umfang der Verschiebung aus den Sonographieechos der gewählten Region vor und nach der Kompression ermittelt, anschließend wird die Abbildung der abgeleiteten Verschiebung rekonstruiert, wobei Rückschlüsse auf die Elastizität der gewählten Geweberegion bis hin zu einer quantitativen Darstellung des Elastizitätsmoduls möglich sind (Frey 2003). Das Elastogramm ist eine Darstellung der unterschiedlichen Gewebedichte, welche über dem Sonographiebild liegt. Somit ist die örtliche Zuordnung in Echtzeit möglich.

Lyshchik et al. veröffentlichten 2005 eine Studie zur Tumordiagnose bei der Ultraschallelastographie (Lyshchik et al. 2005). Durch Rago et al. erfolgte 2007 eine Veröffentlichung (einer der ersten Studien), welche sich mit Ultraschallbasierter Echtzeit-Elastographie an Schilddrüsenknoten beschäftigte (Ruhlmann et al. 2014, Rago et al. 2007b). Die Farbbandbreite des Elastogramms reicht von Rot für Komponenten mit der höchsten Elastizität bis zu Blau für Komponenten ohne Deformation und dient der Einteilung des Knotens; es folgt der Abgleich des Elastographiebildes mit einer Elastizitätsfarbskala und eine Klassifizierung nach einem Elastizitätsscore (Rago et al. 2007b). Zur Auswertung wurde der etwa zeitgleich eingeführte Tsukuba-Score verwendet (Tabelle 3), der an Mammagewebe entwickelt worden war (Ueno und Itoh 2004, Itoh et al. 2006):

Tabelle 3: Tsukuba-Score für die Klassifikation elastographischer Schilddrüsenbefunde (Ueno und Itoh 2004, Itoh et al. 2006)

Score	Elastographischer Befund
1	Elastizität im gesamten Knoten
2	Elastizität in einem Großteil des Knotens
3	Elastizität nur im peripheren Teil des Knotens
4	Keine Elastizität im Knoten
5	Keine Elastizität in Knoten und posteriorer Abschattung

Bei den Fällen, bei denen die endgültige Diagnose Karzinom lautete, zeigte schon in frühen Studien die Elastographie bei 30 von 31 Fällen einen Score von 4 oder 5. Diese

Scores zeigten somit eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 100%, einen positiven prädiktiven Wert von ebenfalls 100% sowie einen negativen prädiktiven Wert von 98% und konnten als hochgradig prädiktiv für Malignität angesehen werden ($p < 0.0001$) (Rago et al. 2007b). Ebenso wurde schon früh in Fällen, in denen das Ergebnis der Feinnadelaspirationszytologie nicht diagnostisch war oder das zelluläre Material unbestimmt war, die Elastographie als Methode eingesetzt, u.a. auch, um vor einer möglichen Operation das Risiko eines potenziell vorliegenden Schilddrüsenmalignoms näher einzugrenzen (Rago et al. 2010). Bei den beiden genannten Zytologieergebnissen betrug insgesamt beim Kombinieren der Scores 2 und 3 die Sensitivität der Ultraschallelastographie 94,9%, die Spezifität 90,3%, der positive prädiktive Wert 71,1%, der negative prädiktive Wert 98,6% sowie die Genauigkeit 91,3% bei der Vorhersage von Malignität (Rago et al. 2010). Ähnliche Daten sind auch in heute aktualisierten Meta-Analysen zu finden, auf die in der Diskussion eingegangen wird.

1.3.2.1.2 Scherwellen-Elastographie

Die Scherwellen-Elastographie arbeitet mit einer anderen Technik. Hier wird ein akustischer Impuls verwendet, der das Gewebe erregt und somit Scherwellen erzeugt, welche eine Ausbreitungsgeschwindigkeit erreichen, die proportional zur Steifigkeit des Gewebes ist; Carlsen et al. geben an, dass Scherwellenelastogramme fast in Echtzeit akquiriert werden können (Carlsen et al. 2015). Es gibt auch noch die Punkt-Scherwellenelastographie, bei der eine kleine ROI (*region of interest*) fester Größe an der Stelle der gewünschten Messung platziert wird (Cosgrove et al. 2017). Beide Verfahren verwenden einen Farbcode (wie auch bei der Strain-Elastographie), hier ist allerdings die Farbskala genau umgekehrt.

1.3.3. CT, MRT, FDG-PET, PET/CT

Besteht die Gefahr, dass sich ein Tumor Richtung intrathorakal oder in andere Kompartimente vergrößert hat, ist die Indikation zu einer dreidimensionalen Bildgebung in Form eines CTs oder MRTs gegeben (Hubold und Lehnert 2012).

Sollen entdifferenzierte oder anaplastische Karzinome der Schilddrüse diagnostisch untersucht werden, werden die Verfahren der ^{18}F -Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) oder die Fusionsuntersuchung als PET/CT empfohlen (Hubold und Lehnert 2012); die kombinierte PET/CT Untersuchung führt zu einer präziseren Zuordnung von auffälligen Läsionen zu einer bestimmten anatomischen Struktur (Stattaus et al. 2004).

1.4. Histologische Biopsieverfahren von knotigen Schilddrüsenveränderungen

Für die histologische Biopsiediagnostik, die in Deutschland nur selten durchgeführt wird, stehen im Prinzip zwei Verfahren zur Verfügung, nämlich die Stanzbiopsie (LNAB, *large needle aspiration biopsy*) und die offene Biopsie.

Bei der LNAB handelt es sich um ein stanzbiopisches Verfahren, bei dem mit einer 16-18G-Nadel (Freitas und Husain 1994, Carpi et al. 1996) bzw. einer 18-22G-Nadel (Carpi et al. 2011) Gewebe aus der Schilddrüse entnommen werden kann. Die Außendurchmesser der Nadeln liegen entsprechend bei 1,2-1,6 mm bzw. 0,7- 1,2 mm. Bei der offenen Biopsie würde man abhängig von den klinisch-bildgebenden Gegebenheiten eine unterschiedlich große Gewebsentnahme durchführen.

Prinzipiell gut geeignet sein müssten beide Verfahren für die Beurteilung von Läsionen, die sich anhand ihrer Architektur gut erkennen lassen, wie z.B. intrathyreoidale Lymphknoten, Nebenschilddrüsenngewebe, papilläre Karzinome oder medulläre Karzinome. Außerdem wurde darauf verwiesen, dass insbesondere die LNAB bei stark degenerierten großen Knoten zum Einsatz kommen könnte, bei denen zytologische Proben nur Flüssigkeit mit degenerativen Zellveränderungen ergeben (Freitas und Husain 1994). Das Problem der Dignitätsklärung follikulärer Läsionen bzw. follikulärer Neoplasien wird aber durch sie eindeutig nicht gelöst.

Entsprechend wird die Indikation in den Leitlinien für die Schilddrüse restriktiv gestellt. Sie wird mit Stand von 2012 in der S2k-Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ (AWMF 2012) nur empfohlen, „wenn die Punktionszytologie kein eindeutiges Ergebnis ergeben hat, die Indikationsstellung zur Operation

oder das Resektionsausmaß jedoch eine eindeutige Diagnose erfordert“; als Beispiele werden dort genannt

- ein großer oder lokal infiltrierender, potentiell irresektabler Tumor,
- ein Verdacht auf ein malignes Lymphom oder
- bezogen auf regionäre Lymphknoten eine Lymphknotenvergrößerung bei unbekanntem Primärtumor.

Die zusammenfassende Empfehlung „E8“ in der genannten Leitlinie (AWMF 2012) stellt erneut heraus, dass Biopsien nur indiziert seien, „wenn die vorausgegangene FNP kein für die Indikation zur Operation oder ihre Durchführung zielführendes Ergebnis ergeben hat, hierfür jedoch eine eindeutige Diagnose entscheidend ist“. In der neun Jahre später veröffentlichten S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“ (AWMF 2021) wird die Schilddrüsenbiopsie gar nicht erwähnt. Dass in den beiden in Erstellung befindlichen neuen, erstmals auf S3-Niveau konzipierten Leitlinien für Schilddrüsenknoten, nämlich der S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“ (AWMF 2023, noch nicht erschienen) und der S3-Leitlinie „Schilddrüsenknoten bei Erwachsenen. Empfehlungen zu Prävention, Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen Versorgung“ (AWMF 2024, ebenfalls noch nicht erschienen) weiterführende Empfehlungen als die im Jahr 2012 formulierten stehen werden, ist aus der klinischen Erfahrung heraus nicht zu erwarten.

Bei ähnlichen Indikationen kann die bioptische Histologiediagnostik natürlich intraoperativ im Schnellschnittverfahren eingesetzt werden, wobei sich aber die Problematik der Zuordnung follikulärer Läsionen zu Strumaknoten, Adenomen oder Karzinomen ebenfalls nicht lösen lassen wird. Als weitere Indikation kommt in manchen Kliniken hinzu, eine oder mehrere Nebenschilddrüsen zu identifizieren, damit diese nicht später irrtümlich im Laufe der Schilddrüsenresektion mit reseziert werden. Alle Schilddrüsenresektate werden postoperativ histologisch in Paraffinschnitt-Technik gemäß den Standard Operating Procedures (SOPs) des Faches Pathologie aufgearbeitet.

1.5 Ziel der Untersuchung

Am Schwerpunkt Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, an dem diese Arbeit entstanden ist, werden auch in größerer Zahl Schilddrüsenpunktate

zytologisch beurteilt, die von verschiedenen Einsendern, darunter Kliniken und fachärztlichen Praxen, stammen. Eine dieser Praxen, die einen endokrinologischen Schwerpunkt wahrnimmt, wendet auch die Methode der Elastographie in der Diagnostik an, so dass sich die Überlegung ergab, die erhobenen zytologischen und elastographischen Diagnosen zu vergleichen, diese Diagnosen in den Fällen, in denen eine spätere Operation durchgeführt wurde, am histologischen Ergebnis des Eingriffs zu validieren und auf diese Weise endokrinologische und morphologische Expertise zusammenzuführen. Besonderes Augenmerk sollte dabei darauf gelegt werden, ob am eigenen Krankengut auf diese Weise eine Verbesserung der Diagnostik möglich wird und gegebenenfalls herauszuarbeiten, welche Aussagekraft der bei dem untersuchten Patientengut durchgeführten Elastographie bei der Diagnosefindung vorhandener Schilddrüsenknoten zukommt.

1.6 Ethikvotum

Zu der Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studiennummer Nr. 4180 vom 22.2.2013). Studienbeginn war der 01.04.2013.

2. Material und Methoden

2.1. Material / Patientenkollektiv

Zunächst wurden diejenigen Patientenfälle aus der Schilddrüsenprechstunde unseres klinischen Partners, der Gemeinschaftspraxis für Ganzheitliche Medizin Düsseldorf (Prof. Dr. Tharandt) ermittelt, bei denen in einem Zeitraum von 2 Jahren und 7 Monaten vor Beginn der Studie eine elastographische Schilddrüsenuntersuchung erfolgt war, also vom 1.9.2010 bis zum 31.3.2013. Dies waren 191 Patienten.

Anschließend wurden die vorhandenen Fälle daraufhin untersucht, ob sowohl eine elastographische Schilddrüsenuntersuchung als auch eine punktionszytologische Probenentnahme aus der Schilddrüse vorgenommen worden war. Durch die Auswertung der Arztbriefe und Zytologiebefunde konnten die Diagnosen der beiden Verfahren verglichen werden. Hierbei durften zwischen der elastographischen und der punktionszytologischen Untersuchung höchstens neun Monate liegen. Patientenfälle, die diese Kriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Fälle, bei denen mehrfach beide Untersuchungen durchgeführt wurden, wurden jeweils mit den zueinander gehörenden Auswertungen miteinbezogen. Die Akten der anfangs ermittelten Patienten wurden auch auf weitere Elastographien und Zytologiebefunde im Zeitraum bis März 2014 untersucht. Hierbei durften zwischen der elastographischen und der punktionszytologischen Untersuchung ebenfalls höchstens neun Monate liegen. 53 Patientenfälle erfüllten die oben genannten Kriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Von den 53 zytologischen Diagnosen stammten 52 aus der Cytopathologie in Düsseldorf; ein Punktat wurde auswärts beurteilt, der Befundbericht lag vor.

2.2. Methoden

2.2.1. Zytologische Aufarbeitung und Färbung

Die vorliegende Studie bezieht sich ausschließlich auf Präparate, die mit der Methode der Ausstrichzytologie gewonnen wurden. Dünnschichtpräparationen (siehe hierzu Ting et al. 2015) wurden nicht vorgenommen.

Bei der Ausstrichzytologie wird ein Tropfen des gewonnenen Materials nach erfolgter Schilddrüsenpunktion auf die eine Seite des Objektträgers aufgetragen und dann mit einem zweiten Objektträger gleichmäßig ausgestrichen (Ting et al. 2015). Hierbei soll eine dünne Schicht des Materials entstehen. Es ist wichtig, keinen Druck auf den Objektträger auszuüben, um keine Artefakte zu produzieren (Tötsch et al. 2005). Beide Objektträger werden danach luftgetrocknet. Mit einem weiteren oder mehreren weiteren Tropfen kann dann entsprechend gleichartig verfahren werden, so dass abhängig von der Materialmenge die zu mikroskopierende Zahl der Präparate sehr groß sein kann (Tötsch et al. 2005).

An die Lufttrocknung schließt sich in Düsseldorf die May-Grünwald-Giemsa-Färbung (MGG), auch Pappenheim-Färbung genannt, an, die bei dieser Fixationsmethode aufgrund der guten Beurteilbarkeit des Kolloids und des Zytoplasmas bevorzugt wird (Ting et al. 2015). Sie wird als panoptische Färbung bezeichnet und stellt Zytoplasma, Granula, Erythrozyten und Zellkerne in sehr unterschiedlichen Sättigungen und Helligkeiten dar, so dass es wirkt, als wären es verschiedene Farben (Binder et al. 2012).

Es gibt unterschiedliche Färbearleitungen verschiedener Hersteller und bisher keine Standard-MGG-Färbung, die im Detail überall gleich ist; wichtig ist, dass das jeweilige Färbeprotokoll strikt eingehalten wird (Binder et al. 2012). In der Cytopathologie in Düsseldorf läuft die Färbung gemäß den *Standard Operation Procedures* (SOP) wie folgt ab (Tabelle 4).

Tabelle 4: Färbeprotokoll der May-Grünwald-Giemsa-Färbung / Pappenheim-Färbung

Schritt	Inhalt der Küvette	Inkubationszeit
1	May-Grünwald-Lösung	5 Minuten
2	gepuffertes A. dest.	1 Minute
3	gepuffertes A. dest.	1 Minute
4	Giemsa-Lösung	15 Minuten
5	gepuffertes A. dest.	1 Minute
6	gepuffertes A. dest.	1 Minute

Dabei wurde die Färbung in üblichen Färbeküvetten (sogenannten „Färbekästen nach Schiefferdecker“) vorgenommen, die mit 250 ml der jeweiligen Lösung gefüllt waren. Pro Färbevorgang können 10 Objektträger, die Rücken-an-Rücken gestellt werden und in einem Glasobjektträgerhalter stehen, per Hand durch Wechsel von Küvette zu Küvette gemäß den vorgegebenen Zeitintervallen gefärbt werden. Danach werden die gefärbten Präparate stehend nach Abfließen überschüssiger Flüssigkeit luftgetrocknet und mit einem Medium, in diesem Falle Entellan, eingedeckt.

Die gebrauchsfertige May-Grünwald-Lösung und die Giemsa-Stammlösung, die 1:20 mit gepuffertem A. dest zur gebrauchsfertigen Giemsa-Lösung verdünnt wird, stammten jeweils von der Firma Merck (Darmstadt). Das A. dest. wurde mit ebenfalls von Merck stammenden Puffertabletten auf pH = 6,8 eingestellt.

2.2.2. Zytologische Beurteilung

In Kapitel 1.2.4. wurden die grundsätzlichen zytologischen Kategorien erläutert, die hier nicht wiederholt werden sollen.

Zu beachten ist insgesamt, dass Kernatypien, die sonst in der Zytologie eine große Rolle spielen, in der Schilddrüsenzytologie nur mit großen Einschränkungen beurteilt werden dürfen, da die typischen Malignitätsmarker (Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Kernpolymorphie, Chromatinveränderungen, Auftreten und Anzahl der Nukleolen, Anisonukleose, Mitosen) in diesem Organ auch bei gutartigen Tumoren und funktionellen Veränderungen (auch posttherapeutisch) angetroffen werden können (Tötsch et al. 2005). Diese Unklarheiten bedingen auch, weswegen follikuläre Läsionen nicht leicht beurteilt werden können. Hingegen gibt es klare Anhaltspunkte für anderweitige Zellbilder:

- Der Normalbefund zeigt isomorphe follikuläre Strukturen, zweidimensionale Zellverbände und einzeln gelegene nackte Kerne von Thyreozyten.
- Bei einem Tumor liegt meist eine geringere Kohäsion der Zellen vor. Helles Zytoplasma ist grundsätzlich malignitätsverdächtig.

- Als Leitsymptom für das papilläre Karzinom können dreidimensionale papilläre Strukturen angesehen werden. Hinzu kommen zylindrische und polygonale Zellen.
- Medulläre und gering differenzierte Karzinome zeichnen sich durch größere und kleinere Zellverbände mit deutlich unregelmäßig gelagerten Kernen neben dissoziierten Zellen aus. Medulläre Karzinome haben trianguläre und spindelige Zellen mit manchmal bereits erkennbarem granulärem Zytoplasma.
- Anaplastische Karzinome zeigen hochgradig atypische, meist einzeln gelegene Tumorzellen neben Zelldetritus und gelegentlich auch Entzündungszellen.
- Werden oxyphile (onkozytäre) Zellen entdeckt, sollte eine Operationsindikation gestellt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten zytologischen Diagnosen wurden unter Verwendung von Textbausteinen des Funktionsbereichs Cytopathologie erstellt (Tabelle 5). Aus Erfahrung sind die meisten Fälle über diese Baustein-Diagnostik im Sinne eines passenden Befundtextes lösbar.

Tabelle 5 (Anfang): Kurzform-Zusammenstellung der am Funktionsbereich Cytopathologie etablierten Textbausteine für die Schilddrüsenzytologie. Ery = Erythrozyten

Nr.	Zellzusammensetzung	Gutachten
Nicht diagnostisch		
1	Ery	Unzureichend, keine Zellen aus der Schilddrüse
2	Ery und Kolloid	Nur Kolloid
3	Ery und Entzündungszellen	Entzündliches Exsudat
4	Ery, wenig Follikelepithelien	Zu wenige Zellen aus der Schilddrüse
5	Ery, Follikelepithelien, Fasern, Lymphozyten, Fibroblasten	Fibröse Thyreoiditis Riedel, Abklärung
Neoplastische Zellen nicht nachweisbar (= negativ)		
6	Ery, Makrophagen, Zelldetritus, Hämosiderin	Regressive Schilddrüsenzyste
7	Ery, Follikelepithelien, wenig Kolloid	Unauffällige Schilddrüsenepithelien, spärliches Material
8	Ery, Follikelepithelien, Kolloid	Unauffällige Schilddrüsenepithelien
9	Ery, Makrophagen, viel Kolloid	Kolloidzyste der Schilddrüse
10	Ery, Siderophagen	Schokoladenzyste

Tabelle 5 (Fortsetzung): Kurzform-Zusammenstellung der am Funktionsbereich Cytopathologie etablierten Textbausteine für die Schilddrüsenzytologie. Ery = Erythrozyten.

Nr.	Zellzusammensetzung	Gutachten
Neoplastische Zellen nicht nachweisbar (= negativ)		
11	Ery, Follikelepithelien, Basalmembran, viel Kolloid	Kolloidstruma
12	Ery, Follikelepithelien, Basalmembran, viel Kolloid, Makrophagen	Kolloidstruma mit zystischen Veränderungen
13	Ery, Follikelepithelien, Basalmembran, viel Kolloid, Makrophagen, Detritus, Hämosiderin	Kolloidstruma mit zystischen und anderen regressiven Veränderungen
14	Ery, Follikelepithelien, Basalmembran, Zelldetritus, Makrophagen, Kolloid	Kolloidstruma mit zystischen und anderen regressiven Veränderungen sowie entzündlicher Komponente
15	Ery, Follikelepithelien, Basalmembran, viel Kolloid, Entzündungszellen	Kolloidstruma mit entzündlicher Komponente
16	Ery, Follikelepithelien, Makrophagen, Kolloid, Lymphozyten, Granulozyten	Kolloidstruma mit zystischen Veränderungen und entzündlicher Komponente
17	Ery, Follikelepithelien, Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Kolloid	Thyreoiditis, frühes Stadium
18	Ery, aktivierte Follikelepithelien, Kolloid, Entzündungszellen, Histiozyten, mehrkernige Riesenzellen	Granulomatöse Thyreoiditis De Quervain
19	Ery, Follikelepithelien, Granulozyten	Akute eitrige Thyreoiditis
20	Ery, Follikelepithelien, Granulozyten, aktivierte Lymphozyten, Kolloid	Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto
Neoplastische Zellen nicht nachweisbar (= negativ)		
21	Ery, Follikelepithelzellen, aktivierte Lymphozyten, Granulozyten, Kolloid	Lymphozytäre Thyreoiditis
22	Ery, aktivierte Follikelepithelien, Lymphozyten, dünnes Kolloid	Morbus Basedow
Neoplastische Zellen nicht sicher auszuschließen (= zweifelhaft)		
23	Ery, viele Follikelepithelien, viel Kolloid, wenig regressive Zellen	noduläre Hyperplasie bzw. Adenom
24	Ery, Follikelepithelien hyperplastisch, Makrophagen, Kolloid, abnorme Zellen	follikuläre Hyperplasie bei Kolloidstruma, DD: Neoplasie (Zusatzuntersuchungen)
25	Ery, Follikelepithelien, Kolloid, abnorme Zellen	abnorme Zellen, Wiederholung
26	Ery, hyperplastische Follikelepithelien, Lymphozyten, Granulozyten	Thyreoiditis mit follikulärer Hyperplasie (Zusatzuntersuchungen)

Tabelle 5 (Ende): Kurzform-Zusammenstellung der am Funktionsbereich Cytopathologie etablierten Textbausteine für die Schilddrüsenzytologie. Ery = Erythrozyten.

Nr.	Zellzusammensetzung	Gutachten
Neoplastische Zellen wahrscheinlich (= dringender Verdacht)		
27	Ery, massenhaft aktivierte Follikelepithelien, Kolloid, keine regressiven Veränderungen	am ehesten follikuläres Adenom
28	Ery, Follikelepithelien, wenige atypische Zellen	atypische Zellen, Wiederholung bzw. histologische Abklärung zu empfehlen bzw. notwendig
Neoplastische/ bösartige Zellen nachweisbar (= positiv)		
29	Ery, massenhaft aktivierte Follikelepithelien, Kolloid, keine regressiven Veränderungen	Follikuläre Neoplasie (Adenom? / Karzinom?)
30	Ery, massenhaft Hürthle-Zellen	Hürthle-Zell-Tumor (Adenom)
31	Ery, follikuläre Tumorzellen	Follikuläres Karzinom
32	Ery, papilläre Tumorzellen	Papilläres Karzinom
33	Ery, medulläre Tumorzellen	Medulläres Karzinom
34	Individuelles Zellbild, Textdiktat notwendig	Undifferenziertes riesenzelliges Karzinom
35	Individuelles Zellbild, Textdiktat notwendig	Undifferenziertes kleinzelliges Karzinom

Um die Diagnosen sinnvoll zu kategorisieren, wurden für die hier vorliegende Studie fünf diagnostische Gruppen gebildet (Tabelle 6):

Tabelle 6: Zusammenfassende diagnostische Gruppenbildung der Schilddrüsenzytologie am Funktionsbereich Cytopathologie

Gruppe	Textbausteine	Diagnostische Interpretation
1	1 - 5	Nicht diagnostisches Zellmaterial
2	6 und 9 - 10	Zysten
3	7 - 8 und 11 - 16	gutartig / nicht vordergründig entzündlich
4	17 - 22	gutartig / entzündlich
5	23 - 35	zweifelhaft, dringender Verdacht, positiv für Tumorzellen

Verschiedene MGG-gefärbte Zellbilder sind exemplarisch in den Abbildungen 1 -4 wiedergegeben.

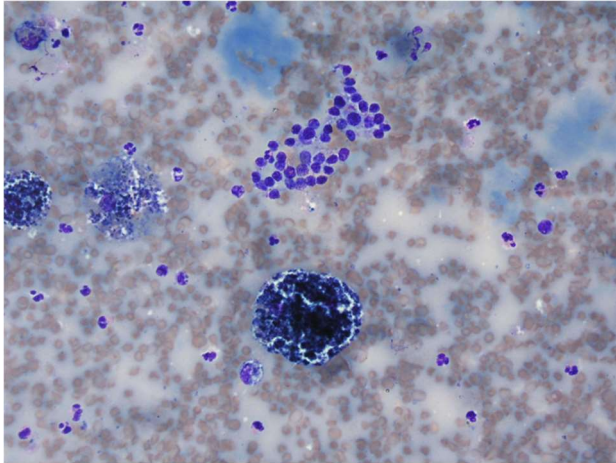


Abbildung 1: Schilddrüsenzyste, Makrophagen und Thyreozyten, 40x, MGG-Färbung. Textbaustein 6, Diagnosegruppe 2

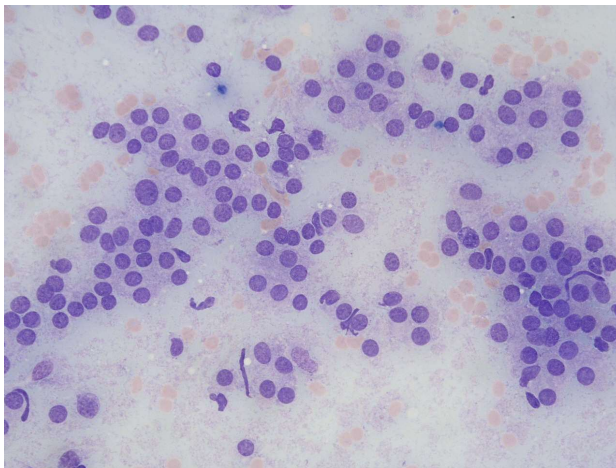


Abbildung 2: Schilddrüsenpunktat, unauffällige folliculäre Epithelien, 40x, MGG-Färbung. Textbaustein 8, Diagnosegruppe 3

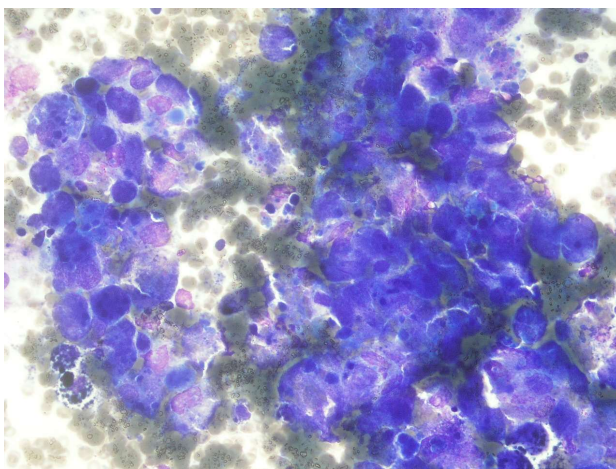


Abbildung 3: Schilddrüsenpunktat, alte blutige Zyste mit Schilddrüsenepithelien, die Atypien aufweisen, somit unklarer und abklärungswürdiger Befund, 40x, MGG-Färbung. Gegebenenfalls anwendbar wäre mit Textmodifikation der Textbaustein 28, Diagnosegruppe 5.

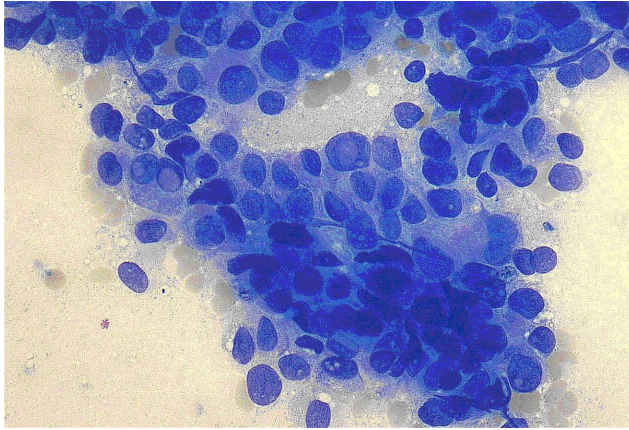


Abbildung 4: Zellgruppen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms, 40x, MGG-Färbung, Textbaustein 32, Diagnosegruppe 5

2.2.3. Histologische Beurteilung

Die in dieser Arbeit behandelten vier Fälle, bei denen ein chirurgischer Eingriff mit histologischer Befundsicherung im Zeitraum von höchstens 3 Monaten Abstand zu der erhobenen punktionszytologischen oder elastographischen Untersuchung erfolgte, werden im Kapitel „Patientenfälle“ erörtert. Die Diagnosen wurden am Befundtext nachvollzogen, eine Einsicht in die Präparate erfolgte nicht.

2.2.4. Elastographie

Da die Elastographie eine Zusatzmethode der Sonographie ist, wird sie während dieser Untersuchung durchgeführt. Der Schallkopf wird mit leichtem Druck auf den Hals gesetzt, der zu beurteilende Knoten wird auf dem Bildschirm dargestellt, es werden zwei Bilder aufgenommen (vor und nach der Kompression), sodass mithilfe der geräteinternen Software die Gewebedistorsion gemessen werden kann (Rago et al. 2007b), und es erfolgt eine Echtzeitwiedergabe der Elastographiebilder (Ruhlmann et al. 2014). Das Elastogramm liegt dann über dem Sonographiebild und zeigt mithilfe verschiedener Farben die Elastizitätsunterschiede des Gewebes an. Bei der fachärztlich vorgenommenen elastographischen Untersuchung in der Gemeinschaftspraxis für Ganzheitliche Medizin Düsseldorf wurde ein Gerät der Firma General Electric verwendet. Die Beurteilung der elastographischen Untersuchung erfolgte nach einem vereinfachten Auswertescore auf der Basis des in der Einleitung in Tabelle 3 wiedergegebenen Tsukuba-Scores (Rago et al. 2010) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Vereinfachter Score für die Klassifikation elastographischer Schilddrüsenbefunde (Rago et al. 2010)

Score	Elastographischer Befund
1	Knoten mit hoher Elastizität (= Tsukuba-Score 1 und 2)
2	Knoten mit zwischen den Scores 1 und 3 liegender Elastizität (analog zu Tsukuba-Score 3)
3	Knoten mit niedriger Elastizität (= Tsukuba-Score 4 und 5)

Lag das Elastographieergebnis zwischen den Scores 1 und 2 (1-2), wurde als Score 1,5 angegeben. Lag das Elastographieergebnis zwischen den Scores 2 und 3 (2-3), wurde als Score 2,5 angegeben. Knoten, die als nicht auswertbar klassifiziert wurden (zum Beispiel zystische Knotenkomplexe), erhielten den Score 0.

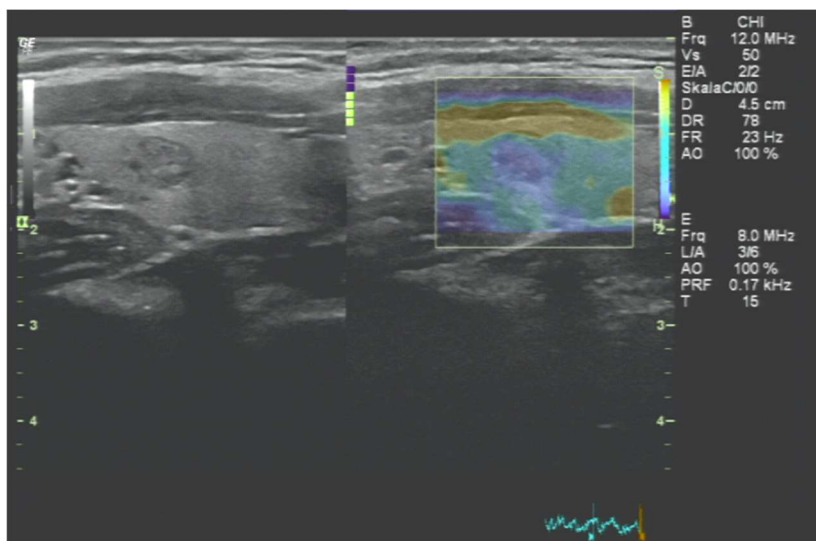


Abbildung 5: Beispiel eines elastographischen Bildes (rechts) als Overlay zu einem konventionellen Ultraschallbild (links). Score 2 (Elastizität im peripheren Teil des Knotens); zytologisch ergab sich das Bild einer Kolloidstruma mit zystischen und regressiven Veränderungen.

2.2.5. Statistik

Die statistischen Untersuchungen wurden mit dem am Schwerpunkt Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgehaltenen Programmpaket BMDP des *Department of Biomathematics der University of California*, Statistical Software Inc., Los

Angeles, USA, vorgenommen. Die Kennwerte der deskriptiven Statistik, d.h. Median, Mittelwert, Minimal- und Maximalwert, Varianz, Standardabweichung und Variationskoeffizient sowie die Grenzen von Quantilen wurden mit den Unterprogrammen 1D und 2D ermittelt. Mehr-Felder-Tafeln wurden mit dem Unterprogramm 4F erstellt und dort mit dem Pearson χ^2 -Test ausgewertet. Statistische Signifikanz wurde für $p \leq 0,05$ angenommen, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$, die Nullhypothese fälschlich zu verwerfen.

3. Ergebnisse

3.1. Alter und Geschlecht

Der Mittelwert des Alters der 53 Patienten zum Zeitpunkt der Schilddrüsenpunktion betrug 54,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,0 Jahren. Der Median lag bei 53,5 Jahren. Zum Zeitpunkt der Punktion wies der jüngste Patient ein Alter von 21 Jahren auf, der älteste von 77 Jahren.

Bei einer 1:2:1-Quantilisierung lagen die Quantilgrenzen bei 45 Jahren und bei 66 Jahren. Idealerweise sollten somit 13 Patienten in die Gruppe Q1 fallen, 27 in die Gruppe Q2 und 13 in die Gruppe Q3. Dieses ergab sich mit einer Verteilung von 15:26:12 nicht ganz ideal, was daran liegt, dass sowohl in der Gruppe Q1, als auch in der Gruppe Q2 mehrere Patienten das Alter des Grenzwertes aufwiesen.

Zwischen den 18 Männern (34,0%) und den 35 Frauen (66,0%) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Altersverteilung (Chi²-Test: $p > 0,05$) (Abbildung 5).

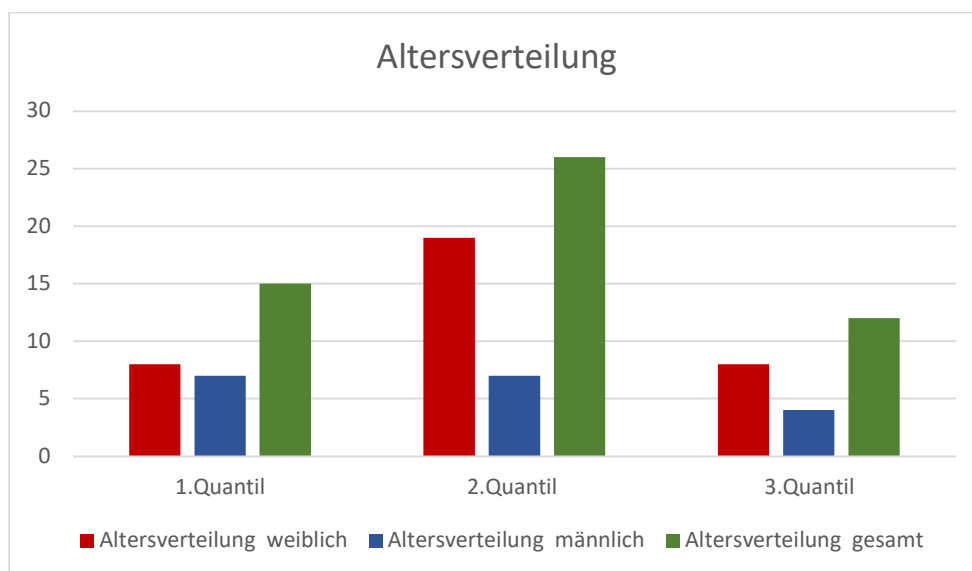


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten für das Gesamtkollektiv bzw. getrennt für Frauen und Männer

3.2. Zytologische Diagnostik und elastographische Beurteilung

Rohdatenverteilung

In Tabelle 8 ist die Datenverteilung der zytologischen und elastographischen Befunde der zugrunde liegenden Knoten wiedergegeben, wobei der Score 1 bei der Elastographie unbesetzt war. Deswegen wird in den später folgenden Tabellen diese Zeile nicht mehr dargestellt.

Die Datenverteilung zeigt, dass neben fünf elastographisch nicht beurteilbaren Fällen, von denen vier auch zytologisch nicht diagnostisch waren, weitere vier Fälle nur ein schwaches elastographisches Signal zeigten (7,5%) und dass mittelstark oder stärker ausgeprägtes Signal mit jeweils 22 (41,5%) gleich häufig vertreten waren. Ein maximaler Score wurde dabei allerdings nur siebenmal vergeben. Die meisten als ausreichend beurteilten Punktrate, nämlich 36, wiesen zytologische Veränderungen auf, die in den gutartigen Formenkreis gehörten (67,9%); sechs wurden als zweifelhaft oder höher eingestuft (11,3%), elf wurden als nicht diagnostisch eingeordnet (20,8%).

Tabelle 8: Rohdatenverteilung elastographischer und zytologischer Befunde

Elastographischer Befund	Zytologischer Befund					Gesamt
	1 nicht diagnostisch	2 Zysten	3 benigne / nicht entzündlich	4 benigne / entzündlich	5 zweifelhaft und höher	
Nicht diagnostisch	4	0	1	0	0	5
1	0	0	0	0	0	0
1-2	2	1	1	0	0	4
2	4	2	13	1	2	22
2-3	1	3	8	2	1	15
3	0	1	3	0	3	7
Gesamt	11	7	26	3	6	53

Dabei fällt auf, dass Elastographiebefunde bis zu einem Score 1-2 (weich, tendenziell weich) durchgehend negativen oder nicht diagnostischen zytologischen Diagnosen entsprachen. Die Aspiration dieser Knoten war entsprechend tendenziell schwierig bzw. wenig ertragreich, was sich darin zeigt, dass sechs der insgesamt elf nicht diagnostischen Punktate (54,5%) auf diese kleine Gruppe von neun Fällen entfielen (17,0% von der Gesamtzahl), was somit einem dreifach häufigeren Ergebnis entspricht. Bei insgesamt nur geringer Fallzahl stieg der Anteil verdächtiger Punktate von Score 2 (2/22, 9,1%) und Score 2-3 (1/15, 6,7%) mit Werten von < 10% hin zu Score 3 (3/7, 42,9%) deutlich an.

Eine statistische Auswertung dieser Tabelle ist formal möglich, inhaltlich aber nicht sinnvoll, da sie nur der Darstellung der Datenverteilung dient und im Grunde weder eine Nullhypothese, noch eine Alternativhypothese formuliert sind. Ginge man davon aus, dass sich die Werte zwischen den einzelnen Gruppen unterscheiden müssten, so wäre der Chi²-Test anwendbar, der mit einem p = 0,0424 schwach signifikant wäre.

Diagnostische Interpretation

Aus klinisch-diagnostischer Sicht bot sich an, die Zahl der Gruppen bei beiden Parametern zu reduzieren, indem man sie klinisch sinnvoll zusammenfasst. Dazu wurde in einem ersten Schritt die Zahl von Gruppen bei der Elastographie auf drei reduziert, indem die Gruppen 1-2 und 2 den vereinten Gruppen 2-3 und 3 gegenübergestellt würden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung elastographischer (drei Gruppen) und zytologischer Befunde (fünf Gruppen), p > 0,05

Elastographischer Befund	Zytologischer Befund					
	1 nicht diagnostisch	2 Zysten	3 benigne / nicht ent- zündlich	4 benigne / entzündlich	5 zweifelhaft und höher	Gesamt
Nicht diagnostisch	4	0	1	0	0	5
1-2	2	1	1	0	0	4
2	4	2	13	1	2	22
2-3 und 3	1	4	12	1	4	22
Gesamt	11	7	27	2	6	53

Anschließend wurde auch bei den zytologischen Befunden eine Reduktion der Gruppen vorgenommen, indem die zellarmen Präparate der nicht diagnostischen Gruppe und die ebenfalls oft zellarmen Präparate der zystischen Läsionen in einer Gruppe betrachtet wurden.

Aufgrund der geringen Fallzahl an benignen entzündlichen Veränderungen wurden diese modellartig den benignen nicht-entzündlichen Veränderungen zugeschlagen und als benigne solide Läsionen in einer eigenen zweiten Gruppe definiert. Die dritte Gruppe der Fälle mit zweifelhaftem, dringend verdächtigem oder tumorartigem Zellbild wurde belassen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Datenverteilung elastographischer und zytologischer Befunde in jeweils drei Gruppen, Chi²-Test: $p > 0,05$

Elastographischer Befund	Zytologischer Befund			
	1 und 2 nicht diagnostisch / Zysten	3 und 4 benigne / solide	5 zweifelhaft und höher	Gesamt
Nicht diagnostisch	4	1	0	5
1-2	3	1	0	4
2	6	14	2	22
2-3 und 3	5	13	4	22
Gesamt	18	29	6	53

Die Tabellen 9 und 10 lassen noch einmal stärker den Effekt zutage treten, dass insbesondere in der zytologischen Gruppe 5 höhere Scores für die Elastographie vorkommen, sowohl im Vergleich mit den Fällen, die eine benigne, auf einen soliden Prozess deutende Diagnose erhalten haben, als auch mit den Fällen, in denen sich eine Zyste, also ein liquider Prozess, zeigte oder in denen die Zytologie nicht diagnostisch war ($p > 0,05$, nicht signifikant).

Korrelation von Alter und Geschlecht mit den Ergebnissen der Untersuchungen

Die Datenverteilung für die Korrelation zwischen dem Alter bzw. dem Geschlecht der Patienten und dem zytologischen Befund sowie dem elastographischen Befund sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 wiedergegeben.

Tabelle 11: Verteilung zytologischer Befunde (fünf Gruppen) im Bezug zu Alter und Geschlecht der Patienten, p jeweils > 0,05 (nicht signifikant)

Alter / Geschlecht	Zytologischer Befund					Gesamt
	1 nicht diagnostisch	2 Zysten	3 benigne / nicht ent- zündlich	4 benigne / entzündlich	5 zweifelhaft und höher	
Alter						
Q1, ≤ 45 Jahre	1	1	11	1	1	15
Q2, 46-66 Jahre	5	5	11	2	3	26
Q3, ≥ 67 Jahre	5	1	4	0	2	12
Gesamt	11	7	26	3	6	53
Geschlecht						
Weiblich	4	6	18	2	5	35
Männlich	7	1	9	0	1	18
Gesamt	11	7	27	2	6	53

Wesentliche Trends lassen sich in den drei Altersgruppen nicht beobachten ($p > 0,05$), insbesondere nicht im Hinblick auf tumorverdächtige oder tumoröse Befunde (Verteilung in Gruppe 5: 1:3:2). Bei den Männern lagen vergleichsweise häufig nicht diagnostische Befunde vor (38,9% vs. 11,4%), wohingegen weniger Fälle in der Gruppe „zweifelhaft und höher“ (Gruppe 5) fielen; dieser Effekt könnte der biologischen Erfahrung geschuldet sein, dass Frauen wesentlich häufiger an Schilddrüsentumoren erkranken als Männer; statistisch signifikant war der Unterschied aber nicht ($p > 0,05$).

Tabelle 12: Verteilung elastographischer Befunde (drei Gruppen) in Bezug zu Alter und Geschlecht der Patienten. $p > 0,05$ (nicht signifikant)

Alter / Geschlecht		Elastographischer Befund			Gesamt
		Nicht diagnostisch	Score 1-2	Score 2 Score 2-3 und Score 3	
Alter					
Q1, ≤ 45 Jahre	0	1	9	5	15
Q2, 46-66 Jahre	2	1	11	12	26
Q3, ≥ 67 Jahre	3	2	2	5	12
Gesamt	5	4	22	22	53
Geschlecht					
weiblich	3	3	15	14	35
männlich	2	1	7	8	18
Gesamt	5	4	22	22	53

Zwischen den elastographischen Befunden und dem Geschlecht sowie dem Alter ergab sich keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$). Allerdings waren im Trend die Score-Werte von 2-3 und 3 bei jüngeren Patienten seltener als bei den beiden älteren Patientengruppen (Q1: 33,3%, Q2: 48,0%, Q3: 41,7%). Führt man einen χ^2 -Test nur für die Gruppen „Score 2“ und „Score 2-3 und 3“ durch, so ergäbe sich allerdings, der geringen Zahl von Fällen geschuldet, auch dabei ein p-Wert von $p > 0,05$. Im Trend jedenfalls wiesen die untersuchten Schilddrüsenknoten bei älteren Patienten (Q2, Q3) häufiger eine niedrigere Elastizität auf, möglicherweise durch regressive fibrosierende Effekte begründbar.

3.3. Beispiele elastographischer Befunde

Beispielhaft werden im Folgenden einzelne elastographische Bilder und Befunde im Kontext mit dem Ergebnis der Schilddrüsenzytologie dargestellt. Dazu wurden überwiegend Fälle von Strumen als der meist repräsentierten Diagnosegruppe ausgewählt.

Beispiel 1: Der rechte Schilddrüsenlappen und der knotenfreie Anteil des linken Schilddrüsenlappens sind entsprechend einem Score 1 -2 dargestellt (Abbildung 6). Durch die Flüssigkeitsanteile und wegen multipler Verkalkungen ist der Knotenkomplex nicht zweifelsfrei beurteilbar. Die soliden Anteile wurden als Score 2 interpretiert. Die Zytologie des Knotens im linken mittleren Lappenabschnitt wies das Zellbild einer Kolloidstruma mit entzündlicher Komponente auf.

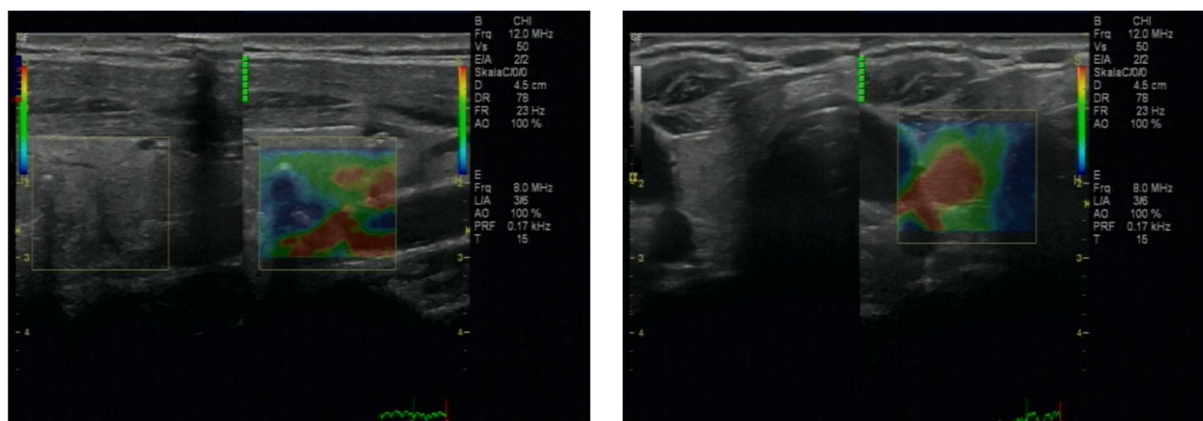


Abbildung 6 (Anfang): Elastographie eines Strumaknotens, solide Anteile Score 2

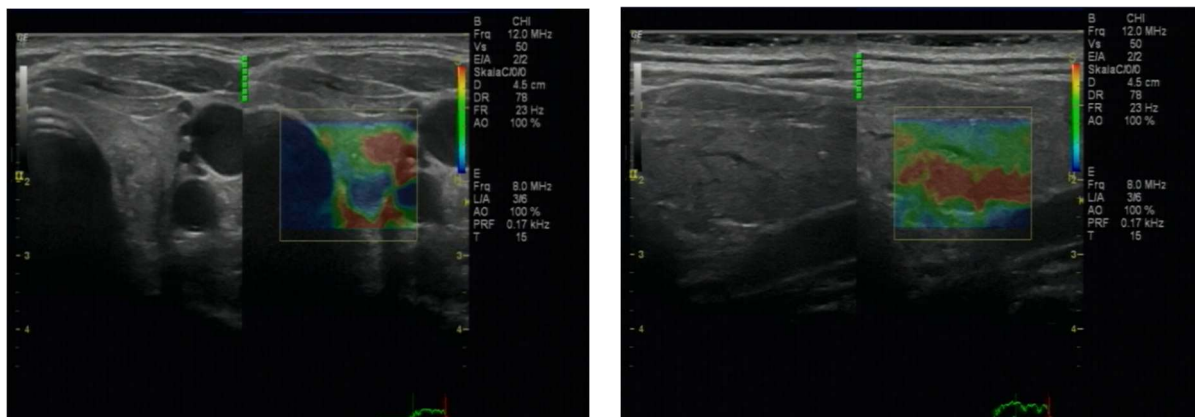


Abbildung 6 (Fortsetzung): Elastographie eines Strumaknotens, solide Anteile Score 2

Beispiel 2: Das Elastogramm zeigt im Bereich des Schilddrüsenknotens links eine Elastizität nur im peripheren Teil des Knotens, entsprechend einem Score 2 (Abbildung 7). Insgesamt liegt ein gutes Elastogramm der Schilddrüse vor. Zytologisch wurde das Bild einer Kolloidstruma mit zystischen und anderen regressiven Veränderungen gesehen; keine entzündliche Komponente.

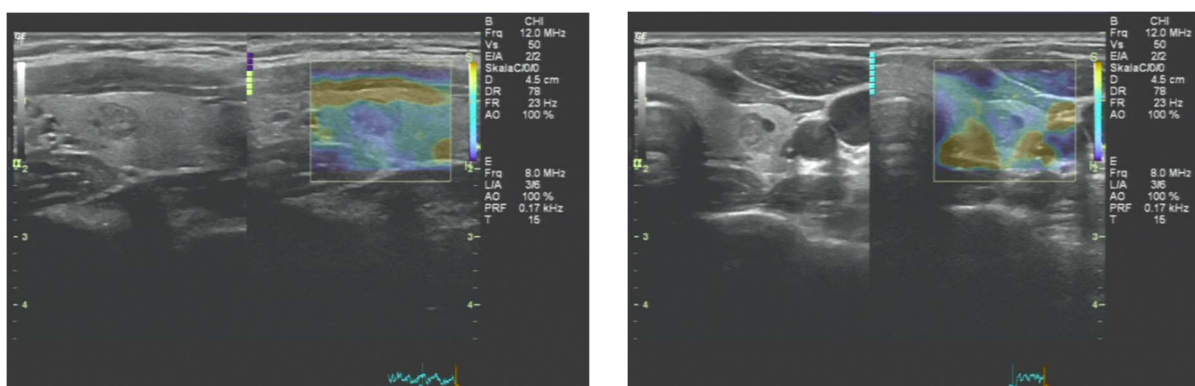


Abbildung 7: Elastographie eines Strumaknotens, Score 2

Beispiel 3: Der Anteil eines Knotenkomplexes im rechten Schilddrüsenlappen zeigt in seinen oberen Lappenabschnitten einen Score 2-3. Die weiteren Knotenanteile in beiden Lappen sind ansonsten in der Elastographie unter Abzug der zystischen Anteile nicht suspekt (Abbildung 8). Die Zytologie ergab das Zellbild einer Kolloidstruma mit entzündlicher Komponente.

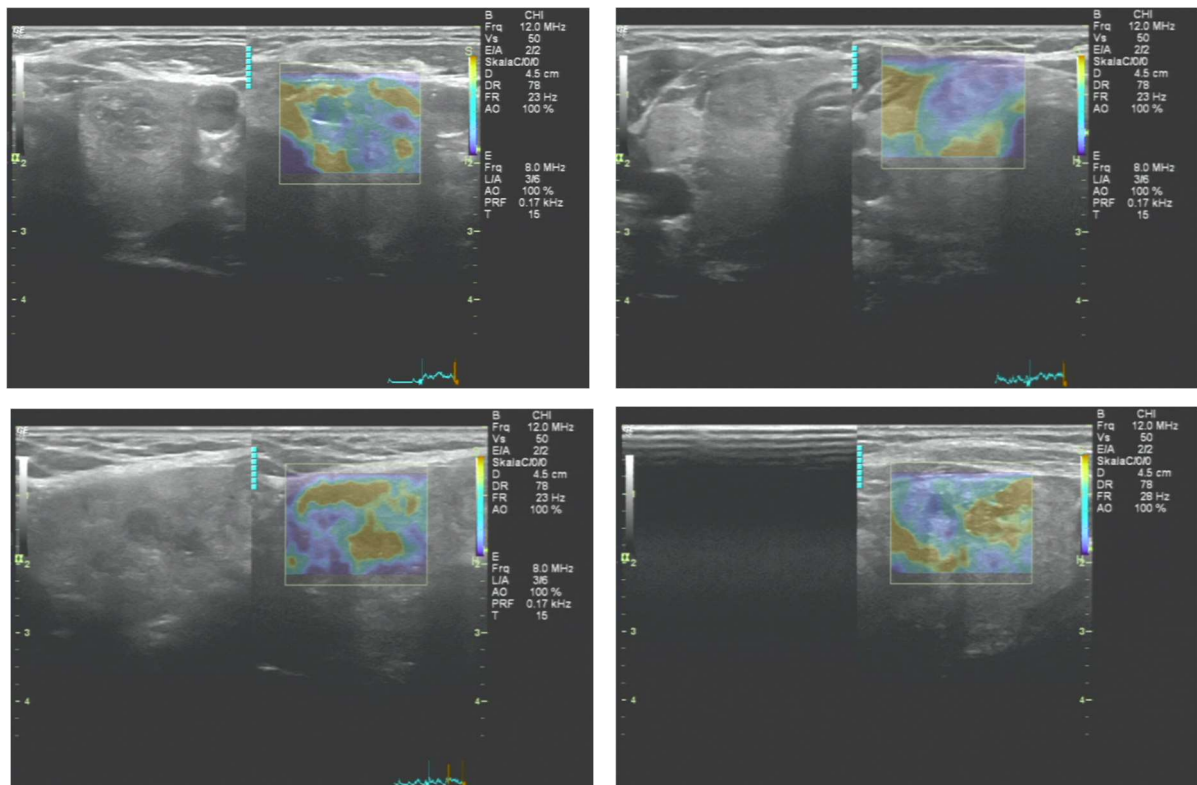


Abbildung 8: Elastographie eines Strumaknotens, Score 2-3

Beispiel 4: Eine Knotenstruma mit ausgeprägt regressiv veränderten, hyalinisierten und grobschollig verkalkten normo- bis makrofollikulären Knoten (Abbildung 9).

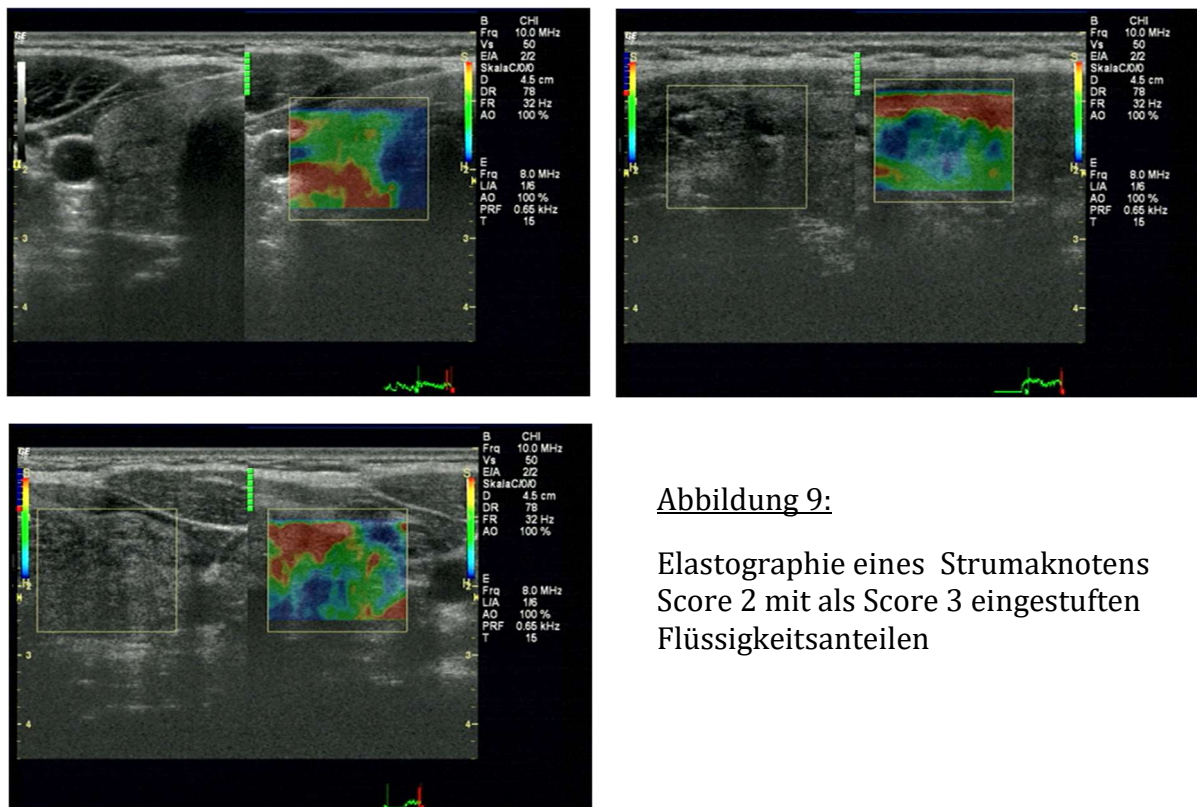


Abbildung 9:

Elastographie eines Strumaknotens
Score 2 mit als Score 3 eingestuft
Flüssigkeitsanteilen

Rechts zeigten sich in der Elastographie feinnodöse feinzystische Areale mit einem Score 3 und soliden Knotenanteile mit einem Score 2. Im Knotenkomplex im linken unteren Lappenabschnitt solide Knotenanteile mit Score 2, Flüssigkeitsanteile mit Score 3. Zytologisch lag am unteren Abschnitt des linken Lappens ein Zellbild einer Kolloidstruma mit zystischen Veränderungen vor. Histologisch wurde beidseits der Befund einer Knotenstruma mit zum Teil ausgeprägt regressiv veränderten, hyalinisierten und grobschollig verkalkten normo- bis makrofollikulären Knoten erhoben.

3.4. Operativ geklärte Fälle

Bei vier der Patienten wurde im definierten Intervall eine Operation vorgenommen und eine postoperative histologische Diagnose erhoben, die mit der zytologischen und elastographischen Diagnose verglichen werden konnte. Die Ergebnisse sind in der Kurzform in Tabelle 13 wiedergegeben und werden anschließend im Detail erläutert.

Tabelle 13 (Anfang): Synoptische Kurzdarstellung der Daten zu den vier operativ geklärten Fällen

Fall	Geschlecht und Alter	Elastographie	Zytologie	Histologie
1	weiblich 50 J.	Score 3	Mit Nachweis von Tumorzellen. Das zytologische Bild entspricht einem Hürthle-Zell-Tumor	Follikuläres Adenom (Hürthle-Zell-Typ) Ferner Zufallsbefund eines 2 mm großen papillären Karzinoms Stadium: pT1a
2	weiblich 73 J.	Score 3	Mit Nachweis von Tumorzellen. Das zytologische Bild entspricht einem papillären Karzinom	1,5 cm großes papilläres Karzinom (überwiegend follikuläre Variante), ferner eine winzige Lymphknotenmetastase Stadium: pT1b, pN1 (1/9 ene-), R0

Tabelle 13 (Fortsetzung und Ende): Synoptische Kurzdarstellung der Daten zu den vier operativ geklärten Fällen

Fall	Geschlecht und Alter	Elastographie	Zytologie	Histologie
3	weiblich 68 J.	Score 3	Kein sicherer Nachweis von neoplastischen Zellen (zweifelhaft). Das Zellbild wurde als follikuläre Hyperplasie bei Struma / DD Neoplasie interpretiert. DNA-bildzytometrisch kein Nachweis von Aneuploidie. Im Rahmen der Nach-Untersuchung erfolgte eine zytologische Re-Evaluation mit der Diagnose eines papillären Schilddrüsen-Ca.	2,4 cm großes papilläres Karzinom Stadium: pT2, pN0, R0
4	weiblich 38 J.	Score 2(solide Anteile)	Kein Nachweis von Tumorzellen. Das zytologische Bild entspricht einer Kolloidstruma mit zystischen Veränderungen	Knotenstruma mit mit herdförmig ausregressiven Veränderungen mit Hyalinisierung und grobscholliger Verkalkung Keine Malignität.

Dass gerade diese vier Läsionen operativ geklärt wurden, lässt sich in den Fällen 1-3 aus den zytologischen Diagnosen herleiten, die durchaus als klärungsbedürftig abzusehen waren. Weswegen Fall 4, in dem eine relative Operationsindikation bestand, weil man medikamentös keine Aussicht auf Rückbildung der endokrinologisch euthyreoten Struma sah, operativ behandelt wurde und andere, von der Konstellation her vergleichbare Fälle nicht, ließ sich retrospektiv aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen für die anderen Fälle nicht mehr ermitteln.

Die zytologischen Diagnosen wurden insgesamt jeweils bestätigt. Das in Fall 1 zusätzlich gefundene papilläre Mikrokarzinom ist zwar der Zytologie entgangen, es war aber nicht das Thema der Punktion und war einfach nicht in der untersuchten Probe vorhanden. Tumoren dieser Größe (2 mm) liegen mit allen gängigen bildgebenden Untersuchungsmethoden unterhalb der Nachweisgrenze. Das in Fall 3 dargestellte papilläre Karzinom entspricht dem histologischen Korrelat für das zytologische Bild, wenn im Rahmen einer Re-Evaluation der neoplastische Charakter der Läsion erkannt wurde und die Diagnose entsprechend erweitert werden konnte. Was seinerzeit zu der Neubewertung, die zeitgleich mit der DNA-bildzytometrischen Messung erfolgte, den Anstoß gab, ließ sich retrospektiv nicht mehr klären. Den Tumorfällen 1 - 3 ist insgesamt gleich, dass sie elastographisch einen Score 3 erzielt haben, was offenbar à priori ein Zeichen dafür zu sein scheint, Vorsicht in der Beurteilung der Dignität walten zu lassen.

Nachfolgend werden die histopathologisch aufgearbeiteten Fälle genauer dargelegt. Es werden anamnestisch erhobene Daten, der Verlauf und die Beurteilung/ Empfehlung zur weiteren Behandlung, soweit sie vorhanden bzw. eruierbar waren, detaillierter präsentiert. Die Fallnummerierung gleicht derjenigen in Tabelle 13.

3.4.1. Histopathologisch aufgearbeitete Fälle mit positiver zytologischer Diagnose

Fall 1: 50-jährige Frau mit Müdigkeit und Kloßgefühl am Hals

Schilddrüsen-spezifische Medikation: keine

Prätherapeutische Schilddrüsendiagnostik:

- Klinischer Befund, Labor, Sonographie, Szintigraphie, Duplexsonographie, Elastographie, Zytologie

Sonographie und Szintigraphie im März 2011 und erneute Sonographie im April 2011:

- Normal große, uninodöse Schilddrüse mit euthyreoter Stoffwechsellaage und einem kalten Knoten rechts kranial von 23 mm Größe, teilweise mit kleinen Zysten von 3-5 mm Größe. Der Knoten ist auch bei erhöhter duplexsonographischer Vaskularisation trotz homogenen Schallmusters auch sonographisch verdächtig und sollte abgeklärt werden.

- Weitere nicht kalte knotige Strukturen bis 10 mm rechts kaudal und links kaudal.
- Zur weiteren Abklärung der Dignität des kalten Knotens empfiehlt sich eine MIBI-Szintigraphie.

Elastographie im April 2011:

- Der Knotenkomplex ist unter Abzug der zystischen Areale Score 2 - 3 zu beurteilen. Die unteren soliden Knotenanteile sind als härter zu betrachten, eher einem Score 3 zuzuordnen; die weiteren Knotenareale in beiden Lappen entsprechen weitgehend einem Score 2. Weiter zystische Areale, die mit dieser Methode nicht beurteilt werden können.

Zytologischer Befund (Knotenkomplex rechts im Bereich des unteren Knotenabschnitts) im April 2011:

- Nachweis neoplastischer Zellen unklarer Dignität mit dem Zellbild eines Hürthlezell-Tumors. Epikritischer Verweis darauf, dass die Dignität dieser Tumorentität aufgrund zytologischer und histologischer Untersuchungen kaum vorhergesagt werden kann.

Präoperativer und perioperativer Verlauf:

- Unmittelbare Entscheidung zu einer Hemithyreoidektomie rechts im Mai 2011; komplikationsloser postoperativer Verlauf, insbesondere auch keine Rekurrensparese

Histopathologie (Hemithyreoidektomie rechts im Mai 2011):

- Verifikation eines Hürthle-Zell-Tumors, hier ohne Nachweis invasiven Wachstums und somit ohne Malignitätsnachweis. Zusätzlich fand sich ein 0,2 cm großes papilläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1a. Beide Tumoren waren im Gesunden erfasst.

Postoperativer Verlauf:

- Bei dem 0,2 cm großen unifokalen papillären Schilddrüsenkarzinom liegt ein sogenanntes „Mikrokarzinom“ vor, bei dem zusätzlich zur Hemithyreoidektomie

rechts weder eine Rest-Thyreoidektomie, noch eine Neck dissection notwendig sind.

- Ebenso besteht keine Indikation für eine Radiojodbehandlung.
- Einstellung der Patientin auf eine Hormonsubstitutionsbehandlung, schrittweise verändert auf abschließend 1 x 1 Thyronajod 75 täglich
- Danach bei weiter klinisch unauffälligem Verlauf Wiedervorstellung in neun bis zwölf Monaten

Fall 2: 73-jährige Frau ohne bekannte Anamnese, klinisch mit schluckverschieblicher Schilddrüsenvergrößerung

Schilddrüsen-spezifische Medikation: keine

Prätherapeutische Schilddrüsendiagnostik:

- Klinischer Befund, Labor, Sonographie, Duplexsonographie, Elastographie, Zytologie

Sonographie im Juni 2011:

- Im rechten unteren bis mittleren Lappenabschnitt ein etwas polygonal figurierter iso- bis hypodenser Knotenkomplex von 15 x 20 mm Größe, ventral unscharfe Kapselkonturen. Man hat den Eindruck, dass die Schilddrüsenkapsel ventral durchbrochen wird.
- In der Duplexsonographie kräftige intranodale Gefäßanreicherungen im Knotenkomplex; links unauffällige Verhältnisse.
- Erbsen- bis bohnen große Lymphknoten beidseits mit inhomogener echoarmer Binnenstruktur.

Elastographie im Juni 2011:

- Rechts inhomogener Knotenkomplex, überwiegend Score 3 (Malignitätsverdacht)

Zytologischer Befund (Knotenkomplex rechts) im Juni 2011:

- Nachweis von Zellen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms

Präoperativer und perioperativer Verlauf im Juli 2011:

- Bei auch klinisch hochgradigem Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom, das nach den vorliegenden Befunden der Sonographie, Duplexsonographie und Elastographie durchaus auch einem fortgeschrittenen Stadium entsprechen könnte, wurde eine Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion vorgenommen, die ohne Komplikationen verlief.

Histopathologie (Thyreoidektomie) im Juli 2011:

- Hemithyreoidektomiepräparat mit einem auf den rechten Schilddrüsenlappen begrenzten, max. 1,5 cm großen papillären Schilddrüsenkarzinom, überwiegend follikuläre Variante; links tumorfreies follikuläres Schilddrüsenparenchym. Ferner eine nicht kapselüberschreitend wachsende Lymphknotenmetastase und acht tumorfreie Lymphknoten. TNM-Klassifikation: pT1b, pN1 (1/9 ene-), R0

Postoperativer Verlauf:

- Unauffälliger postoperativer Verlauf. Die Medikation bei Entlassung bestand aus Ibuthexal 600(1-0-1), Pantozol 20 (0-0-1) und Novalgin-Tropfen 30 Stück (1-1-1).
- Als adjuvante Therapie wurde die Durchführung einer Radiojodtherapie empfohlen.

3.4.2. Histopathologisch aufgearbeiteter Fall mit zweifelhafter zytologischer Diagnose

Fall 3: 68-jährige Frau mit bekannter rechtsseitiger Knotenstruma bei Hypoplasie bzw. Aplasie des linken Schilddrüsenlappens; rezidivierende Heiserkeit von wechselnder Intensität seit Jahren, bereits längere Zeit unter logopädischer Behandlung

Schilddrüsen-spezifische Medikation:

- keine

Prätherapeutische Schilddrüsendiagnostik:

- Klinischer Befund, Labor, Sonographie, Szintigraphie, Duplexsonographie, Elastographie, Zytologie

Sonographie im Juli 2011:

- Links wenig, aber homogenes, echoarmes Parenchym. Rechts echoreiches Parenchym mit zentral inhomogenem echoarmem Knoten von 23x19x20 mm Größe, im Vergleich zum Vorbefund an Größe leicht zugenommen. Kräftiges Strömungssignal in der Duplexsonographie.

Sonographie im September 2011:

- Links kein Parenchymnachweis. Rechts bei isodenser Grundstruktur ein 2 cm großer, mittig gelegener polygonal begrenzter Knoten mit echoarmem Randsaum und inhomogener, teils iso-, teils hypodenser ventral zystischer Knotenstruktur mit beginnenden Kapselverkalkungen. Kräftige Vaskularisation des Knotenkomplexes.

Elastographie im September 2011:

- Die Elastographie stellt den Knotenkomplex in der rechten Lappenmitte entsprechend einem Score 2 - 3 dar; einzelne Knotenareale kaudal entsprechen einem Score 3

Szintigraphie des Röntgeninstituts im September 2011:

- Fehlende Anlage des linken Schilddrüsenlappens, der rechte Schilddrüsenlappen stellt sich vergrößert dar.
- Im Bereich des vorbekannten und in der Sonographie aktuell dokumentierten Knotens findet sich eine kleine Aussparung der Nuklidaufnahme, sodass von einem kalten echoarmen Knoten letztlich unklarer Dignität ausgegangen wurde.

Zytologischer Befund (kaudaler Anteil des Knotenkomplexes rechts) im September 2011:

- Punktion des kaudalen Anteils des Knotenkomplexes rechts: Ein zellreiches Aspirat mit follikulärer Lagerung der Thyreozyten. Die Gesamtbeurteilung war „zweifelhaft, neoplastische Zellen nicht sicher auszuschließen“. Insgesamt wurde das Zellbild einer ausgeprägten follikulären Hyperplasie bei Kolloidstruma (DD Neoplasie) zugeordnet.
- Zur Frage nach einer follikulären Neoplasie wurde eine diagnostische DNA-Bildzytometrie angeschlossen, die keinen Nachweis von DNA-Aneuploidie ergab.

- Gleichzeitig wurden die Präparate zytologisch re-evaluiert und bei Nachweis von Zellgruppen mit papillären Strukturen, Psammomkörperchen sowie intranukleären Zytoplasma-Einschlüssen die Diagnose zu der eines papillären Schilddrüsenkarzinoms revidiert.

Präoperativer und perioperativer Verlauf im November 2011:

- Insgesamt bestand neben einer euthyreoten Struma nodosa ein in der Dignität mindestens unklarer, offenbar maligner Knotenkomplex. Daraufhin Entscheidung zu einer Thyreoidektomie rechts mit erweiterter Isthmusresektion und Lymphknotendisektion des medialen, sowie beidseits lateralen Kompartiments. Die Operation erfolgte ohne peri- oder postoperative Komplikationen.

Histopathologie (Thyreoidektomie im November 2011):

- Neben Anteilen einer Kolloidstruma bestätigte sich das Vorliegen eines 2,4 cm großen papillären Schilddrüsenkarzinoms, das im Gesunden entfernt wurde. Ferner wurde Nebenschilddrüsenngewebe nachgewiesen. Alle sechzehn dargestellten Lymphknoten waren tumorfrei. In der TNM-Klassifikation wurde der Tumor somit als pT2, pN0 (0/16) L0, V0, R0 eingestuft.

Postoperativer Verlauf:

- Postoperativ keine Auffälligkeiten.
- Eine adjuvante Radiojodtherapie wurde empfohlen.
- Im Verlauf kein Rezidiv.

3.4.3. Histopathologisch aufgearbeiteter Fall mit negativer zytologischer Diagnose

Fall 4: 38-jährige Frau mit langjährig bekannter Knotenstruma

Schilddrüsen-spezifische Medikation:

- L-Thyroxin, 100 µg / die

Prätherapeutische Schilddrüsendiagnostik:

- Klinischer Befund, Labor, Sonographie, Szintigraphie, Duplexsonographie, Elastographie, Zytologie

Szintigraphie im März 2012:

- In der ^{99m}Tc -Szintigraphie deutlich links betontes, vergrößertes Organ mit Minderanreicherung cranial und caudal li; regelrechte Traceranreicherung im übrigen SD-Gewebe.
- Interpretation als links betonte Struma nodosa (Stadium I) mit kühlen Arealen kranial und kaudal
- Therapeutisch wird zu einem operativen Vorgehen geraten.

Sonographie im Mai 2012:

- Bestätigung einer Knotenstruma, jetzt mit Größenprogredienz
- Rechts regelrecht große, links vergrößerte Schilddrüse mit inhomogener, echoarmer und knotig septierter Binnenstruktur; links im unteren Abschnitt ein 2,5 cm großer hypodenser Knotenkomplex, ferner weitere bis 1,0 cm große iso- bis hypodense Knoten in beiden Lappen mit scharfen Kapselbegrenzungen. Unauffällige Duplexsonographie.

Elastographie im Mai 2012:

- Rechter Schilddrüsenlappen: feinnodös, feinzystische Areale mit einem Score 3, solide Knotenanteile mit einem Score 2.
- Linker Schilddrüsenlappen: Knotenkomplex im unteren Lappenabschnitt mit in soliden Anteilen Score 2 und in flüssigen Anteilen Score 3

Zytologischer Befund (Knoten im linken unteren Lappenabschnitt) im Juni 2012:

- Zellbild einer Kolloidstruma mit zystischen Veränderungen

Präoperativer und perioperativer Verlauf:

- Unter der Substitution mit Jodid 200 kam es im Verlauf zu einer deutlichen Größenreduktion der Schilddrüse, wobei die knotigen Abschnitte unverändert blieben und keine Größenzunahme zeigten. Die Medikation wurde auf 100 µg L-

Thyroxin täglich umgestellt. Mittelfristig wurde zu einem operativen Vorgehen geraten.

- Später erneut Nachweis szintigraphisch kühlerer Areale kranial und kaudal links, wobei nach wie vor die therapeutische Empfehlung zu einem operativen Vorgehen abgegeben wurde, diese aber nicht als absolut angesehen wurde. „Von einer konservativen Therapie [sei] bei den multiplen, regressiv zystischen Arealen kein Behandlungserfolg zu erwarten, möglicherweise jedoch eine Befundkonstanz“.
- Schließlich Entscheidung zur kompletten Thyreoidektomie, komplikationsloser postoperativer Verlauf

Histopathologie (Thyreoidektomie) im August 2012:

- Teils regressiv veränderte Knotenstruma beidseits. Kein Anhalt für Malignität.

Postoperativer Verlauf:

- Dauermedikation mit L-Thyroxin 175 µg täglich sowie Vitamin D-Substitution mit 1 x 1 Dekristol 20.000 IE/Woche

4. Diskussion

4.1. Standardverfahren in der Diagnostik knotiger Schilddrüsenveränderungen

Da es bei der Knotendiagnostik aufgrund der in Kapitel 1.2. genannten Punkte kein einzelnes Verfahren gibt, welches allein einen Knoten sicher als maligne oder benigne klassifizieren kann, werden üblicherweise mehrere Verfahren in Kombination angewandt. Die Standardverfahren in der Schilddrüsendiagnostik sind dabei die Sonographie, die Szintigraphie und in eingeschränktem Maße die Punktionszytologie, kombiniert mit der Erhebung von Laborparametern wie insbesondere TSH, TPO-AK und Calcitonin. Dabei werden längst nicht immer alle dieser Verfahren angewandt. Detaillierte Daten bietet in diesem Zusammenhang eine Auswertung der bundesweiten AOK-Daten des 2. Quartals 2006. Diese stellt dar, welche Untersuchungen bei 25.600 Patienten im Zeitraum von 9 Monaten vor der Diagnosestellung einer Knotenstruma angewandt bzw. abgerechnet worden sind (Wienhold et al. 2013) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Prozentuale Darstellung bundesweit bei AOK-Patienten durchgeführter diagnostischer Untersuchungen in einem Zeitraum von 9 Monaten vor der endgültigen Diagnosestellung einer Knotenstruma; n = 25.600, Operationsquote 6,6% (entsprechend dem deutschen Durchschnitt von 1:15, nach Bartsch et al. 2018); erhoben aus den Daten des 2. Quartals 2006 (modifiziert nach Wienhold et al. 2013).

Diagnostisches Verfahren	Art und Therapie der Knotenstruma			
	Ein Knoten, nicht operiert n = 8671	Ein Knoten, operiert n = 405	Mehr als ein Knoten, nicht operiert n = 15248	Mehr als ein Knoten, operiert, n = 1276
Sonographie	85,6%	100%	74,5%	84,9%
TSH	77,6%	94,6%	77,3%	92,1%
Szintigraphie	44,3%	94,3%	42,4%	75,1%
TPO-AK	24,7%	28,4%	5,4%	23,5%
Calcitonin	6,7%	8,9%	9,2%	14,0%
Zytologie	6,4%	21,0%	5,4%	12,5%
Keines	0,8%	0,5%	0,1%	< 0,1%

Die Daten, geordnet nach der Häufigkeit in der ersten Datenspalte, zeigen, dass die Basisdiagnostik aus Sonographie und TSH-Bestimmung besteht, auch bei nicht operierten Fällen zu mehr als 40% ergänzt um die Szintigraphie. Vor späteren operativen Ansätzen werden diese drei Untersuchungsansätze dann verstärkt angewandt, zum Teil mit Quoten von > 90% der Fälle. Auch die Zytologie wird vor Stellung einer Operationsindikation häufiger hinzugenommen, erreicht aber nur Quoten von 12,5% bzw. 21,0%. Rechnet man aus den Daten die Anwendungen über alle vier Arten und Therapien der Knotenstruma zurück, so ergeben sich Werte für die Sonographie von 79,5%, für die TSH-Bestimmung von 78,4%, für die Szintigraphie von 45,5%, für die TPO-AK-Bestimmung von 13,2%, für die Calcitonin-Bestimmung von 8,6% und für die Zytologie von 6,3%.

Sonographie

Die Sonographie hat hier vor allem die Rolle einer Screeningmethode bei der Detektion von Knoten und der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen. Sie kann aber die Schilddrüsenfunktion nur indirekt beurteilen, und mit ihr erhält man keine komplette anatomische Übersicht, außerdem ist die Darstellung einiger Regionen wie die des Retropharyngealraumes nicht gewährleistet (Blank 2008). Außerdem zeigt ein Drittel aller operativ festgestellten Karzinome eine Größe unter 1 cm, wobei die Sonographie hierbei die Knoten mit einer Größe über 3 mm gut darstellen kann (Braun und Blank 2006, Schmidt 2018). Noch kleinere Knoten könnten somit übersehen werden. Wird in der Sonographie ein verdächtiger Knoten gefunden (Kriterien siehe Kapitel 1.2.2.), ist dies kein Beweis für Malignität, aber ein auffälliger Befund, wobei immer bedacht werden muss, dass die meisten Schilddrüsenknoten bei einer Malignitätsrate von < 5% (siehe Kapitel 1.1) am Ende „nur“ einer Knotenstruma entsprechen. Daten für die Malignitätsrate von inzidentell entdeckten Schilddrüsenknoten bewegen sich in größeren Studien bei ungefähr 1,1% (Grußendorf et al. 2022).

Szintigraphie

Die Szintigraphie kann zeigen, ob ein Knoten hypo- oder hyperfunktionell ist (Indikationen siehe Kapitel 1.2.3). Die Stärke der Szintigraphie ist somit die Aussage über die

mögliche Funktion der Schilddrüse. Wird ein Knoten als hypofunktionell („kalt“) erkannt, heißt dies aber noch nicht, dass der Knoten damit gleichzeitig auch maligne ist. Der Befund zeigt im Grunde ja nur, dass an dieser Region keine oder eine geringere Aktivität des Radionuklids zu verzeichnen war - so dass beispielsweise alle Narben und intrathyreoidalen Lymphknoten kalt sind und viele makrofollikuläre Strumaknoten, die größere Follikel als das umgebende Parenchym aufweisen, kühl oder kalt sein können. Andererseits wäre eine mikrofollikuläre Struma eher warm oder „heiß“. Außerdem zeigt sich die Szintigraphie bei vielen Malignomen unauffällig (Blank und Braun 2007), und Speicherdefekte, deren Durchmesser unter einer bestimmten Grenze von z.B. 10 mm liegt, können in der Szintigraphie nicht dargestellt werden (Reiners et al. 2008).

Zytologie

Die Punktionszytologie als morphologisches Standbein ist bei bestimmten Indikationen eine verlässliche Methode zur Diagnostik verdächtiger Schilddrüsenknoten, wird aber (s. oben) doch viel seltener angewandt als es knotige Veränderungen in der Schilddrüse gibt. Allgemein ist anerkannt, dass die Zytologie, repräsentative Präparate vorausgesetzt, einiges in der Schilddrüsendiagnostik beitragen kann. Dies gilt insbesondere für ihre Spezifität, die üblicherweise, so zusammengefasst beispielsweise von Gharib et al. (2006) für Zahlen der Task Force der *American Association of Clinical Endocrinologists* sowie der *Associazione Medici Endocrinologi*, bei ca. 92% liegt. Bezüglich der Sensitivität muss aber differenziert werden, da es neben klaren Befunden auch nicht selten uneindeutige Zellbilder gibt (siehe unten), die ebenfalls diagnostisch eingeordnet werden müssen.

Eine der Stärken der Zytologie liegt, sofern genügend Zellen aspiriert sind, in der Erkennung papillärer Karzinome, die über eine charakteristische Morphologie verfügen. Das Gute für den Zytologen war dabei lange, dass keine gutartigen Parallelläsionen bedacht werden müssen, da alle klassischen papillären Tumoren der Schilddrüse à priori als maligne klassifiziert werden. Problematisch wird es allerdings bei der „glücklicherweise“ seltenen, in den letzten Jahren neu in der WHO-Klassifikation definierten nicht-invasiven gekapselten follikulären Variante eines papillären Schilddrüsentumors (NIFTP) (Lloyd et al. 2017), die diese Klarheit der zytologischen

Möglichkeiten bei papillären Tumoren etwas relativiert. Dass papilläre Tumoren der Schilddrüse als allgemein maligne klassifiziert werden, liegt daran, dass schon winzige Tumoren zur Metastasierung befähigt sind. Außerdem lassen sich gut onkozytäre Zellen erkennen und verschiedene Entzündungen (insbesondere Hashimoto- und de Quervain-Thyreoiditis) sowie ältere Blutungen diagnostizieren. Gleiches gilt für die seltenen undifferenzierten Karzinome.

Das bislang ungelöste Problem der Zytologie ist die Differentialdiagnostik follikulärer Läsionen. Hierzu gehören zellreiche und oft mikrofollikuläre Strumen, follikuläre Adenome und follikuläre Karzinome, die sich nicht leicht bzw. nicht differenzieren lassen und sehr ähnlich aussehen können (Schmid und Reiners 2011). Das Problem liegt darin, dass follikuläre Tumoren der Schilddrüse (ähnlich wie Tumoren des Mesothels) sich nicht primär durch Atypien auszeichnen, sondern ein isomorphes Zellbild beibehalten, das sich von dem normaler Schilddrüsenepithelien kaum unterscheidet. Dieses Thema war früher, als die follikulären Karzinome noch bis zu ca. 25% der Karzinome stellten, bedeutsamer; heute ist ihre Zahl deutlich geringer und wird nur noch auf etwa 5%-10% geschätzt (Lloyd et al. 2017), möglicherweise bedingt durch die inzwischen verbreitete Verwendung von Jodsalz beim Kochen, wodurch Jodmangelsituationen ausgeglichen werden können. Wie in der Einleitung ausgeführt, liegen die Fallzahlen follikulärer Karzinome in Jodmangelgebieten um ein Vielfaches höher als in Gebieten, in denen kein Jodmangel besteht bzw. keine Jodsubstitution erfolgt.

Für die Bewertung der Zytologie in Studien zur Treffsicherheit ist somit wichtig zu eruieren, wie in den Studien mit den follikulären Zellbildern umgegangen wird. Bezieht man die Beurteilung z.B. auf die unklarer, verdächtiger und tumorweisender follikulärer Zellbilder im Ganzen, so ergeben sich naturgemäß andere Werte als wenn man ohne die Gruppe der unklaren Veränderungen rechnet. Eine klare Direktive, wie man mit solchen Zellbildern umgehen soll, gibt es bislang im Grunde nicht; auch immunzytochemisch oder molekularpathologisch stehen bislang keine klinisch allgemein anerkannten Vorgehensweisen zur Verfügung. Anerkannt ist offenbar, dass in Fällen, in denen sich die Zytologie wirklich auf neoplastisch oder nicht-neoplastisch festgelegt hat, eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität bestehen (Rosai et al. 2014); bei solchen zytologisch eindeutig erscheinenden Zellbildern sind eine Sensitivität von 93% bezogen auf das

Vorliegen eines Tumors (ohne Beurteilung seiner Dignität) und eine Spezifität bezogen auf das Vorliegen einer gutartigen Veränderung von 96% möglich, bezogen auf mehr als 6000 Fälle (Amrikachi et al. 2001). Andererseits zeigte eine Meta-Analyse an ebenfalls mehr als 6000 histologisch verifizierten Fällen, die aus acht Studien stammten, für "follikuläre Läsionen unklarer Signifikanz" (Gruppe 3 der Bethesda-Klassifikation) ein gutartiges Ergebnis in der Histologie von 84,1% und für Verdachtsfälle einer "follikulären Neoplasie" (Gruppe 4) von 73,9%, so dass solche Läsionen, an denen keine klaren zytologischen Malignitätskriterien definiert sind, nach wie vor heikel bleiben (Bongiovanni et al. 2012) und ein nicht geringes Restrisiko von Malignität besteht. Daher wird in solchen Fällen eine Abklärungsempfehlung ausgesprochen. Solche Punktate machen 10-30 % aller Fälle aus und beinhalten größtenteils die zellreichen Ausstriche mit follikulären Zellbildern (Tötsch et al. 2005). Entsprechend wundert es nicht, dass der Anteil solcher unklarer zytologischer Zellbilder von Studie zu Studie stark schwankt und Werte zwischen 6% und 50% annehmen kann (Wesoła und Jelén 2017, Pasha et al. 2021). Ähnlich verhält es sich, wenn in Literaturübersichtsarbeiten Spannweiten für die Sensitivität von 54% - 90% und für die Spezifität von 60% - 98% angegeben werden (Bojunga et al. 2010). Diese auf den ersten Blick unerklärlich breiten Streuungen gehen eben genau darauf zurück, ob man bei der für die Werterhebung notwendigen Dichotomisierung solche zweifelhaften und unklaren Zellbilder als negativ oder als positiv einordnet.

Ein weiteres Problem ergibt sich bei sehr kleinen Knoten. Hier kann es zu *sampling errors* kommen, weil die Läsion nicht getroffen wird (Fehlpunktion), und hierdurch zu falsch negativen zytologischen Befunden (Schmid und Reiners 2011). Auch bei einer starken Anhäufung von Knoten bei einem Patienten hat die Punktion ihre Grenzen, da dann letzten Endes nicht jeder Knoten punktiert werden kann und nicht immer der größte oder sonographisch / szintigraphisch auffälligste auch der neoplastische Knoten sein muss.

Schließlich sind auch die genannten Zellbilder nicht immer eindeutig. So gibt es naturgemäß Unschärfen zwischen den Zellbildern einer Thyreoiditis Hashimoto und eines malignen Lymphoms und auch zwischen follikulären und papillären Läsionen, so dass follikuläre Adenome z. B. zytologisch als papilläre Karzinome angesehen werden

können (Tötsch et al. 2005). Eine eindeutige Klassifizierung kann in diesen Fällen nur die Histologie liefern. Außerdem spielt auch die Expertise der Zytologen eine große Rolle. Dieser Aspekt wird auch im aktuellen AFIP-Band zu Schilddrüsentumoren im Kapitel „*Cytopathology of thyroid tumors*“ breit diskutiert (Rosai et al. 2014). Auch in Deutschland gibt es nur wenige Einrichtungen, die traditionell viele Schilddrüsenpunktate beurteilen (Essen, Einbeck, Gießen), so dass Aspekte fehlender Erfahrung auf diesem Gebiet der Zytologie bei uns ebenfalls eine Rolle spielen können.

4.2. Die Elastographie als ergänzende Methode in der Ultraschalldiagnostik

Genau wie bei allen anderen bildgebenden Verfahren gab es auch auf dem Gebiet der Ultraschalldiagnostik in den letzten Jahren und Jahrzehnten sowohl Modifikationen an bestehenden Verfahren, als auch methodische Neuentwicklungen. Zu letzteren gehört auch die Elastographie, mit der dynamische Aspekte der Verformbarkeit des Gewebes ergänzend dem eher statischen Bild der konventionellen Sonographie hinzugefügt werden. In der hier vorliegenden Pilotstudie wurden elastographische Anwendungen einer Einrichtung in Düsseldorf aus dem Zeitraum Dezember 2010 bis Februar 2014 den Ergebnissen punktionszytologischer Befunde aus dem Zeitraum September 2010 bis März 2014 gegenübergestellt.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse zunächst diskutiert und dann in den Zusammenhang der inzwischen vielfältigen Literatur eingeordnet werden.

4.2.1. Ergebnisse der Pilotstudie zu Elastographie und Zytologie

Alle Elastographieuntersuchungen wurden in einer fachärztlichen endokrinologischen Praxis und somit nach den gleichen Standards durchgeführt. Ebenso wurden die punktionszytologischen Proben nach den geltenden *Standard Operating Procedures* der Cytopathologie der Universitätsklinik Düsseldorf aufgearbeitet und befundet. Aufgrund dieser standardisierten Vorgehensweise kann davon ausgegangen werden, dass die diagnostischen Ergebnisse der jeweiligen Methode untereinander gut vergleichbar sind. Bei den untersuchten Patientenfällen wurden Korrelationen zwischen den Elastographie- und den Zytologiebefunden ermittelt. Der Zeitraum, der zwischen den

beiden Untersuchungen liegen durfte, wurde auf neun Monate festgelegt, da es sich um eine retrospektive Studie handelte und die Untersuchungen fallbezogen und somit ursprünglich nicht mit dem Ziel der Vergleichbarkeit beider Befunde durchgeführt wurden. Die Planung und Durchführung einer sicher wünschenswerten prospektiven Folgestudie mit kürzeren Kontrollintervallen zur besseren Dokumentation und besseren Vergleichbarkeit der Verläufe war bislang in Düsseldorf nicht möglich.

Bei den untersuchten Fällen mit späterer histopathologischer Diagnose eines Karzinoms liegen im Patientengut bei allen drei Patienten papilläre Karzinome, darunter ein Mikrokarzinom von 2mm Größe, sowie bei diesem Patienten zusätzlich ein größeres follikuläres Adenom vom Hürthle-Zell-Typ vor. Somit zeigt sich auch hier bereits bei wenigen Fällen der bekannte Überhang der papillären Karzinome im Verhältnis zu anderen Malignomen, die allgemein selten sind. Alle ermittelten Patientenfälle mit Karzinomen lagen bei Frauen vor. Dies deckt sich mit den Werten des Robert Koch Instituts, wobei mehr als zwei Drittel der Neuerkrankungen von Schilddrüsenkarzinomen auf Frauen entfallen (RKI 2021).

Die Elastizitätsscores der Elastographie wurden im Laufe der Zeit von einer fünfstufigen Aufteilung auf eine dreistufige verringert. Einerseits kann man argumentieren, dass eine solche Vereinfachung einen gewissen Genauigkeitsverlust mit sich bringt, andererseits zeigten Arbeiten von Rago et al., dass bei den von ihnen untersuchten Fällen alle Karzinome bis auf eins die alten Scores 4 und 5 zeigten, welche zum späteren Score 3 zusammengefasst wurden (Rago et al. 2007b, Rago et al. 2010). Ebenso entfielen alle benignen Fälle auf die alten Scores 1 bis 3, von denen 1 und 2 zum neuen Score 1 zusammengefasst wurden. Ein papilläres Karzinom wies den ursprünglichen Score 3 auf (Rago et al. 2007b).

Zytologie

Im untersuchten Patientengut fanden sich zwölf Fälle mit der zytologischen Diagnose „unzureichend“. Nur in einem dieser Fälle wurde überhaupt kein Material aus der Schilddrüse aspiriert und in einem weiteren Fall ergab die Aspiration zu wenige Zellen aus der Schilddrüse, als dass daran eine suffiziente zytologische Diagnostik hätte betrieben werden können. Die anderen Fälle dieser Kategorie teilten sich folgendermaßen auf: Einmal gab es die Diagnose „unzureichend, nur Kolloid“ und neunmal die

Diagnose „unzureichend, entzündliches Exsudat“. Die erste Diagnose belegt, dass bei der Aspiration die Schilddrüse getroffen wurde, bei der zweiten ist es, sofern nicht an eine seltene perithyreoidale Entzündung gedacht wird, zumindest sehr wahrscheinlich, dass das Exsudat aus der Schilddrüse selber stammt. Feinnadelpunktate, die die zytologische Diagnose „unzureichend“ zeigen, können beispielsweise bei vernarbten Strumen, verkalkten Kapseln der betreffenden Läsionen, zystischen Degenerationen oder lange bestehenden Zysten auftreten (Ting et al. 2015).

In einem der Fälle mit der zytologischen Diagnose „unzureichend“ zeigt die Elastographie bei einem zystischen Knotenkomplex einen nicht auswertbaren Befund, in vier anderen Fällen einen Knoten mit (teilweise massiver) Kapselverkalkung, wodurch ebenfalls kein verwertbares Ergebnis vorliegt. Somit bestätigen hier die elastographischen Diagnosen die genannten möglichen Ursachen technisch unverwertbarer Schilddrüsenpunktate, die auch Erfahrungen der Düsseldorfer Cytopathologie entsprechen. Die restlichen Fälle zeigten allesamt elastographische Diagnosen von 1-2, 2 und 2-3.

Die Zytologie erkannte bezogen auf den histopathologischen Verlauf zwei der drei Fälle mit Karzinomen als positiv. Im dritten Fall, der am Ende ein papilläres Mikrokarzinom enthielt, wurden Tumorzellen des größeren, parallel bestehenden Hürthlezzell-Adenoms dargestellt, während Karzinomzellen nicht abgebildet waren - dabei muss klar sein, dass das papilläre Mikrokarzinom schon von seinen Maßen her (2 mm) nicht der Zielpunkt der Untersuchung gewesen sein kann. Der nicht maligne vierte Fall wurde als zytologisch negativ eingestuft. Entsprechend hat die Zytologie in dieser kleinen Gruppe von Fällen ihre Aufgabe, neoplastische Prozesse von nicht neoplastischen zu trennen, erfüllen können.

Elastographie

Wertet man alle Elastographieergebnisse bis zum Wert 2 als weich bis normal und Elastographieergebnisse über 2 als tendenziell fest bis derb und bezieht die Ergebnisse auf „negative Zytologien“ (unauffälliges Gewebe, Zysten, Struma und Entzündung) im Vergleich zu „nicht negativen Zytologien“ (zweifelhafte, dringend verdächtige und positive Befunde gemäß Tabelle 5), dann errechnen sich eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 51% für die elastographischen Diagnosen.

Alle Fälle mit den elastographischen Diagnosen 0 (kein sicher verwertbares Ergebnis) und 1-2 (die Diagnose 1 kam nicht vor) zeigten die zytologischen Diagnosen „nicht diagnostisch“, „Zysten“ und „benigne / nicht entzündlich“. Weiter zeigten alle Fälle mit den zytologischen Diagnosen „benigne/ entzündlich“, „zweifelhaft und höher“, eine elastographische Diagnose von 2 oder höher. Die Korrelation von elastographischer (nicht diagnostisch / 1-2 / 2 / 2-3 und 3) und zytologischer Diagnose (nicht diagnostisch / Zysten / benigne, nicht entzündlich / benigne, entzündlich / zweifelhaft und höher) war dabei nicht signifikant (Tabelle 9, $p > 0,05$). Somit kann hier eine elastographische Diagnose über die ermittelte Gewebedichte zumindest einen Hinweis auf einen möglichen benignen bzw. malignen Knoten liefern. Wie andere Techniken auch kann die Elastographie alleine nicht zur Tumordiagnose verwendet werden, sondern muss im Kontext anderer Anwendungen gesehen werden.

Die beiden positiven histologischen Fälle zeigten einen Elastographiewert von 3. Der Fall, der sich histologisch als Hürthle-Zell-Adenom (mit winzigem papillärem Mikrokarzinom) herausstellte, wies einen Elastographiewert von 2,5 auf, ein weiterer Fall, der sich histologisch als nicht maligne darstellte, zeigte einen Elastographiewert von 2. Dies zeigt, dass die Elastographie bei allen Tumordiagnosen im oberen Bereich der Skala lag, also eine eher durch Verfestigung gekennzeichnete Läsion zeigte. Bei vorhandener positiver, zweifelhafter oder verdächtiger Zytologie untermauerte ein solches Elastographie-Ergebnis den Tumorverdacht.

4.2.2. Stellenwert der Elastographie in der Schilddrüsendiagnostik

Die Elastographie ist als ergänzende sonographische Methode in der Malignitätsdiagnostik von Schilddrüsenknoten gedacht und geht auf den Gedanken zurück, die klassischerweise festere bzw. härtere Konsistenz von Schilddrüsenmalignomen, welche sich zuvor nur palpatorisch feststellen und in ihrem Ausmaß schätzen ließ, bildgebend und möglichst reproduzierbar darzustellen. Dabei ist vorteilhaft, dass man die elastographischen Bilder simultan mit den konventionellen sonographischen Bildern in Echtzeit darstellen und interpretieren kann. Auf die Entwicklung der semiquantitativen Scoring-Systeme zur Befundinterpretation der Strain-Elastographie wurde bereits oben verwiesen.

Über die Pilotphase, in der noch die Konzeption dieser Studie erfolgte, ist die Elastographie inzwischen offenbar hinaus, und ihre Leistungsfähigkeit kann als gut belegt gelten. Hierfür stehen diverse Publikationen, deren Ergebnisse bereits in Meta-Analysen aufgearbeitet und bewertet worden sind. Legt man solche Arbeiten zugrunde (Maxim et al. 2014, Cantisani et al. 2022), so stellt sich die Beurteilung der elastischen Eigenschaften von Schilddrüsenknoten auf der einen Seite als ein wesentliches Malignitätskriterium im Ultraschall dar, wobei als weitere Kriterien Mikroverkalkungen, unscharfe Begrenzungen der Kontur der Raumforderung und das *taller-than-wide*-Kriterium genannt werden (Maxim et al. 2014).

Die Ergebnisse, die mit der Elastographie erzielt wurden, schwanken dabei deutlich. In einer aktuellen Übersichtsarbeit, die 72 Arbeiten mit insgesamt 14.015 Knoten zusammenfasst, liegen die Angaben zur Sensitivität zwischen 56% und 100% und für die Spezifität zwischen 50% und 100%. Für semiquantitative Ansätze wie in unserer Arbeit waren die Zahlen fast identisch. Insgesamt wurde über alle 22 semiquantitativen Studien (n = 5690 Knoten) eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 80% angegeben, wobei sich die Angaben rein auf prospektive Studien bezogen (Cantisani et al. 2022). Andere Review-artige Zusammenstellungen, auf die in der Arbeit verwiesen wird, werden dort ausgiebig diskutiert und zeigen letztendlich unter den jeweiligen Aspekten, die in ihnen verglichen und interpretiert wurden, ähnliche Werte (Razavi et al. 2013, Ghajarzadeh et al. 2014, Sun et al. 2014, Nell et al. 2015, Tian et al. 2015, Zhan et al. 2015, Hu et al. 2017, Chang et al. 2018, Filho et al. 2020), obwohl sich die elastographischen Techniken zum Teil unterscheiden.

Ein wichtiger Aspekt bezüglich unterschiedlicher Treffsicherheit bei verschiedenen Score-Gruppen wurde in zwei der Meta-Analysen (Ghajarzadeh et al. 2014, Nell et al. 2015) und auch in der prospektiven deutschen Multicenterstudie der DEGUM (Friedrich-Rust et al. 2016) konkreter angesprochen. Ausgehend von den Werten für die Spezifität wurde darauf hingewiesen, dass bei eher seltenen Erkrankungen wie dem Schilddrüsenkarzinom, die über eine geringe Prävalenz verfügen, ein hoher negativer Prädiktionswert (NPV) wesentlich ist (Bojunga 2018). Damit ist der Anteil von negativ beurteilten Fällen gemeint, bei denen ein negatives Elastographieergebnis klinisch zutreffend ist. Angaben für den NPV bezogen auf den Ausschluss eines malignen

Schilddrüsentumors bewegen sich in der Literatur zwischen 93% und 99%, gerade auch in den drei in diesem Absatz oben erwähnten größeren Arbeiten. Dabei waren die Werte bei weichen Knoten mit 97%-99% am höchsten; hieraus wurde die These abgeleitet, dass bei solchen weichen Knoten auf eine Feinnadelbiopsie als nächste mögliche diagnostische Maßnahme verzichtet werden könne (Nell et al. 2015). Bezogen auf den NPV und den PPV bedeuten die Ergebnisse, dass 92-94% der negativen (weiche) Elastographiebefunde gutartigen Läsionen entsprechen, 30-32% der positiven (härteren) hingegen einem Malignom (zusammengefasst bei Bojunga 2018).

Sicherlich hängen die jeweiligen Werte letzten Endes von der konkreten Zusammensetzung der Knoteneigenschaften in den einzelnen Studien ab. Dennoch lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich aus der Literatur ein ergänzender Wert der Elastographie ergibt. Zu bedenken sind aber auch die Limitierungen der Methode. Ihre Grenzen liegen bei überwiegend zystischen Knoten und bei Makrokalzifizierungen (Bhatia et al. 2011) - was man sich aus der Pathologie heraus auch gut vorstellen kann.

4.3. Ausblick

In der vorgelegten Studie zu Zytologie und Elastographie an knotigen Läsionen der Schilddrüse, für die 2013, als Pilotstudie konzipiert, nur eine begrenzte Zahl von Patienten zur Verfügung stand, konnten im Wesentlichen nur Beobachtungen mit beiden Methoden exemplarisch gegenübergestellt werden. Dabei ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Ergebnissen nachweisen, was bei aller Vorsicht aufgrund der begrenzten Fallzahl für eine Unabhängigkeit der beiden Methoden sprechen könnte. Die Beschäftigung mit der Literatur zeigt aber, dass bei beiden bei aller Bedeutung, die sie haben, noch methodische und inhaltliche Fragen offen sind und bisher noch kein Weg gefunden worden ist, die Dignität knotiger Schilddrüsenläsionen (auch im Kontext mit anderen Methoden wie insbesondere der Szintigraphie) vor der histologischen Sicherung nach einer Operation komplett sicher zu bestimmen.

Bezüglich der Elastographie werden aktuell folgende Problemfelder benannt (Fresilli et al. 2021):

- Bestimmung der am besten geeigneten elastographischen Technik,
- Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse,

- Bestimmung des Potentials in der Beurteilung sonographisch unklarer knotiger Schilddrüsenveränderungen,
- Einfluss entzündlicher Affektionen auf die elastographischen Messergebnisse, und letztendlich:
- Eignung der Elastographie als ergänzende Methode zur Vermeidung unnötiger Punktionen, zur Behandlungsplanung und zum Follow-Up.

Weitere Studien werden zeigen, ob die Elastographie der Schilddrüse zukünftig in der Vorauswahl für die Feinnadelaspirationszytologie, an deren Genauigkeit in der Erkennung von Tumoren neuere Methoden wie die Elastographie gemessen werden, eingesetzt werden kann. Um noch genauere Erkenntnisse über die Möglichkeiten und Grenzen der Elastographie zu erlangen, wären die Ergebnisse weiterer Studien mit größeren spezifischeren Diagnosegruppen, wie zum Beispiel Kindern und Jugendlichen, sowie Patienten speziell mit papillären Karzinomen oder ausschließlich follikulären Läsionen von Interesse. Von solchen Studien wird auch abhängen, inwieweit sich die Methode trotz der vielfältigen positiven Studien in der Evidenz-basierten klinischen Medizin etablieren kann. Bisher ist sie dort noch nicht als festes Element verankert, insbesondere auch daran erkennbar, dass sie derzeit nicht in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen ist.

Bei der Zytopathologie sind ebenfalls, insbesondere auch aus der Erfahrung des Funktionsbereichs Cytopathologie in Düsseldorf heraus, ebenfalls noch Fragen offen. Dabei geht es um

- vergleichsweise hohe Raten unzureichender Punktate (im Vergleich zu Punktaten aus anderen Körperregionen),
- fehlende Differenzierungsmöglichkeit follikulär angeordneter Thyreozyten,
- onkozytäre Metaplasien in Abgrenzung gegenüber echten Onkozyten von Hürthle-Zell-Tumoren, ferner aber auch um
- fehlende bzw. geringe Expertise in der Diagnostik tätiger Ärzte, da Schilddrüsenpunktate vielfach in Zentren beurteilt werden und im Kontext hiermit um

den generell im Grunde geringen Stellenwert der Zytopathologie in Deutschland (z.B. im Vergleich zu Österreich und der Schweiz) (Biesterfeld und Maschek 2015).

Möglichkeiten, die präoperative Schilddrüsendiagnostik zu verbessern, lägen zum einen in einer weiteren Perfektionierung der jeweiligen Methoden bzw. der Hinzunahme ergänzender Anwendungen.

Dafür wäre im Hinblick auf die Elastographie zu sehen, dass diese Methode natürlich nicht im „luftleeren Raum“ steht, sondern im Kontext anderer Ultraschallanwendungen gesehen werden muss und dass die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen score-artig oder durch Algorithmierung verknüpft werden. Hierzu sei beispielhaft eine Arbeit aus dem Jahr 2022 genannt, bei der drei methodisch getrennt erhobene Parameter der Ultraschalldiagnostik in einem PTM („*predictive thyroid model*“) genannten Score zusammengebracht wurden (Muhammed et al. 2022). Konkret werden dazu der ECI als dehnungselastographisches Maß, die Form und Kontur des Knotens aus der konventionellen Ultraschalldiagnostik und das zentrale dopplersonographische Muster zusammengebracht. Dichotomisiert nach einem Schwellenwert betrug die Sensitivität von Schilddrüsenknoten bezüglich Malignität 100% (12/12) und die Spezifität 75% (108/144). Stellte man sich den Schwellenwert als Indikationsschwelle für oder gegen eine Operation vor, so ließen sich immerhin 108 von 156 möglichen Eingriffen auf diese Weise vermeiden.

Was die Weiterentwicklung von Ultraschallmethoden betrifft, so kann hier auf eine Arbeit mit dem selbsterklärenden Titel „*Ultrasound imaging in thyroid nodule diagnosis, therapy, and follow-up: Current status and future trends*“ verwiesen werden (Boers et al. 2023). Dabei gehen die Autoren davon aus, dass sich über methodische Weiterentwicklungen eine verbesserte Risikostratifizierung und damit eine bessere Entscheidungsgrundlage für das therapeutischen Vorgehen ergeben. Insbesondere nennen sie den 3D-Ultraschall sowohl im Konventionellen als auch bei der Doppler-Sonographie, ferner Methoden zur Kontrasterhöhung und die Möglichkeit, Kapillaren und kleine Gefäße hochauflösend darstellen zu können. Bezüglich der Elastographie wird Spielraum für eine stärkere und objektivierbare Quantifizierung der Ergebnisse gesehen, möglicherweise auch kombinierbar mit der Künstlichen Intelligenz (KI), die selbstverständlich Einzug zumindest in wissenschaftliche Studien und dann auch bei entsprechender Eignung in die Diagnostik der bildgebenden Fächer halten wird.

Bei der Zytopathologie ist sicherlich das Spektrum der reinen Morphologie im Sinne der konventionellen Mikroskopie von Routine-gefärbten Ausstrich- oder Dünnschichtpräparaten ausgeschöpft, gerade was die zellreichen follikulären Läsionen mit ihren drei Differentialdiagnosen (mikrofollikuläre Strumen, follikuläre Adenome, follikuläre Karzinome) betrifft. Die Tatsache, dass es an den Zellen selber anders als an anderen Organen keine Kernkriterien für Neoplasie oder Malignität gibt, begrenzt die Möglichkeiten deutlich. Mithilfe der in Düsseldorf etablierten, aber ansonsten wenig verbreiteten DNA-Bildzytometrie gelangt man unter der Voraussetzung, dass man ausreichend viele Schilddrüsenepithelien (ca. 300) erfasst hat, allerdings einen Schritt weiter. Man weiß nicht nur, dass Schilddrüsenepithelien euploid polyploidisieren können (Biesterfeld et al. 1994), wobei schon in der Ära von Pfitzer in Düsseldorf Werte bis zu 128c (= 2^7c) beschrieben wurden (Heide 1982), sondern auch, dass DNA-Aneuploidie bei der Schilddrüse als Marker für Neoplasie verwendet werden kann (Nadjari et al. 1999) - nicht aber (anders als bei anderen Organen) als Marker für Malignität. Zumindest wäre somit möglich, den neoplastischen Charakter eines Schilddrüsenpunktates über DNA-Aneuploidie zu belegen. Hierfür ließe sich auch ein KI-unterstütztes Konzept im Rahmen einer automatisierten Messmethodik an einem von Prof. Dr. Böcking in Düsseldorf entwickelten Prototypen auf Schilddrüsenzytologien nutzen (Dogan 2023).

Besonderes Potential wird im Fach Pathologie den molekularen Entwicklungen zugesprochen. Hierzu wäre bezogen auf die Fragestellung notwendig, genomische Veränderungen zu detektieren, die vorzugsweise sowohl die Unterscheidung zwischen nicht-neoplastisch und neoplastisch, als auch innerhalb der neoplastischen Fälle zwischen Adenom und Karzinom ermöglichen. Ein eigentlicher „Stein des Weisen“ ist auf diesem Gebiet bislang noch nicht gefunden worden. In einem Review mit > 4600 FNABs von unklaren Schilddrüsenknoten, in dem sich insbesondere auf den positiven Prädiktionswert (PPV) bezogen wurde (Goldner et al. 2019), zeigte nur etwa ein Viertel der Fälle (26%) überhaupt detektierbare genetische Veränderungen. Dabei wies ausschließlich die BRAF-V600E-Mutation einen für diagnostische Zwecke ausreichenden PPV (98%) auf. Für die übrigen häufiger dargestellten genomischen Veränderungen (PAX8/PPARG, HRASQ61R, BRAF-K601E NRASQ61R) lag der gepoolte PPV-Wert bei 47%. Fanden sich mehrere Veränderungen, was in etwa 1% der Fälle nachgewiesen wurde, lag er bei 77%. Ähnliche PPV-Werte von 35%-40% liegen auch aus dem von Ruschenburg geleiteten zytologischen Labor in Einbeck vor, das in einem 2-Jahres-

Zeitraum die große Zahl von 9.460 Schilddrüsenpunktaten bearbeitete und von diesen 6% molekular untersuchte (Eszlinger et al. 2017); dabei wurde ergänzend darauf hingewiesen, dass der NPV mit 95% sehr hoch sei und somit sicher in manchen unklaren Fällen auch zunächst eine abwartende Haltung empfohlen werden könne. Insgesamt kann man schließen, dass die Molekularpathologie hilfreich sein kann, aber bislang in nicht sehr vielen Fällen zur Klärung einer unklaren Zytologie beitragen kann. Klar ist, dass die Methodik der Molekularpathologie inzwischen mit *next generation sequencing* und der Verwendung von größeren Gen-Paneln (z.B. Afirma-GEC, ThyroSeq v2, ThyGenX/ThyraMIR oder RosettaGX Reveal) (Vargas-Salas et al. 2018) in der Lage ist, schnell und auch zu vertretbaren Kosten entsprechende Analysen anzubieten. Letzten Endes mangelt es aber bei der Schilddrüse noch am Wissen um häufig vorkommende genomische Veränderungen und insbesondere, wenn man an die in der Histologie oft schwierige Abgrenzung zwischen follikulären Adenomen und minimal invasiven follikulären Karzinomen denkt, an genomischen Markern für Invasion.

5. Literaturverzeichnis

1. Abdelrahman SF, Ali FH, Khalil M E S, El Masry MR (2015): Ultrasound elastography in the diagnosis evaluation of indeterminate thyroid nodules. Egypt J Radiol Nuclear Med 46(3), 639-648
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch G (2014): Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" - Screening and Overdiagnosis. New Engl J Med 371(19), 1765-1767
3. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E (2002): Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 87: 4924-4927
4. Amrikachi M, Ramzy I, Rubenfeld S, Wheeler TM (2001): Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. Arch Pathol Lab Med 125(4): 484-488
5. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A (2008): US-Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. Thyroid 18(5): 523-531
6. AWMF 2012 (Zitierweise): S2k-Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“. AWMF-Leitlinie 088-002, 2012, online unter https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, abgerufen am 10.3.2024
7. AWMF 2021 (Zitierweise): S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“. AWMF-Leitlinie 088-007, online unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-007l_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddruesenerkrankungen_2022-06_1_01.pdf, abgerufen am 10.3.2024
8. AWMF 2022 (Zitierweise): S1-Leitlinie „S1-Leitlinie Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m Pertechnetat und I-123 Natriumiodid“. AWMF-Leitlinie 031-011, online unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-011l_S1_Schilddruesenszintigraphie-Tc-99m-Pertechnetat-I-123_Natriumiodid_2023-04.pdf, abgerufen am 18.03.2024
9. AWMF 2023 (Zitierweise): S3-Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“. AWMF-Leitlinie 031-056, Fertigstellung vorgesehen für 2023, aber bislang nicht erschienen, online unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/031-056OL>, abgerufen am 10.03.2024
10. AWMF 2024 (Zitierweise): S3-Leitlinie „Schilddrüsenknoten bei Erwachsenen. Empfehlungen zu Prävention, Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen Versorgung“. AWMF-Leitlinie 053-058, Fertigstellung vorgesehen für 2024, online unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-058>, abgerufen am 10.03.2024
11. Bae U, Dighe M, Dubinsky T, Minoshima S, Shamdasani V, Kim Y (2007): Ultrasound Thyroid Elastography Using Carotid Artery Pulsation. Preliminary Study. J Ultrasound Med 26(6):797-805
12. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE; German Society for General and Visceral Surgery (2018): Indications for the Surgical Management of Benign Goiter in Adults. Dtsch Arztebl Int 115(1-2): 1-7

13. Bassett LW (1997): Standardized Reporting for Mammography: BI-RADS. *The Breast Journal* 3(5): 207-210
14. Bhatia KSS, Rasalkar DP, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, Ahuja AT (2011): Cystic change in thyroid nodules: a confounding factor for real-time qualitative thyroid ultrasound elastography. *Clin Radiol* 66: 799-807
15. Biesterfeld S, Gerres K, Fischer-Wein G, Böcking A (1994): Polyploidy in non-neoplastic tissues. *J Clin Pathol* 47(1): 38-42
16. Biesterfeld S, Maschek C (2015): Wie soll Zytopathologie gelehrt werden? *Pathologe* 36(6): 579-584
17. Binder T, Diem H, Fuchs R, Gutensohn K, Nebe T (2012): Pappenheim-Färbung: Beschreibung einer hämatologischen Standardfärbung – Geschichte, Chemie, Durchführung, Artefakte und Problemlösungen. *J Lab Med* 36(5): 293-309
18. Blank W (2008): Schilddrüse. In Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G, Hrsg. *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose*. 2. Aufl. Stuttgart (u.a.): Georg Thieme Verlag KG, 925-957
19. Blank W, Braun B (2007): Sonografie der Schilddrüse. Teil 1 - Untersuchungstechnik, Normalbefund, Struma diffusa und Struma nodosa - Schilddrüsenknoten, Schilddrüsenmalignome. *Ultraschall in der Medizin* 28: 554-575
20. Boers T, Braak SJ, Rikken NET, Versluis M, Manohar S (2023): Ultrasound imaging in thyroid nodule diagnosis, therapy, and follow-up: Current status and future trends. *J Clin Ultrasound* 51(6): 1087-1100
21. Bojunga J (2018): Daten zur Sonographie und Elastographie. In: Goretzki P (Hrsg.): *Schilddrüse 2017. Thyreologie – interdisziplinär! 23. Konferenz über die menschliche Schilddrüse*. Berlin. Lehmanns Media, S. 37-49
22. Bojunga J, Dauth N, Berner C, Meyer G, Holzer K, Voelkl L, Herrmann E, Schroeter H, Zeuzem S, Friedrich-Rust M (2012): Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 7: e42735
23. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M (2010): Real-Time Elastography for the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *Thyroid* 20 (10): 1145-1150
24. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW (2012): The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 56 (4): 333-339
25. Braun B, Blank W (2006): Sonographie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. *Internist* 47: 729-748

26. Bundesregierung 2023 (Zitierweise): Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Online unter <https://www.bmel.de/DE/themen/ernaehrung/gesunde-ernaehrung/degs-jod-studie.html>, abgerufen am 24.03.2024
27. Calvete AC, Rodríguez JM, de Dios Berná-Mestre J, Ríos A, Abellán-Rivero D, Reus M (2013): Interobserver Agreement for Thyroid Elastography. Value of the Quality Factor. *J Ultrasound Med* 32(3):495-504
28. Cantisani V, De Silvestri A, Scotti V, Fresilli D, Tarsitano MG, Polti G, Guiban O, Polito E, Pacini P, Durante C, Grani G, Isidori AM, Giannetta E, Sorrenti S, Trimboli P, Catalano C, Ciocchi R, Lauro A, D'Andrea V (2022): US-Elastography With Different Techniques for Thyroid Nodule Characterization: Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol* 12: 845549
29. Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D (1999): Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 51(4): 509-515
30. Carlsen JF, Pedersen MR, Ewertsen C, Săftoiu A, Lönn L, Rafaelsen SR, Nielsen MB (2015): A comparative study of strain and shear-wave elastography in an elasticity phantom. *Am J Roentgenol* 204(3): W236-242
31. Carpi A, Ferrari E, Toni MG, Sagripanti A, Nicolini A, Di Coscio G (1996): Needle Aspiration Techniques in Preoperative Selection of Patients With Thyroid Nodules: A Long-Term Study. *J Clin Oncol* 14(5):1704-1712
32. Carpi A, Rossi G, Mechanick JI, Nicolini A, Camici M, Russo MA, Di Coscio G (2011): Large needle aspiration biopsy histology for preoperative selection of Hürthle cell thyroid nodules. *Histopathol* 59: 892-896
33. Chang N, Zhang X, Wan W, Zhang C, Zhang X (2018): The Preciseness in Diagnosing Thyroid Malignant Nodules Using Shear-Wave Elastography. *Med Sci Monit* 24: 671-677
34. Cheng S-P, Lee J-J, Lin J-L, Chuang S-M, Chien M-N, Liu C-L (2013): Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS). *Head Neck* 35(4): 541-547
35. Cibas ES, Ali SZ (2009): The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132(5): 658-665
36. Clark DP; Faquin WS (2010): Thyroid Cytopathology. Essentials in Cytopathology, Band 8, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin
37. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammass MC, Dighe M, Vinayak S, Xu J-M, Dietrich CF (2017). WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol* 43(1): 4-26

38. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF (2013). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med* 34(3): 238-253
39. Dietlein M, Dressler J, Grünwald F, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schneider P, Schober O (2003): Leitlinie zur Schilddrüsendiagnostik (Version 2). *Nuklearmedizin* 2003; 42: 109-115
40. Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y (2008): Differential Diagnosis of Thyroid Nodules with US Elastography Using Carotid Artery Pulsation. *Radiol* 248 (2): 662-669
41. Dobnig H (2014): Der Schilddrüsenfall: Alkoholablation zystischer Schilddrüsenknoten. *J Klin Endokrin Stoffw* 7 (4): 136-140
42. Dogan T (2023): Erprobung eines automatischen DNA-bildzytometrischen Messsystems an Schilddrüsenpunktaten. Med. Diss., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
43. Droese M (1995). Punktionszytologie der Schilddrüse. Atlas und Handbuch, 2. Auflage, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart
44. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S (2015): The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 313: 926-935
45. Eszlinger M, Böhme K, Ullmann M, Görke F, Siebolts U, Neumann A, Franzius C, Adam S, Molwitz T, Landvogt C, Amro B, Hach A, Feldmann B, Graf D, Wefer A, Niemann R, Bullmann C, Klaushenke G, Santen R, Tönshoff G, Ivancevic V, Kögler A, Bell E, Lorenz B, Kluge G, Hartenstein C, Ruschenburg I, Paschke R (2017): Evaluation of a two-year routine application of molecular testing of thyroid fine-needle aspirations using a seven-gene panel in a primary referral setting in Germany. *Thyroid* 27(3): 402-411
46. Etzel M, Happel C, von Müller F, Ackermann H, Bojunga J, Grünwald F (2013): Vergleich von Palpation und Elastographie an Schilddrüsenknoten. *Nuklearmed* 52: 97-100
47. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M (2016): Feinnadelpunktion in der Abklärung von Schilddrüsenknoten – Indikation, Durchführung und Interpretation. *Dtsch Arztebl Int* 113: 353–359
48. Filho RHC, Pereira FL, Iared W (2020): Diagnostic Accuracy Evaluation of Two-Dimensional Shear Wave Elastography in the Differentiation Between Benign and Malignant Thyroid Nodules: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ultrasound Med* 39(9): 1729–1741

49. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN (2005): Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiol* 237 (3): 794-800
50. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK (2006): Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 3411-3417
51. Freitas JE, Husain M (1994): Needle Biopsy of the Thyroid Gland. In: Troncone L, Shapiro B, Satta MA, Monaco F, Hrsg. *Thyroid Diseases. Basic Science, Pathology, Clinical and Laboratory Diagnoses*. Boca Raton: CRC Press, 346-368
52. Fresilli D, David E, Pacini P, Del Gaudio G, Dolcetti V, Lucarelli GT, Di Leo N, Bellini MI, D'Andrea V, Sorrenti S, Mascagni D, Biffoni M, Durante C, Grani G, De Vincentis G, Cantisani V (2021): Thyroid Nodule Characterization: How to Assess the Malignancy Risk. Update of the Literature. *Diagnostics* 11 (8): 1374
53. Frey H (2003): Realtime-Elastographie. Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Radiologe* 43: 850-854
54. Friedrich-Rust M, Sperber A, Holzer K, Diener J, Grünwald F, Badenhoop K, Weber S, Kriener S, Herrmann E., Bechstein WO, Zeuzem S, Bojunga J (2009): Real-time Elastography and Contrast-Enhanced Ultrasound for the Assessment of Thyroid Nodules. *Exp Clin Endocrinol Diab* 118:602-609
55. Friedrich-Rust M, Vorländer C, Dietrich CF, Kratzer W, Blank W, Schuler A, Broja N, Cui XW (2016): Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study. *Eur J Ultrasound* 37(3): 262-270
56. Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M (2014): Diagnostic Accuracy of Sonoelastography in Detecting Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 202 (4): W379-W389
57. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA (1993): Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid: A 12-Year Experience With 11,000 Biopsies. *Clin Lab Med* 13(3): 699-709
58. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR Jr, Zeiger MA, Zini M (2006): American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine Practice* 12(1): 63-102
59. Goldner WS, Angell TE, McAdoo SL, Babiarz J, Sadow PM, Nabhan FA, Nasr c, Kloos RT (2019): Molecular Variants and Their Risks for Malignancy in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Thyroid* 29(11): 1594-1605
60. Goretzki PE, Schwarz K, Lammers B (2013): Chirurgie der Schilddrüsenmalignome. *HNO* 61: 71-82

61. Grußendorf M, Ruschenburg I, Brabant G (2022): Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur Thyroid J* 11(4): e220027
62. Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba PC (1975): Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 100(39):1937-1945
63. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Campbell M, Dickson P, Duh Q-Y, Ehya H, Goldner WS, Guo T, Haymart M, Holt S, Hunt JP, Iagaru A, Kandeel F, Lamonica DM, Mandel S, Markovina S, McIver B, Raeburn CD, Rezaee R, Ridge JA, Roth MY, Scheri RP, Shah JP, Sipos JA, Sippel R, Sturgeon C, Wang TN, Wirth LJ, Wong RJ, Yeh M, Darlow S, Cassara CJ (2022): Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 20(8): 925-951
64. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L (2016). 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* 26(1): 1-133
65. Heide W (1982): Die Polyploidie der Zellkerne in Leber, Schilddrüse und Samenblasenepithel des Menschen während der 9. und 10. Lebensdekade und sie beeinflussende Faktoren. *Med. Diss., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*
66. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z (2009): Real-time Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med* 28: 861-867
67. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M (2009): An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J of Clin Endocrinol Metabol* 90(5): 1748-1751
68. Hu X, Liu Y, Qian L (2017): Diagnostic Potential of Real-Time Elastography (RTE) and Shear Wave Elastography (SWE) to Differentiate Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 96(43): e8282
69. Huang L-Y, Lee Y-L, Chou P, Chiu W-Y, Chu D (2015): Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy and Thyroid Cancer Diagnosis: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS ONE* 10(5): e0127354
70. Hubold C, Lehnert H (2012): Klassifikation und klinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms – Benigner Knoten oder therapierelevantes Karzinom? *Klinikerzt* 41 (10): 458-463
71. Issing PR (2002): Diagnostische Wertigkeit der Farbdopplersonographie. *HNO* 50 (5): 511-527

72. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T (2006). Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiol* 239(2): 341-350
73. Jankovic B, Le KT, Hershman JM (2013): Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? *J Clin Endocrinol Metabol* 98 (2): 474-482
74. Jenderka K-V, Delorme S (2015): Verfahren der Dopplersonographie. *Radiologe* 55: 593-610
75. Kakudo K (2019): Thyroid FNA cytology: Differential Diagnoses and Pitfalls. 2 Auflage: Springer Verlag, Berlin, 2019
76. Karger S (2017): Diagnostik der Struma. In: Goretzki P, Hrsg. Schilddrüse 2017. Thyreologie – interdisziplinär! 23. Konferenz über die menschliche Schilddrüse. Berlin. Lehmanns Media, 19-26
77. Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, Below H, Völzke H (2016): Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr* 14: 39
78. Kim JK, Baek JH, Lee JH, Kim JL, Ha EJ, Kim TY, Kim WB, Shong YK (2012): Ultrasound elastography for thyroid nodules: a reliable study? *Ultrasound Med Biol* 38 (9): 1508-1513
79. Lin JD, Chao T-C, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C (2005): Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 15: 708-717
80. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Hrsg.): WHO classification of tumours of endocrine organs. 4. Auflage, IARC / WHO, Lyon, 2017
81. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G (2003): Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. *RöFo* 175 (5): 623-630
82. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K (2005): Thyroid Gland Tumor Diagnosis at US Elastography. *Radiol* 237 (1): 202-211
83. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ (2014): Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol* 26: 811-828
84. Moghadam AM, Dehghan P, Ghiasi F (2022): Evaluation of Confounding Factors of Strain Sonoelastography in Patients With Thyroid Nodules. *Acta Med Iran* 60(2): 78-81
85. Molitch ME, Beck JR, Dreisman M, Gottlieb JE, Pauker SG (1984): The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocrine Rev* 5(2): 185-199

86. Moon HJ, Sung JM, Kim E-K, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY (2012): Diagnostic Performance of Gray-Scale US and Elastography in Solid Thyroid Nodules. *Radiology* 262 (3): 1002-1013
87. Muhammed AS, Suhaimi SHA, Rashid NFA, Isa NM, Shah SA (2022): Complementary Thyroid Elastography on Conventional Ultrasound in Diagnosis of Malignant Thyroid Nodules. *IMJM* 21 (3): 130-137
88. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE, Hermann M, Holzer K, Karges W, Krude H, Kussmann J, Lorenz K, Luster M, Niederle B, Nies C, Riss P, Schabram J, Schabram P, Schmid KW, Simon D, Spitzweg C, Steinmüller T, Trupka A, Vorländer C, Weber T, Bartsch DK, Leitliniengruppe der CAEK (2018): Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“. *Chirurg* 89: 699-709
89. Nadjari B, Motherby H, Pooschke T, Pooschke S, Gabbert HE, Simon D, Röher HD, Feldkamp J, Tharandt L, Böcking A (1999): DNA aneuploidy as a specific marker of neoplastic cells in FNAB of the thyroid. *Anal Quant Cytol Histol* 21(6): 481-488
90. Nagele W, Nagele J (2009): Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsen-sonographie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2 (4): 7-14
91. Nell S, Kist JW, Debray TPA, de Keizer B, van Oostenbrugge TJ, Borel Rinkes IHM, Valk GD, Vriens MR (2015): Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 84: 652-661
92. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X (1991): Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imag* 13 (2): 111-134
93. Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E (2007): Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol* 66 (4): 565-571
94. Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G (2005): Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten. Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1831-1836
95. Pasha HA, Mughal A, Wasif M, Dhanani R, Haider SA, Abbas SA (2021): The efficacy of Bethesda system for prediction of thyroid malignancies: a 9 year experience from a tertiary center. *Iran J Otorhinolaryngol* 33(4): 209-215
96. Pei S, Zhang B, Cong S, Liu J, Wu S, Dong Y, Zhang L, Zhang S (2020): Ultrasound Real-Time Tissue Elastography Improves the Diagnostic Performance of the ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System in Differentiating Malignant from Benign Thyroid Nodules: A Summary of 1525 Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol* 2020: 1749351

97. Qui Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A (2020): Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Radiol* 30: 6624-6634
98. Radl I, Hudelist S, Kresnik E (2012): Doppler-Ultraschall in der Schilddrüsenabklärung: Eine Übersicht. *J Klin Endokrinol Stoffw* 5 (3): 7-10
99. Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, Ramunni MJ, Garino F, Magliona G, Motta M, Torchio B, Garberoglio R, Limone P (2012): High diagnostic accuracy and interobserver reliability of real-time elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol* 38(7): 1154-1162
100. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, Scutari M, Elisei R, Berti P, Miccoli P, Romani R, Faviana P, Pinchera A, Vitti P (2007a): Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol* 66: 13-20
101. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P (2007b): Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metabol* 92 (8): 2917-2922
102. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P (2010): Real-Time Elastosonography: Useful Tool for Refining the Presurgical Diagnosis in Thyroid Nodules with Indeterminate or Nondiagnostic Cytology. *J Clin Endocrinol Metabol* 95 (12): 5274-5280
103. Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA (2013): Comparative Effectiveness of Elastographic and B-Mode Ultrasound Criteria for Diagnostic Discrimination of Thyroid Nodules: A Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 200: 1317-1326
104. Reiners C, Dietlein M, Luster M (2008): Struma maligna – Schilddrüsenkarzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 133 (43): 2215-2228
105. RKI 2023 (Zitierweise): Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): (2019): Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe, Berlin, S. 25-26 und S. 126-129
106. Rosai J, DeLellis RA, Carcangiu ML, Frable WJ, Tallini G (2014): AFIP-Atlas of tumor pathology, 4. Auflage, Band 21: Tumors of the thyroid and parathyroid glands. Kapitel 20: Cytopathology of thyroid tumors. Verlag des American Registry of Pathology, Silver Spring, MD, USA
107. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R (2009): Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules at Elastosonography. *Ultraschall Med* 30(2): 175-179
108. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kaminski G, Sowinski J (2012): The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. *Eur J Endocrinol* 166(3): 425-432

109. Ruhlmann M, Stebner V, Görges R, Farahati J, Simon D, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S, Nagarajah J (2014): Diagnosis of hyperfunctional thyroid nodules. Impact of US-elastography. *Nuklearmedizin* 53 (5): 173-177
110. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L (2013): Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 168: 649-655
111. Saleem A, Kalsoom U, Yasin S, Durrani M, Akram S, Mushtaq R (2022): Diagnostic Accuracy of Strain Ultrasound Elastography in Thyroid Lesions Compared to Fine-Needle Aspiration Cytology. *Cureus* 14(7): e27185
112. Schäffer R, Schmid KW, Tötsch M (2012): Bethesda-Klassifikation der Feinnadelpunktion der Schilddrüse. Viel Lärm um wenig Neues? *Pathologe* 33: 324-330
113. Schenke SA, Campennì A, Tuncel M, Bottoni G, Sager S, Bogovic Crncic T, Rozic D, Görges R, Özcan PP, Groener D, Hautzel H, Klett R, Kreissl MC, Giovannella L (2022): Diagnostic Performance of ^{99m}Tc-Methoxy-Isobuty-Isonitrile (MIBI): for Risk Stratification of Hypofunctioning Thyroid Nodules: A European Multicenter Study. *Diagnostics (Basel)* 12(6): 1358
114. Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, Schober O, Dietlein M (2009): Should all patients with thyroid nodules ≥ 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin* 48: 79-83
115. Schmid KW, Reiners C (2011): Wann ist die Feinnadelbiopsie der Schilddrüse am effektivsten? *Pathologe* 32: 169-173
116. Schmidt G (2018): Schilddrüse. In: Schmidt D, Greiner L, Nürnberg D (Hrsg.): Sonografische Differenzialdiagnose. Lehratlas zur systematischen Bildanalyse mit über 2800 Befundbeispielen. Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage, Kapitel 14, S. 481-514
117. Schubert-Fritschle G, Assmann G, Nathrath W, Engel J (2013): Epidemiologie. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ, Hrsg. Endokrine Tumoren. Manual Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3.Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, S. 1-6
118. Scriba PC, Heseker H, Fischer A (2007): Jodmangel und Jodversorgung in Deutschland. Erfolgreiche Verbraucherbildung und Prävention am Beispiel von jodiertem Speisesalz. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2(3): 143-148
119. Sherman SI (2003). Thyroid carcinoma. *Lancet* 361: 501-511
120. Siebers S, Scheipers U, Lorenz A, Pesavento A, Ermert H (2001): Echtzeit-Elastographie und Vibrographie: Abbildung elastischer Gewebeeigenschaften mit Ultraschall. *Biomed Technik* 46 (s1): 60-61

121. Stattaus J, Forsting M, Goyen M (2004): Neue Techniken in der Computertomographie. Bedeutung für die Urologie. Urologe [A] 43(11): 1391-1396
122. Stoian D, Borcan F, Petre I, Mozos I, Varcus F, Ivan V, Cioca A, Apostol A, Dehelean CA (2019): Strain Elastography as a Valuable Diagnosis Tool in Intermediate Cytology (Bethesda III): Thyroid Nodules. Diagnostics 9(3): 119
123. Sun J, Cai J, Wang X (2014): Real-time Ultrasound Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules – A Meta-analysis. J Ultrasound Med 33: 495-502
124. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.) (2020): Harrisons Innere Medizin. Teil 12: Endokrinologie. ABW Wissenschaftsverlag, 20. Auflage (deutsche Ausgabe), Kapitel 375-378, S. 3340-3373
125. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K (2008): Hashimoto's Thyroiditis. World J Surg 32: 688-692
126. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice (1996): Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the Examination of Fine-Needle Aspiration Specimens From Thyroid Nodules. Diagn Cytopathol 15 (1): 84-89
127. Tian W, Hao S, Gao B, Jiang Y, Zhang S, Guo L, Luo D (2015): Comparison of Diagnostic Accuracy of Real-Time Elastography and Shear Wave Elastography in Differentiation Malignant From Benign Thyroid Nodules. Medicine (Baltimore) 94(52): e2312
128. Ting S, Synoracki S, Bockisch A, Führer D, Schmid KW (2015): Klinische Bedeutung der Schilddrüsenzytologie. Pathologe 36 (6): 543-552
129. Tötsch M, Quadbeck B, Görges R, Schmid KW (2005): Präoperative Punktionszytologie beim Schilddrüsenkarzinom. Onkologe 11(1): 40-49
130. Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giao M, Lecomte P (2008): Elastosonography of thyroid lesions. J Radiol 89: 35-39
131. Trupka A, Wicke C, Negele T, Hallfeldt K, Kopp R, Kreuz D, Fürst H (2013): Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ, Hrsg. Endokrine Tumoren Manual Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 3.Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, S. 18-29
132. Ueno E, Itoh A (2004): Diagnosis of breast cancer by elasticity imaging. Eizo Joho Med 36: 2-6
133. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, Domínguez J; Mena N, Uslar T, Lagos M, HenríquezM, González HE (2018): Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. Endocr Rel Cancer 25(3): R163–R177

134. Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA (2010): Real-time ultrasound elastography – a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenb Arch Surg* 395: 865-871
135. Wang J, Wei W, Guo R (2019): Ultrasonic elastography and conventional ultrasound in the diagnosis of thyroid micro-nodules. *Pak J Med Sci* 35(6): 1526-1531
136. Wang Y, Dan H-J, Dan H-Y, Li T, Hu B (2010): Differential Diagnosis of Small Single Solid Thyroid Nodules using Real-time Ultrasound Elastography. *The J Int Med Res* 38:466-472
137. Wesoła M, Jelén M (2017): Bethesda system in the evaluation of thyroid nodules: review. *Adv Clin Exp Med* 26(1): 177-182
138. Wienhold R, Scholz M, Adler JR, Günster C, Paschke R (2013): The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110(49): 827-834
139. Xi X, Gao L, Wu Q, Fang S, Xu J, Liu R, Yang X, Zhu S, Zhao R, Lai X, Zhang X, Zhang B, Jiang Y (2020): Differentiation of Thyroid Nodules Difficult to Diagnose With Contrast-Enhanced Ultrasonography and Real-Time Elastography. *Front Oncol* 10: 112
140. Zhan J, Jin JM, Diao XH, Chen Y (2015): Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules – A Meta-Analysis. *Eur J Radiol* 84(11): 2181–2186
141. Zhou Y, Chen H, Qiang J, Wang D (2021): Systematic review and meta-analysis of ultrasonic elastography in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Gland Surg* 10(9): 2734-2744

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bedanken bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Stefan Biesterfeld für die Bereitstellung des Themas und die professionelle Betreuung während der Erstellung dieser Doktorarbeit. Ferner möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Lutz Tharandt für die praktische Unterstützung bedanken.

Außerdem danke ich meiner Familie für den immerwährenden Rückhalt in allen Lebenslagen.