

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Strain-Elastografie in der Diagnostik fokaler Schilddrüsenerkrankungen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Susanne Krüger, geb. Hallensleben
aus Landshut

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Veit Gülberg
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Stefan Schopf
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Manuela Götzberger
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	12.07.2018

Eidesstattliche Versicherung

Krüger, Susanne

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Strain-Elastografie in der Diagnostik fokaler Schilddrüsenerkrankungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.08.2018

Krüger Susanne

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Problem der Dignitätsbeurteilung bei Schilddrüsenknoten	1
1.2	Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms.....	1
1.3	Diagnostik bei nodulären Schilddrüsenveränderungen	2
1.3.1	Stellenwert der konventionellen Sonografie.....	2
1.3.2	Stellenwert der sonografisch-gesteuerten Feinnadelaspiration	4
1.4	Elastografie als neues sonografisches Untersuchungsverfahren	9
1.4.1	Begriff der Elastografie	9
1.4.2	Angewandte Elastografieverfahren	9
1.4.3	Technische Grundlagen der Strain-Elastografie.....	12
1.4.4	Aktuelle Anwendungsbereiche der Strain-Elastografie.....	14
1.5	Fragestellung	16
2	Methodik.....	17
2.1	Einteilung der Patientengruppen	17
2.1.1	Fokale Schilddrüsenläsionen (Gruppe I)	17
2.1.2	Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen (Gruppe II)	19
2.1.3	Normalbefunde (Gruppe III).....	19
2.2	Konventionelle Sonografie und Strain-Elastografie.....	19
2.2.1	Sonografie/Elastografie in Gruppe I.....	20
2.2.2	Elastografie in Gruppe II	23
2.2.3	Elastografie in Gruppe III.....	23
2.3	Statistische Analyse.....	24
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Patienten mit fokalen Schilddrüsenläsionen (Gruppe I).....	24
3.1.1	Patientencharakteristika	24
3.1.2	Perfusionsscore	26
3.1.3	Strain-Elastografie	26
3.1.3.1	Qualitative Elastografie	26
3.1.3.2	Quantitative Elastografie	27
3.1.3.3	ROC-Analyse.....	29
3.2	Patienten mit entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen (Gruppe II)	30
3.2.1	Patientencharakteristika.....	30
3.2.2	Quantitative Strain-Elastografie	30

3.3	Probanden mit normalem Schilddrüsenbefund (Gruppe III).....	31
3.3.1	Probandencharakteristika.....	31
3.3.2	Quantitative Strain-Elastografie	31
3.4	Vergleich Gruppe II/III.....	31
4	Diskussion.....	32
4.1.	Diagnostik bei nodulären Schilddrüsenveränderungen	32
4.1.1	Strain-Elastografie	32
4.1.1.1	Qualitative Elastografie	32
4.1.1.2	Quantitative Elastografie mit Vergleich zur qualitativen Elastografie	34
4.1.1.3	Kombinierung der Elastografie mit der konventionellen Sonografie	36
4.1.1.4	Limitierungen der Methodik der Strain-Elastografie.....	37
4.1.1.4.1	Alternative Messmethoden bei Struma nodosa.....	37
4.1.1.4.2	Interobserver-Varianz	39
4.1.1.4.3	Diagnostik bei follikulärer Neoplasie	40
4.1.1.5	Knotenbeschaffenheit	41
4.1.2	Perfusion als Malignitätskriterium	42
4.2	Diagnostik bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen	42
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	44
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	49
7	Abbildungsverzeichnis	72
8	Tabellenverzeichnis	73
9	Abkürzungsverzeichnis	74
10	Curriculum vitae.....	76
11	Danksagung.....	77

1 Einleitung

1.1 Problem der Dignitätsbeurteilung bei Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten stellen den Arzt in der Praxis meist vor eine schwierige Aufgabe; sie treten häufig auf, sind aber im Großteil der Fälle benigne. Mittels Sonografie können fokale Läsionen der Schilddrüse bei ca. 20 % der 20 - 79jährigen in ehemaligen Jodmangelgebieten nachgewiesen werden.¹ Die Inzidenzrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland liegt dagegen nur bei 7.5/100.000 Frauen bzw. 3.2/100.000 Männer pro Jahr.² Angesichts dieser Zahlen ist ein zügiges und effektives Management zur definitiven Diagnosestellung von extremer Wichtigkeit. Maligne Knoten müssen mit der größtmöglichen Sicherheit herausgefiltert und der Patient rasch einer definitiven Therapie zugeführt werden. Dagegen sollte bei nicht suspekten, asymptomatischen Knoten ein den Patienten nicht belastendes Follow-up erfolgen. Aktuell stehen dem Arzt zwei evidenzbasierte Leitlinien zur Verfügung: die Leitlinie der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE) und Associazione Medici Endocrinologi (AME)³ von 2006 mit zuletzt 2016 erfolgtem Update sowie die Leitlinie der Revised American Thyroid Association⁴ mit Überarbeitung 2015. Zudem gibt es zwei Konsensus-Stellungnahmen: den „European consensus“, erarbeitet von Pacini et al.⁵ von 2006, sowie den Bericht der Society of Radiologists in Ultrasound von 2005 unter Frates et al.⁶ Die verschiedenen Leitlinien stimmen bezüglich des Hauptteils der Themen überein, jedoch wird auch ein Mangel an Evidenz beklagt, der Unsicherheiten hervorruft; hierbei geht es insbesondere um eine bessere Definierung der sonografischen Malignitätskriterien und um die Evaluierung neuer diagnostischer und therapeutischer Techniken.⁷

1.2 Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms

Schilddrüsenknoten sind in der Gesamtbevölkerung weit verbreitet. In einer Beobachtungsstudie, die in Deutschland von 2001 - 2002 durchgeführt wurde, ergab sich bei 33.1 % der 96.278 Teilnehmer eine Struma oder Schilddrüsenknoten.⁸ Eine Studie in einem Jodmangelgebiet in Süd-Italien ergab eine noch höhere Prävalenz mit 59.8 % im Erwachsenenalter.⁹ Das Risiko eines pathologischen Schilddrüsenbefundes steigt mit zunehmendem Alter. Im Alter > 55 Jahren treten Schilddrüsenknoten in 45 % bei Frauen sowie in 33 % bei Männern auf.⁸ Aktuelle Erhebungen weisen mit 0.1 - 1.0 % eine deutlich niedrigere

Karzinomprävalenz auf als in früheren Studien mit 3 - 5 % angenommen.¹⁰⁻¹⁴ In Deutschland erkranken jährlich ca. 4.200 Frauen und 1.700 Männer an Schilddrüsenkrebs. Das Lebenszeitrisko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, beträgt für Frauen 0.8 %, für Männer 0.3 %.¹⁵ In der Gesamtheit aller Krebsfälle nimmt das Schilddrüsenkarzinom ca. 1.0 % ein und zeichnet lediglich für 0.5 % aller durch Krebs bedingten Todesfälle verantwortlich.¹⁶

Andererseits besteht ein nachgewiesener Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms. In den letzten 30 - 40 Jahren verdoppelte sich die Inzidenzzahl weltweit^{17,18}, wobei sich Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern aufzeigen. In Schweden, Norwegen, Japan und Indien bestand nur ein minimaler Inzidenzanstieg. In den USA verdreifachte sich die Inzidenz.¹⁹ Ursächlich ist vor allem die sich ständig verbessernde Diagnostik bzw. die zunehmende Anwendung von Schnittbildgebungen mit nebenbefundlicher Diagnose eines Schilddrüsenknotens.²⁰⁻²² Für den Inzidenzanstieg ist hauptanteilig das papilläre Karzinom verantwortlich.^{23,24} Während die Inzidenzzahlen der follikulären, medullären und anaplastischen Karzinome relativ stabil blieben, wurde ein Anstieg der Inzidenz von papillären Karzinomen mit Durchmesser < 1 cm in ca. 50 % sowie von Karzinomen < 2 cm in ca. 87 % der Fälle vermerkt.¹⁷

1.3 Diagnostik bei nodulären Schilddrüsenveränderungen

1.3.1 Stellenwert der konventionellen Sonografie

Bezüglich des Stellenwertes der Sonografie in der Basisdiagnostik bei fokalen Schilddrüsenerkrankungen besteht Einigkeit unter den verschiedenen Fachgesellschaften und ihren Leitlinien (American Thyroid Association, European Thyroid Association, Associazione Medici Endocrinologi etc.). Sie stellt die initiale Untersuchungsmethodik dar, um Schilddrüsenknoten zu diagnostizieren, zu spezifizieren und bezüglich der weiteren erforderlichen Diagnostik zu beurteilen.³⁻⁶ Die gesamte Schilddrüse sowie mögliche fokale Veränderungen können hinsichtlich Größe, Echogenität, Lokalisation, Begrenzung, Verkalkungen, Perfusion und begleitender Lymphadenopathie rasch und einfach beurteilt werden. Mittels B-Bild-Sonografie ist eine sichere Unterscheidung solider zu zystischer Läsionen möglich. Es handelt sich um ein kostengünstiges, nebenwirkungs- und komplikationsloses Verfahren. Insbesondere bei der Indikationsstellung zur Operation kommt ihr eine entscheidende Rolle zu.

In Tab. 1 sind die sonografischen Kriterien aufgeführt, die von AACE/ACE/AME³ und ATA⁴ in den zuletzt 2016 und 2015 überarbeiteten Leitlinien als die sichersten Zeichen für Malignität angesehen werden.

Tab. 1 Konventionell-sonografische Malignitätskriterien nach AACE/ACE/AME³ und ATA⁴. AP = anterior-posterior, TR = transversal.

Malignitätskriterien
Solider echoarmer Knoten
Irreguläre/unscharfe Begrenzung
Mikrokalzifikationen
AP > TR-Durchmesser
Extrathyreoidales Wachstum
Unterbrochene Randverkalkung mit Weichgewebsverdrängung
Zentrale Hypervaskularisation
Fehlendes Halo-Zeichen

Trotz breiter Datenlage wird der Stellenwert der jeweiligen sonografischen Malignitätskriterien weiterhin stark diskutiert. Yeung et al. zählen eine erhöhte intranoduläre Perfusion zu den Kriterien mit niedriger Spezifität.²⁵ Papini et al. rechnen sie mit Sensitivität und Spezifität von 74.2 % bzw. 80.8 % dagegen zu den unabhängigen Risikofaktoren für Malignität.²⁶ Ein ausgeprägtes, unregelmäßiges oder fehlendes Halo-Zeichen wird von Hegedüs 2013 als Kriterium benannt, von Moon et al. wird es nicht erwähnt.^{27,28} Eine 2013 vorgestellte Metaanalyse²⁹, die 24 Studien mit insgesamt 3.531 Schilddrüsenknoten eingeschlossen hat, bezeichnet Hypoechogenität, irreguläre Begrenzung und Mikrokalzifikation als aussagekräftigste Kriterien. Die Spezifitätswerte dieser drei Kriterien liegen bei 90.8 - 92.2 %. Die entsprechenden Sensitivitätswerte erreichen lediglich 40.0 - 48.3 %.^{28,30} Bei zwei oder mehreren zugleich vorliegenden Malignitätskriterien erhöht sich zwar die Aussagekraft³⁰⁻³³, allerdings fällt parallel die Sensitivität weiter ab^{6,34}. Mehrere Studien beschäftigen sich mit der Erstellung eines Scores, basierend auf konventionellen Malignitätskriterien, wobei bis zu 12 Kriterien berücksichtigt wurden. Sensitivitäts- und Spezifitätsraten schwanken deutlich mit 57 - 100 % bzw. 67 - 91 %.^{31,35-38} Moon et al. berichteten 2012 bei Kombination mehrerer

Kriterien von einer hohen Sensitivität von 91.7 % und niedrigen Spezifität von 66.7 %.³⁹ Cheng et al. erreichten durch einen Score, in den 4 konventionelle Kriterien einfließen (Mikrokalzifikationen, AP/TR-Ratio ≥ 1 , solide Echostruktur, irreguläre Begrenzung), höhere Werte mit Sensitivität von 80 % und Spezifität von 90.5 %.⁴⁰ Cantisani et al. ermittelten 2015 durch Kombination von Hypoechogenität, irregulärer Begrenzung, Mikrokalzifikationen und gesteigerter Perfusion dagegen eine niedrige Sensitivität von 52.9 % bei Spezifität von 84.3 % [95 % CI].⁴¹ Eine groß angelegte chilenische Studie erarbeitete analog zum „Breast Imaging Reporting System“ des American College of Radiology eine Klassifikation zur standardisierten sonografischen Beurteilung von Schilddrüsenläsionen, das sog. TI-RADS („Thyroid Imaging Reporting and Data System“). Es stellt die erste Etablierung eines standardisierten Vorgehens dar und erreichte eine Sensitivität von 88 %, Spezifität von 49 %, PPV von 49 %, NPV von 94 %.³² Die kürzlich erschienene Leitlinie der WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology) spricht sich für die Anwendung des TI-RADS aus.⁴² In der deutschen Alltagspraxis hat sich TI-RADS bis dato nicht durchgesetzt, es gilt als kompliziert, nur hinreichend reproduzierbar⁴³ und zog bereits verschiedene Optimierungsvorschläge^{44,45} nach sich.

Als große Schwachstelle der konventionellen Sonografie bleibt trotz der genannten Vorteile die mangelnde Fähigkeit mit einer ausreichend hohen Treffsicherheit zwischen malignen und benignen Läsionen zu differenzieren. In den Leitlinien und Consensus-Stellungnahmen wird als weiterführende Diagnostik bei Nachweis eines Schilddrüsenknotens auf die Option der Ultraschall-gesteuerten Feinnadelaspiration (FNA) verwiesen, die gegenwärtig als Goldstandard zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen gilt.^{3,46,47}

1.3.2 Stellenwert der sonografisch-gesteuerten Feinnadelaspiration

Mit einer Sensitivität von 66 - 94 % und Spezifität von 72 - 100 % stellt die FNA aktuell die wichtigste Methode zur präoperativen Selektierung dar.⁴⁸⁻⁵¹ Es handelt sich um eine sichere⁵², kostengünstige^{53,54} und bewährte Diagnostik^{53,55,56}. Sie kann die Rate an Schilddrüsenoperationen um 25 - 50 % verringern, zugleich den Anteil an operierten Karzinomen von 15 % auf 30 % steigern^{54,57} und so die Gesamtkosten der medizinischen Versorgung in den betroffenen Fällen um 25 % reduzieren⁵⁸. Komplikationen nach FNA im

Sinne einer Einblutung oder Hämatombildung sind als Einzelfälle beschrieben⁵⁹⁻⁶², das statistische Risiko ist nahezu bei null^{25,27}.

Vor Schwierigkeiten wird die FNA im Fall der Struma multinodosa gestellt; die Diagnose eines malignen Wachstums bei multiplen Schilddrüsenknoten ist mittels FNA nicht mit ausreichender Treffsicherheit möglich.⁶³ Zudem ist sie von Können und Erfahrung des Untersuchers bzw. Pathologen abhängig. Trotz des niedrigen Komplikationsrisikos handelt es sich um ein invasives Verfahren, das eine schriftliche Aufklärung und ggf. Überzeugungsarbeit beim betroffenen Patienten erfordert.^{55,64,65} Neben diesen Nachteilen müssen zwei äußerst relevante Einschränkungen benannt werden: die Rate an technisch inadäquaten Ergebnissen sowie die reduzierte Aussagekraft bei follikulären Läsionen.

Nach Papini et al. liegt die Rate an inadäquaten Ergebnissen wegen sampling error bei 18.6 %, ein substantieller Anteil der FNA-Befunde ist somit diagnostisch nicht verwertbar.²⁶ Weitere Studien weisen eine Spanne von 4 - 19 % an unzureichenden pathologischen Resultaten auf.^{49,51,66-69} Auch bei erfahrenen Untersuchern ergibt sich in 10 - 15 % ein nicht verwertbarer Befund.⁷⁰ Tee et al. titulierten sogar, dass mittels FNA bis zu einem Drittel der Schilddrüsenneoplasien übersehen wird, wenn nur eine einzige Punktion erfolgt.⁷¹

Bei follikulären Läsionen kann mittels FNA keine Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom erfolgen, da zytologisch der Nachweis eines Gefäßeinbruchs und/oder kapselüberschreitenden Wachstums nicht möglich ist. Die Klärung der Dignität kann ausschließlich histologisch erfolgen. Die Diagnose einer follikulären Läsion (follikuläre Neoplasie, ITN = indeterminate thyroid nodule) wird jedoch in 10 - 20 % der Fälle nach erfolgter FNA gestellt.^{3,49} Die mangelnde Differenzierung stellt ein häufiges und nicht von der Hand zu weisendes Problem dar.^{72,73} Der Befund einer follikulären Neoplasie führt zwangsläufig zur Empfehlung zum operativen Eingriff, obwohl der Hauptteil der Fälle mit 70 % benigne ist.^{3,55,66} Die Operation dient somit auch der Diagnostik und ist nur in 20 - 30 % der Fälle wirklich notwendig. Zuletzt gab es verschiedene Ansätze, die präoperative Diagnostik zu verbessern und unnötige Thyreoidektomien zu verhindern. Macias et al. erstellten in einer chirurgischen Studie 2015 ein multivariablen Modell, in das Kalzifizierung, Knotengröße, Kernatypie in der Zytologie und Nikotinabusus einfließen, um somit das Malignitätsrisiko besser einschätzen zu können.⁷⁴ Trimboli et al. versuchten 2013 in einer Metaanalyse klinische Charakteristika herauszuarbeiten, die mit einem erhöhten Malignitätsrisiko verbunden sind; männliches Geschlecht und eine Knotengröße > 4 cm sind als Risikofaktoren anzusehen.⁷⁵ In

der 2014 erschienenen Leitlinie SIAPEC wird eine optimierte Einteilung der Schilddrüsenknoten nach erfolgter Zytologie empfohlen. Unklare Schilddrüsenknoten werden in zwei Gruppen nach hohem und niedrigem Malignitätsrisiko unterteilt, um somit das Risiko besser differenzieren zu können.⁷⁶

Vielversprechende Ergebnisse liefern Analysen von molekularen (z. B. PPAR-gamma-Rearrangements) oder immunzytochemischen Markern (z. B. Galektin-3).⁷⁷⁻⁷⁹ Aufgrund der Nachteile wie unterschiedliche prädiktive Werte, hoher Kostenaufwand und beschränktes Angebot nur in spezialisierten Zentren wird eine routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag bisher nicht empfohlen.

Die verschiedenen Leitlinien wurden in den letzten Jahren bzgl. der Indikationsstellung zur FNA engmaschig modifiziert, stimmen aber nicht in allen Punkten überein. Diskussionsthemen sind insbesondere die empfohlene Mindestgröße des zu punktierenden Knotens und der Stellenwert der Sonografiekriterien.

Die Leitlinien der AACE/AME und ATA sowie die ETA-Konsensusstellungnahme sprachen sich 2006 noch für eine generelle Punktion von Knoten > 1 cm aus.^{5,80,81} Die Stellungnahme der Society of Radiologists in Ultrasound von 2005 schließt sich dem an, gibt aber eine detailliertere Einteilung nach der Knotengröße an. So ist die Indikation zur FNA gegeben bei 1) einem Durchmesser ≥ 10 mm und zugleich vorliegenden Mikrokalzifikationen, 2) einem soliden Knoten oder groben Kalzifikationen mit einem Durchmesser ≥ 15 mm, 3) einer Läsion mit soliden und zystischen Anteilen und einem Durchmesser ≥ 20 mm, 4) deutlicher Größendynamik, 5) begleitender zervikaler Lymphadenopathie. Knoten < 10 mm werden nicht berücksichtigt.⁶ 2008 spricht sich Gharib et al. in einer Gegenüberstellung der verschiedenen Leitlinien für eine Beurteilung der Knoten nach dem Malignitätsrisiko im B-Bild, Funktion und Symptomatik aus, unabhängig ob sie $<$ oder > 10 mm sind.⁸² Die 2010 überarbeitete Leitlinie der AACE/AME/ETA befreit sich von der Abhängigkeit zur Knotengröße und weist den sonografisch-konventionellen Malignitätskriterien eine höhere Bedeutung zu; sie empfiehlt die FNA bei 1) soliden, echoarmen Läsionen mit einem Durchmesser > 10 mm, 2) kapselüberschreitendem Wachstum oder zervikaler Lymphadenopathie, 3) nach früherer Bestrahlung im Halsbereich im Kindes- oder Jugendalter, 4) positiver Familienanamnese auf ein Schilddrüsenkarzinom sowie aber auch bei 5) sonografisch malignitätssuspekten Knoten mit einem Diameter < 10 mm, wobei das Vorkommen von ≥ 2 Malignitätskriterien das Malignitätsrisiko deutlich erhöht.⁸³ In der Überarbeitung von 2016 wird betont, dass Knoten $<$

10 mm nur bei Vorliegen malignitätsverdächtiger Ultraschallkriterien zu punktieren sind. Knoten < 5 mm sollten vorrangig beobachtet als punktiert werden.³ Die 2009-Version der ATA gibt den sonografischen Kriterien größeren Raum, befürwortet dennoch eine Mindestgröße für die FNA.⁸⁴ In der Überarbeitung von 2015 wird empfohlen, zuerst nach den sonografischen Kriterien zu gehen, die Knotengröße als FNA-Indikationskriterium wird als zweitrangig gesehen.⁴ Allerdings wird gleichzeitig vorgeschlagen, Läsionen < 10 mm auch bei suspektem sonografischen Muster nicht zu punktieren. Hintergrund hierfür stellen die papillären Mikrokarzinome dar, die weder Metastasierung noch infiltratives Wachstum aufweisen. Hier wird ein engmaschiges Follow-up der FNA vorgezogen.⁸⁵

Der „European consensus“ unter Pacini gibt vor jeden Knoten ≥ 10 mm zu punktieren, außer im Falle eines hyperfunktionellen Knotens. Läsionen < 10 mm weisen auch bei Malignität ein sehr geringes Letalitätsrisiko auf und sollten nur bei entsprechenden sonografischen Malignitätskriterien mittels FNA untersucht werden.⁵ Deutsche Experten schließen sich dem Vorgehen an, ab einer Knotengröße von 10 mm zu punktieren.^{10,86} Vor dem Hintergrund der in Deutschland hohen Prävalenz von Schilddrüsenknoten und nur geringem Anteil an Schilddrüsenneoplasien sollten jedoch Klinik, Verlauf und konventionell-sonografische Malignitätskriterien in die Indikationsstellung zur FNA miteinfließen, um eine bessere Selektion zu erreichen.⁸⁶

Schicha et al.⁸⁷ führten ein interessantes mathematisches Modell durch, das die Punktion aller Schilddrüsenknoten in Deutschland ohne vorherige Selektion mit Sensitivitäts- und Spezifitätsraten von je 85 % nach dem Bayes-Theorem vorsieht. Aufgrund der hohen Prävalenz bestünde ein NPV von 99.95 % für das Vorliegen einer Neoplasie, der PPV würde allerdings bei 1.5 % liegen. Unter 67 pathologischen Ergebnissen nach FNA wäre nur ein einziges Karzinom zu finden. Bei Ergänzung durch molekularbiologische Verfahren könnte der PPV auf 13.2 % gehoben werden, aufgrund der niedrigen Sensitivität von 50 % bei gewünscht hoher Spezifität von 95 % würde man durch dieses Vorgehen aber nur 42 % aller Karzinome erfassen. Eine inadäquat hohe Rate an unnötigen Operationen wäre die Folge.

Auf die Option der FNA wird in Deutschland vergleichsweise selten zurückgegriffen.⁸⁸ Es erfolgt nur in 10 - 20 % der an der Schilddrüse operierten Patienten präoperativ die FNA.⁸⁹ Über die möglichen Gründe wie eine zu geringe Honorierung oder niedrige Fallzahlen und damit eine zu geringe Erfahrung in der Ausübung der FNA kann aktuell nur spekuliert werden.⁹⁰ Wie Dietlein et al. mit einer Befragung von 2.191 niedergelassenen Ärzten und 297

Schilddrüsenexperten in Deutschland 2005 aufwiesen, gehört nur für 54.5 % bzw. 57.4 % der befragten Ärzte die FNA zur Diagnostik eines solitären Schilddrüsenknotens.⁹¹ Eine europäische Umfrage, die Ärzte in 20 Ländern einschloss, berichtet dagegen von einer 99 %igen Routineanwendung der FNA unter den Teilnehmern.⁹²

In Deutschland erfolgen aktuell bezogen auf das Outcome eindeutig zu viele Schilddrüsenoperationen.⁸⁹ 3.500 - 4.000 jährlich neu diagnostizierten Fällen eines Schilddrüsenkarzinoms¹⁸ stehen 110.000 - 120.000 Schilddrüsenoperationen pro Jahr gegenüber. Die Malignitätsrate (Verhältnis von Operationen bei maligner versus benigner Struma nodosa) fällt im europäischen Vergleich mit 1:15 äußerst gering aus.⁹³ In Italien beträgt sie 1:7⁹⁴, in England und Skandinavien 1:5^{95,96}. Neben dem operativen Komplikationsrisiko und dem anzunehmenden Leiden und Stress für die betroffenen Patienten selbst darf auch die finanzielle Problematik nicht außer Acht gelassen werden. Cronan⁹⁷ stellte ein einfaches mathematisches Beispiel auf, um das finanzielle Problem zu verdeutlichen, auf das das Gesundheitssystem ohne verbesserte Selektion vor FNA oder chirurgischer Therapie durch die progredient bessere Diagnostik zusteuert. Bei 150 Millionen US-amerikanischen Bürgern, die der Statistik nach einen mittels konventioneller Sonografie detektierbaren Schilddrüsenknoten haben, müsste bei unzureichender Vorauswahl in allen Fällen eine FNA erfolgen. Bei einer angenommenen Malignitätsrate von 10 % wären mindestens 15 Millionen Operationen die Folge. FNA und Operation allein, also potentielle weitere Therapien wie Radiojodtherapie, Follow-up-Monitoring und medikamentöse Behandlung nicht berücksichtigt, würden Kosten von 30 Milliarden Dollar bedeuten. Cronan stellt die provokante Frage, ob es zur Vermeidung von Überdiagnostik und Stigmatisierung der Patienten nicht sogar besser wäre, komplett auf eine Sonografie der Schilddrüse zu verzichten. Bei diesem Rechenbeispiel wird die Leistung der konventionellen Sonografie komplett ignoriert. Jedoch sollte das Problem, das mit einer stetig verbesserten Diagnostik und damit wachsenden Prävalenz an Schilddrüsenknoten insbesondere in einem Jodmangelgebiet wie Deutschland entsteht, nicht ignoriert werden.

Schöpft der Arzt die zur Verfügung stehende laborchemische und bildgebende Diagnostik inklusive der FNA komplett aus, kann bei 60 - 70 % der Fälle das Malignitätsrisiko auf < 1 % gesenkt werden.³ Im Umkehrschluss bedeutet dies einen Prozentsatz von 30 - 40 % mit Diagnose entweder eines nicht verwertbaren Resultates, einer Neoplasie oder eines Malignoms, wobei die Malignitätsrate lediglich bei 0.1 % - max. 5 % liegt.⁹⁸ Eine Optimierung dieses diagnostischen Vorgehens ist somit dringend erforderlich.

1.4 Elastografie als neues sonografisches Untersuchungsverfahren

1.4.1 Begriff der Elastografie

Der Begriff der Elastografie wurde erstmalig von Ophir et al. 1991 erwähnt.⁹⁹ Sie wurde als neue bildgebende Methode beschrieben, um objektiv die Elastizität von Geweben zu untersuchen. Pathologische Prozesse wie Inflammation, fibrotischer Umbau oder Proliferation bei Neoplasie bewirken Veränderungen im Gewebeaufbau.¹⁰⁰ Aus dem unterschiedlichen Verhalten der verschiedenen Gewebearten auf Kompression von außen werden Informationen über die Schersteifigkeit ermittelt, um somit nicht-invasiv Genese und insbesondere Dignität der untersuchten Struktur zu klären. Die Elastografie übernimmt das bewährte Prinzip der Palpation mit dem Anspruch, die erlangten Informationen zu generalisieren und somit Vergleiche zu ermöglichen. Als Grundlage dienen bildgebende Verfahren wie Sonografie oder auch Magnetresonanztomografie. Im Weiteren wird auf die Elastografie basierend auf der Sonografie eingegangen.

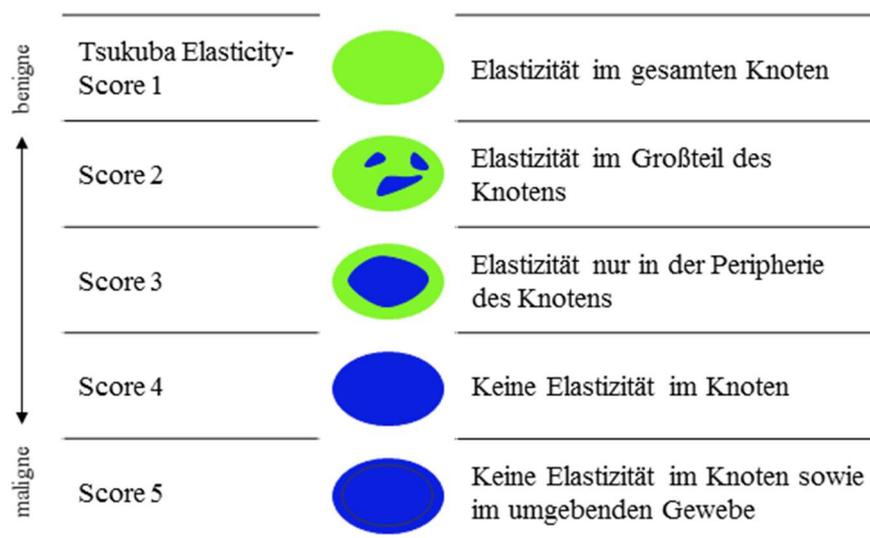
1.4.2 Angewandte Elastografieverfahren

Inzwischen wurden verschiedene Elastografieverfahren entwickelt, die nach der Art des angewandten Stimulus unterteilt werden und unterschiedliche Anwendungsbereiche für sich beanspruchen. Prinzipiell ist zwischen „strain elastography“ (dt. Spannungs-, Dehnungs- oder Kompressionselastografie) und „shear wave elastography“ (dt. Scherwellenelastografie) zu unterscheiden.^{101,102}

Bei der **Strain-Elastografie** erfolgt ein statischer Druck auf das Gewebe, entweder durch den Schallkopf selbst (extrinsisch), wobei eine Skala den Untersucher über den exakten Grad der Druckaufwendung informiert, oder durch körpereigene Kompression (intrinsisch) wie z. B. arterielle Pulsation. „Strain“, d. h. die Deformierung, steht für die Veränderung der Länge im Vergleich zum Ausgangswert. Durch die kompressionsbedingte sukzessive Verformung des Gewebes entlang der Longitudinalachse wird mittels spezieller Software, die in konventionellen Sonografiegeräten installiert werden kann, die Steifigkeit ermittelt. Die Veränderung der Kompression durch den Schallkopf erscheint so langsam, dass diese Methode nicht als dynamisch sondern als quasi statisch zu bewerten ist.

Es müssen zwei Bewertungsmethoden der Strain-Elastografie unterschieden werden: Zum einen die sog. **qualitative Elastografie**, bei der die Abbildung der mechanischen Dehnung, das sog. Elastogramm - ähnlich wie bei der farbkodierten Duplexsonografie - halbtransparent über das konventionelle B-Bild gelegt wird, wobei den Härtegraden unterschiedliche Farben zugewiesen werden. Die Systeme, die aktuell auf dem Markt zu finden sind, geben die Elastogramme zeitecht wieder (sog. **Realtime-Elastografie**). Harte Gewebeanteile verformen sich geringer, weisen somit eine höhere Steifigkeit auf und erscheinen blau. Rot steht für weiche Gewebe, die Farben grün und gelb bedeuten eine intermediäre Deformierung. Es sind ebenfalls je nach Einstellung weitere Farbkodierungen möglich. Eine einheitliche Klassifizierung dieser Elastogramme liegt aktuell noch nicht für alle Einsatzgebiete vor. Ueno et al. führten 2004 bei der Beurteilung von Läsionen der Mamma eine Einteilung, den sog. Tsukuba Elasticity-Score, ein, der in vielen folgenden Studien als Basis entsprechender Klassifikationen diente (Abb. 1).^{103,104} Es erfolgt die Einteilung in Score 1 - 5, von Elastizität im gesamten Knoten bis zu komplett fehlender Elastizität in Knoten und umgebenden Gewebe. Als malignitätssuspekt gilt ein Score 4 oder 5.

Abb. 1 Tsukuba Elasticity-Score nach Ueno und Itoh^{103, 104}



Zum anderen besteht die Möglichkeit der sog. **quantitativen Elastografie**, die an sich eine semi-quantitative Beurteilung mit Bildung der **strain ratio** darstellt. Da die zugrundeliegende Spannung im Gewebe nicht bekannt ist, kann keine absolute Messung erfolgen. Der Untersucher legt eine region of interest (ROI) im Tumor selbst sowie in einem Referenzgewebe

(z. B. umgebendes Parenchym oder Muskulatur) fest. Das installierte Softwaresystem errechnet automatisch die strain ratio (strain index Referenz [%]/strain index Knoten [%]). Strain ratio und Malignitätsrisiko stehen direkt proportional zueinander, je höher der Wert umso höher das Malignitätsrisiko. Nach Zhi et al. sollte der Referenzbereich in selber Tiefe wie die zuvor festgelegte ROI liegen.¹⁰⁵ Definierte cut-off-Werte liegen aktuell noch für keine der Fragestellungen vor.

Die **Scherwellenelastografie** (engl. shear wave elastography, SWE) benutzt gerichtete Ultraschallimpulse, die durch einen modifizierten Schallkopf erzeugt werden und Scherwellen im Gewebe erwirken. Auf Basis der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen wird die Elastizität des Gewebes bestimmt. Es handelt sich um ein dynamisches und quantitatives Verfahren. Als erstes etabliertes Verfahren unter den verschiedenen SWE-Verfahren ist die **transiente Elastografie** (engl. transient elastography) zu nennen, die ein quantitatives Verfahren mit mechanisch induziertem Impuls darstellt. Sie findet z. B. als Fibroscan® des Herstellers Echosens in Deutschland seit ca. 2005 Anwendung in der Diagnostik der Leberzirrhose/-fibrose.¹⁰⁶ Als Impulsgeber ist ein Extra-Schallkopf nötig. Die Verformung des Lebergewebes wird quantitativ in kPa angegeben.

Ein weiteres Verfahren der Scherwellenelastografie ist **ARFI (acoustic radiation force impulse) Imaging** (Hersteller Siemens) sowie vergleichbar Aixplorer® von SuperSonic Imagine. Es handelt sich um eine dynamische Methode, die auf einer Verschiebung des zu untersuchenden Gewebes basiert. Der Stimulus ist keine äußerlich angewandte Kraft, sondern die Wirkung der Schallwellen selbst (sog. Schallstrahlungskraft). Das Gewebe wird nur um wenige Mikrometer verschoben. Die Messung wird in m/sec angegeben.

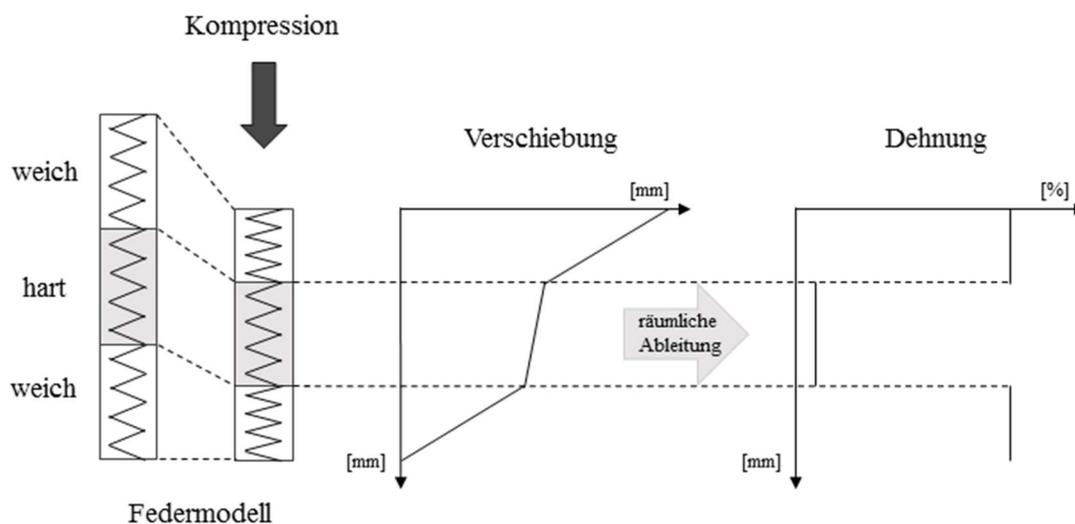
Die Scherwellenelastografie wurde als Alternative zum Goldstandard der Leberbiopsie im Rahmen der Leberfibrose-Diagnostik eingehend untersucht.^{107,108} Aktuell wird sie als IGELE-Leistung in spezialisierten Zentren oder Praxen angeboten. Zu weitergehender Untersuchung fokaler hepatischer Läsionen stehen verschiedene Studien zur Verfügung¹⁰⁹⁻¹¹⁶, allerdings kann der Arzt mit der kontrastmittel-verstärkten Sonografie bereits auf eine etablierte nicht-invasive Untersuchungsmethode zurückgreifen. Weitergehende Studien sind notwendig. Zum aktuellen Zeitpunkt wird daher keine Empfehlung für die Elastografie bei der Differenzierung maligner und benigner hepatischer Raumforderungen ausgesprochen.¹¹⁷

Im Weiteren wird auf die Methodik der Strain-Elastografie, die in der vorliegenden Studie angewandt wurde, eingegangen.

1.4.3 Technische Grundlagen der Strain-Elastografie

Die Ermittlung der Elastizität erfolgt in mehreren Arbeitsschritten. Grundlage ist der Vergleich des Gewebeverhaltens vor und nach Anwendung einer Kompression. Durch die unterschiedlich reflektierten Ultraschallwellen wird das sog. Dehnungsfeld (strain image), d. h. der Umfang der Verschiebung, bestimmt und in einem zweiten Schritt unter Anwendung der sog. „Finite-Elemente-Methode“ rekonstruiert. Anhand der differierenden Dehnung können Härte und Elastizität gefolgert werden. Der Grundlagenmechanismus kann anhand eines Federmodells nach Frey¹¹⁸ veranschaulicht werden (Abb. 2).

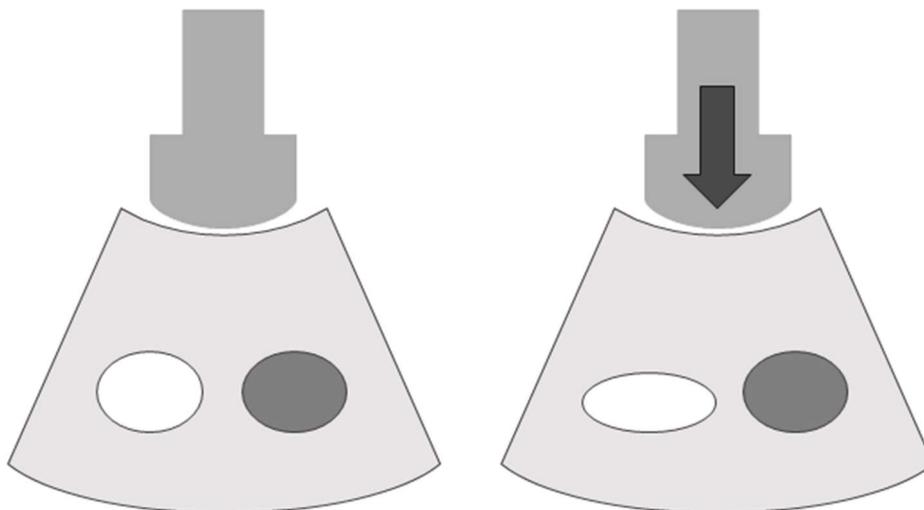
Abb. 2 Grundlagenmechanismus der Strain-Elastografie nach Frey¹¹⁸ Unterschiedlich elastische Gewebe weisen unter Kompression ein voneinander abweichendes Verhalten auf - grafisch hinsichtlich Verschiebung und Dehnung dargestellt.



Um eine Messung der Elastizität in Echtzeit zu ermöglichen, wird die sog. „erweiterte kombinierte Autokorrelationsmethode“ als mathematische Grundlage angewendet. Wie bei einer konventionellen Autokorrelationsmethode werden die Echofrequenzmuster entlang eines Ultraschallstrahls über die Zeit verglichen. Wird in dieser Zeitspanne kein Druck auf das Gewebe ausgeübt, sind die reflektierten Echofrequenzmuster identisch. Sobald eine geringe Kompression besteht, kommt es zu einer Verschiebung der Echofrequenzmuster zueinander.

Bei einem festeren Gewebeareal bleibt der Abstand zwischen zwei Frequenzspitzen gleich, wogegen sich bei deformierbarem Gewebe der Abstand verringert. Bei der erweiterten kombinierten Autokorrelationsmethode werden zudem die Echofrequenzmuster nebeneinander liegender Ultraschallstrahlen berücksichtigt und in Vergleich zueinander gesetzt, um ein seitliches Ausweichen des Gewebeareals festzuhalten. Ein kreisförmiger Tumor, der eine feste, nicht verformbare Struktur darstellt, verschiebt sich unter Kompression vertikal, weist allerdings weiterhin denselben Durchmesser auf. Eine weiche und somit deformierbare Läsion nimmt unter Druckausübung die Form einer Ellipse mit einem kleineren Durchmesser in axialer und größerem Durchmesser in seitlicher Schallrichtung an (Abb. 3).

Abb. 3 Schematische Darstellung des Verhaltens unter Kompression je nach Härtegrad der Läsion Eine weiche (weiß dargestellt) und harte (grau dargestellt) Raumforderung mit unterschiedlichem Verhalten unter Kompression (rechts im Bild).



Vor Anwendung der erweiterten kombinierten Autokorrelationsmethode war eine größere Zeitspanne für die Datenauswertung erforderlich, da Kreuzkorrelationsverfahren verwendet wurden, die eine längere Berechnungszeit in Anspruch nehmen. Eine alternative Option bestand in der Methodik der Phasenverschiebung, die ebenfalls einen Vergleich zwischen den unterschiedlichen Ultraschallfrequenzen zieht, jedoch bei stärkerer Verschiebung unter dem Auftreten von Aliasing zu leiden hat.

Zur Rekonstruktion der Elastizitätswerte wird auf ein mathematisches Verfahren zurückgegriffen, die sog. „3D-Finite-Elemente-Methode“. Hierzu wird das zu untersuchende

Gewebe in kleinste Würfel, sog. finite Elemente zerlegt. Das Verhalten sowie die Verformung unter Kompression dieser Elemente sind bekannt. An einem Würfel werden Kräfteinwirkung und die hieraus resultierende Deformierung berechnet, die auf alle Elemente umgesetzt wird. Schließlich kann so das Zusammenwirken aller Elemente berechnet und das gesamte Bauverhalten beschrieben werden. Hinsichtlich der Strain-Elastografie wird die Finite-Elemente-Methode invers angewendet. Nach Unterteilung des zu untersuchenden Gewebes in bis zu 30.000 Elemente wird von der Annahme ausgegangen, dass vor Druckausübung die Gewebeelastizität (sog. Youngs-Modulus E) in allen Würfeln konstant ist. Nach Kompression werden die errechneten Verschiebewerte den einzelnen Würfeln zugewiesen und die Deformierung abgeleitet. Hieraus erfolgt die Berechnung der Gewebeelastizität. Es handelt sich um einen iterativen Prozess, d. h. da eine Beeinflussung durch Randbedingungen wie variable Druckstärke, -geschwindigkeit oder -dauer besteht, wird das Verfahren so oft wiederholt bis zuvor bestimmte Schwellenwerte unterschritten werden.

Erste Grundlagenstudien ergaben vielversprechende Ergebnisse. Während Erkamp et al. 1998 anhand von Proben aus Plastisolen die Gewebeelastizität untersuchten¹¹⁹, zeigten Krouskop et al. noch im selben Jahr, dass den unterschiedlichen Gewebearten wie Fett-, Drüsen-, Binde- oder Karzinomgewebe von Mamma und Prostata signifikant verschiedene Elastizitätswerte zugewiesen werden können¹²⁰.

1.4.4 Aktuelle Anwendungsbereiche der Strain-Elastografie

Untersucht wurde ein möglicher Benefit der Elastografie bislang vor allem an technisch gut zugänglichen Organen und Geweben. Konkret wurden neben der Schilddrüse insbesondere fokale Läsionen der Mamma^{104,121-123}, Prostata¹²⁴⁻¹²⁸ sowie mittels endoskopischem Ultraschall Pankreas^{129,130} und Lymphknoten^{131,132} untersucht.

Erste klinische Ergebnisse zur Diagnostik der Mamma wurden 1997 von Garra et al. vorgestellt, die der Elastografie ein hohes Potential bei Detektierung und Dignitätsbeurteilung nodulärer Läsionen zusprachen.¹²¹ Ueno und Itoh setzten 2004 eine 5-Punkte-Skala ein, den sog. Tsukuba Elasticity-Score, um die Knoten nach ihrer Farbkodierung einzuteilen.¹⁰³ Kürzlich erfolgte Multicenterstudien mit hoher Patientenzahl belegen der qualitativen Elastografie eine hohe diagnostische Leistung bei der Differenzierung von Mammatumoren.^{133,134} Insbesondere BI-RADS-US 3 oder 4- Läsionen stellen ein diagnostisches Problem dar. Sie können sono- und

mammografisch nicht eindeutig zugewiesen werden, das Malignitätsrisiko weist mit 2 - 94 % eine äußerst große Spannbreite auf.¹³⁵ Eine invasive Diagnostik wird daher in der Regel notwendig. In einer deutschen Multicenter-Studie mit 779 untersuchten Läsionen und Schwerpunkt auf BI-RADS-US 3/4 ergaben sich für die Realtime-Elastografie im Vergleich zur konventionellen Sonografie höhere Werte für Spezifität und PPV.¹³⁶ Die Kombination aus Elastografie und konventioneller Sonografie wurde in den letzten Jahren verstärkt untersucht.¹³⁷⁻¹³⁹ Mehrere Studien sprachen der Kombinierung eine signifikant verbesserte diagnostische Aussage im Vergleich zur bisherigen etablierten Diagnostik zu.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ 2013 wurde die Elastografie schließlich in die 5. Edition des BI-RADS-Lexikons als zusätzliches Sonografiekriterium aufgenommen.¹⁴⁵

Für die Tumorsuche an der Prostata besteht die Basisdiagnostik aus der digital-rektalen Untersuchung und der Bestimmung des PSA-Wertes. Beide Untersuchungen weisen jedoch bei der Detektion des Prostatakarzinoms Schwächen auf.^{146,147} Die sonografisch-gesteuerte transrektale Biopsie unter Hinzunahme der Dopplersonografie weist weite Spannen für Sensitivität und Spezifität von 27 - 92 % bzw. 46 - 84 % auf.¹⁴⁸ Die transrektale Strain-Elastografie könnte zukünftig die Zuverlässigkeit der Prostatabiopsie verbessern, indem sie verhärtete und somit suspekte Areale aufzeigt. Bisherige Studien ergaben vielversprechende Ergebnisse.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Eggert et al. untersuchte 2013 in einer prospektiven Studie den Stellenwert einer Elastografie-gesteuerten Biopsie der Prostata im Vergleich zur herkömmlichen Probenentnahme unter konventionell-sonografischer Kontrolle. Nach Randomisierung und Untersuchung von 231 Patienten wurde eine signifikant höhere Detektionsrate von Karzinomen bei Verwendung der Realtime-Elastografie festgestellt.¹⁵² Eine 4,7fach höhere Karzinomdetektionsrate der Elastografie-gesteuerten gegenüber der systematischen Biopsie wird von Aigner et al. berichtet.¹⁵³ In der ersten Metaanalyse zur transrektalen Sonoelastografie mit 6 eingeschlossen Studien wurden Sensitivität und Spezifität von 62 % bzw. 79 % ermittelt.¹⁵⁴ Eine weitere, 2014 erschienene Metaanalyse ergab vergleichbare Werte mit 72 % und 76 %.¹⁵⁵ Junker et al. bescheinigten der Strain-Elastografie zwar eine hohe Sensitivität bei der Detektion des Prostatakarzinoms, bei kleinen Läsionen mit einem Durchmesser < 10 mm nimmt jedoch die Treffsicherheit ab.¹²⁷ Zudem scheint eine Differenzierung des Prostatakarzinoms gegenüber der chronischen Prostatitis mittels Elastografie nicht möglich zu sein.¹⁵⁶

Eine ausführliche Leitlinie zur Studienlage, praktischer Anwendung und konkreter Empfehlung der Elastografie bei den verschiedenen Organen wurde 2013 unter der Schirmherrschaft der EFSUMB herausgegeben.¹¹⁷ So wird die Elastografie bezüglich der Mamma als zusätzliches Werkzeug zur konventionellen Sonografie bewertet. Insbesondere wird der Nutzen in der Untersuchung scheinbar unauffälliger und somit nur kontrollbedürftiger Läsionen gesehen, die sich mittels zusätzlicher Elastografie als suspekt und somit als punktionswürdig darstellen. Zum anderen kann die Sicherheit einer mittels konventioneller Diagnostik als benigne einzustufende Läsion bei entsprechendem Resultat der Elastografie erhöht werden. Hinsichtlich der Prostata wird der Hauptnutzen in der Erkennung suspekter Regionen und Verbesserung der Biopsierate gesehen. Die Leitlinie geht ebenfalls auf weitere Anwendungsbereiche wie z. B. die Untersuchung von Pankreas, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt unter EUS (endoskopischer Ultraschall) oder auch von muskuloskelettalen Strukturen ein. Insbesondere bezüglich der endoskopisch-gestützten Elastografie besteht noch Bedarf an weitergehenden Studien, der klinische Nutzen zeigte sich in den bisher verfassten Untersuchungen noch nicht. Weitere Anwendungsbereiche liegen im intraoperativen Setting sowie in der Diagnostik von z. B. Gehirn, Cervix uteri, Hoden, Rektum- oder Analraumforderungen sowie Arteriosklerose. Über die jeweilige Aussagekraft kann bei noch unzureichender Datenlage aktuell keine Angabe gemacht werden.

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage nach dem Stellenwert der Strain-Elastografie bei der Charakterisierung und Differenzierung fokaler Schilddrüsenveränderungen. Die Strain-Elastografie wird an einem unselektionierten Patientengut unter alltagspraktischen Bedingungen angewendet. Als Korrelation dient der histo- bzw. zytopathologische Befund als Goldstandard. Es wird die Aussagekraft der Strain-Elastografie sowohl quantitativ als auch qualitativ untersucht. Es soll zu folgenden Fragestellungen Stellung bezogen werden: Sollte die Strain-Elastografie als zusätzliches Dignitätskriterium in der Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen herangezogen werden? Wie verhält sich die Aussagekraft im Vergleich zur Farbdopplersonografie? Des Weiteren werden Normwerte für Elastizitätswerte in normalem Schilddrüsenparenchym bestimmt und mit Befunden bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen verglichen, um zu evaluieren, ob eine Veränderung der

Gewebeelastizität bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen mittels quantitativer Strain-Elastografie dargestellt werden kann.

2 Methodik

Von August 2006 bis September 2010 wurden prospektiv 141 Patienten konsekutiv untersucht, die an die Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Klinik Innenstadt, LMU München, zur weiteren Diagnostik bei vorbeschriebenen Schilddrüsenknoten und/oder entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen überwiesen wurden. Bei allen eingeschlossenen Fällen wurden Geschlecht, Alter und TSH-Wert festgehalten. Nach der konventionellen Sonografie erfolgte die Strain-Elastografie. Parallel wurden 18 Schilddrüsennormalbefunde auf dieselbe Art untersucht. Alle Patienten gaben nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung zu Studiendesign und -durchführung ihr Einverständnis zur Teilnahme vor Studieneinschluss. Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt (DrKS ID 00007796).

2.1 Einteilung der Patientengruppen

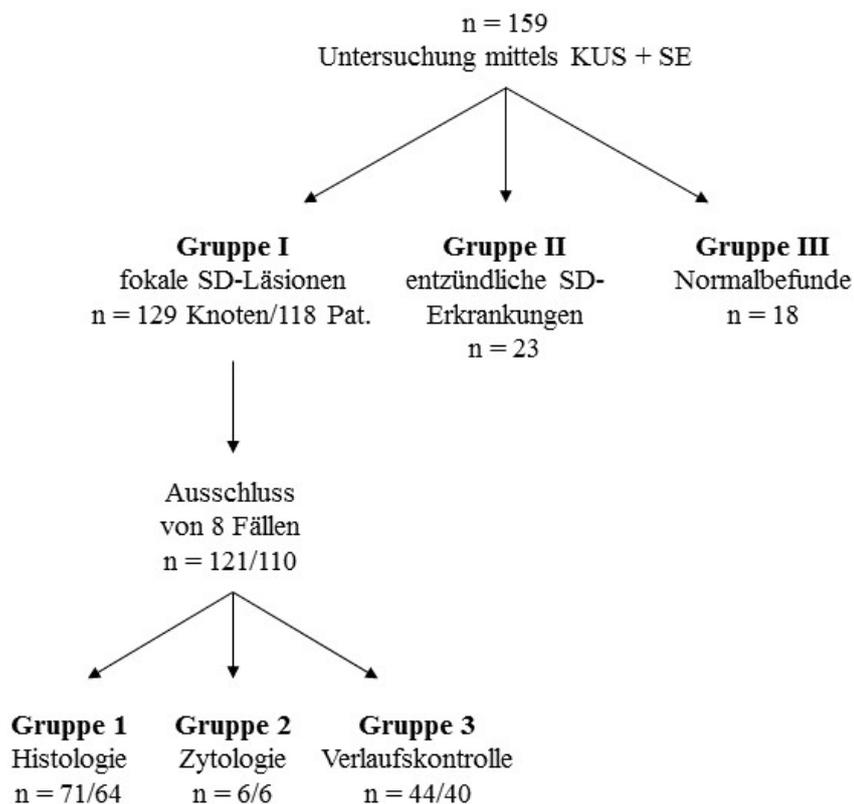
Je nach den vorliegenden Schilddrüsenbefunden erfolgte die Einteilung in 3 Gruppen: I fokale Schilddrüsenläsionen, II entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse, III Normalbefunde (Abb. 4).

2.1.1 Fokale Schilddrüsenläsionen (Gruppe I)

Als Ausschlusskriterien wurden definiert: Alter < 18 Jahren, vorangegangene operative oder strahlentherapeutische Behandlung im Halsbereich, eine entzündliche Schilddrüsenerkrankung, eine Knotengröße < 5 mm, komplett zystische Läsionen, schollige Verkalkungen, fehlendes Einverständnis zur Studienteilnahme. Von initial 118 Patienten mit insg. 129 Knoten wurden 8 Fälle ausgeschlossen. Bei 6 dieser Patienten lag neben fokalen Läsionen eine entzündliche Schilddrüsenerkrankung vor, in einem Kasus bestand eine komplett liquide Läsion, die kein ausreichendes Elastografie-Signal zuließ, im 8. Fall kam eine komplett knotig umgebaute Struma ohne ausreichende Abgrenzung der Knoten untereinander zur Darstellung.

Innerhalb der Gruppe von 110 Patienten wiesen 40 Fälle 44 Knoten auf, die sich mittels konventioneller Sonografie als typisch benigne und im langjährigen Verlauf ohne Dynamik darstellten. Bei zudem vorliegender Asymptomatik war keine invasive Diagnostik oder Therapie indiziert. 70 Patienten mit 77 Knoten wurden mittels feingeweblicher Diagnostik weitergehend untersucht. 64 Patienten wurden operiert, 6 Patienten mittels FNA untersucht. Die histo- bzw. zytopathologischen Ergebnisse dienten als Referenz. Es ergab sich somit eine Einteilung in 3 Untergruppen: Gruppe 1 mit histologischer Referenz, Gruppe 2 mit zytologischer Referenz, Gruppe 3 mit langjähriger Verlaufskontrolle ohne Indikation zu invasiver Diagnostik (Abb. 4).

Abb. 4 Einteilung der Fälle in die Patientengruppen n = Anzahl, KUS = konventioneller Ultraschall, SE = Strain-Elastografie, SD = Schilddrüse, Pat. = Patienten.



2.1.2 Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen (Gruppe II)

In Gruppe II wurden 23 Patienten mit vordiagnostizierter entzündlicher thyreoidaler Erkrankung (Autoimmunthyreoiditis, immunogene Hyperthyreose, Thyreoiditis de Quervain) eingeschlossen. Zugleich vorliegende fokale Läsionen waren ein Ausschlusskriterium.

2.1.3 Normalbefunde (Gruppe III)

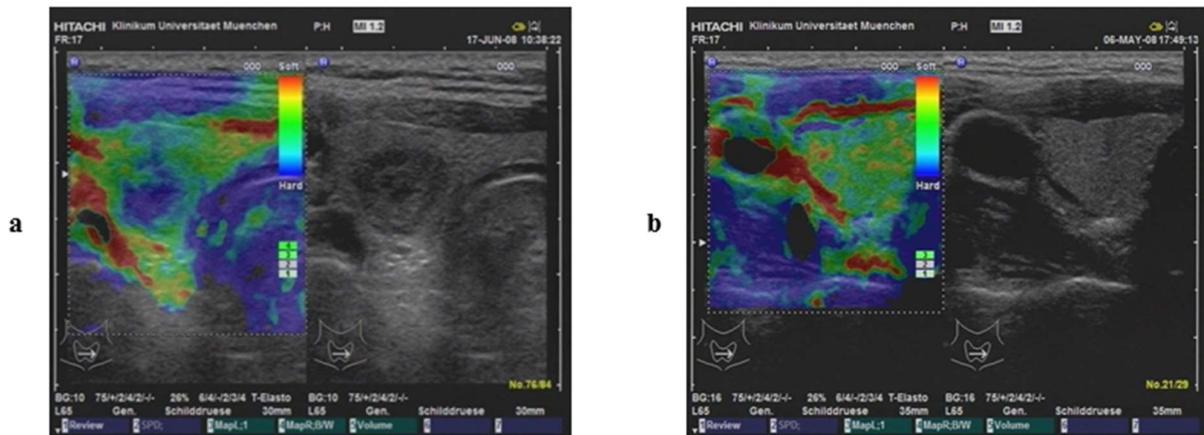
Parallel zur Diagnostik der überwiesenen Patienten wurden 18 Probanden mit gesundem Schilddrüsenparenchym untersucht. Diese durften sich zuvor keinem chirurgischen Eingriff oder einer anderweitigen Schilddrüsenbehandlung unterzogen haben. Als weitere Einschlusskriterien wurden eine euthyreote Stoffwechsellage, ein homogenes echonormales Schilddrüsenparenchym mit physiologischer Vaskularisation und fehlenden zystischen oder soliden Läsionen im B-Bild bei normwertig großem Organ definiert.

2.2 Konventionelle Sonografie und Strain-Elastografie

Konventionelle Sonografie und Strain-Elastografie erfolgten mittels desselben 10-MHz Linearschallkopfes (Hitachi Medical Systems, EUB-8599, Tokyo, Japan). Alle Untersuchungen und Befunde wurden von einem ausgebildeten Sonografen mit 8 Jahren Sonografie- und 3 Jahren Elastografie-Erfahrung durchgeführt. Der Patient wurde in Rückenlage mit leicht überstrecktem Hals gelagert. Volumina wurden sonografisch nach Ausmessung in 3 Ebenen (Tiefe [t], Breite [b], Länge [l]) mittels der Formel des Ellipsoids ($V = t \times b \times l$ [in cm] $\times 0.524$) bestimmt.

Im Anschluss an die konventionelle Sonografie erfolgte die Strain-Elastografie. Der Schallkopf wird mit leichtem Druck über dem zu untersuchenden Knoten bzw. Schilddrüsenlappen platziert. Das Elastogramm (Abb. 5) wird dem B-Bild überlagert und gibt farblich von rot (weiche Areale) bis blau (harte Anteile) die Gewebehärte wieder. Intermediär verformbares Gewebe stellt sich gelb oder grün dar. Eine 4-Punkte-Skala am lateralen Bildrand informiert über den aktuell angewandten Druck. Als Ziel sind 3 oder 4 (grün hinterlegt) anzustreben. Es erfolgte eine mehrmalige Darstellung, bis sich ein reproduzierbares Elastografie-Bild ersichtlich zeigte. Die Befunde wurden mittels digitaler Bilddokumentation festgehalten.

Abb. 5 Typische Elastografiebilder **a** Kasus aus Gruppe I 3 mit Struma nodosa, Elastografie-Score 3. **b** Kasus aus Gruppe III mit Normalbefund.



2.2.1 Sonografie/Elastografie in Gruppe I

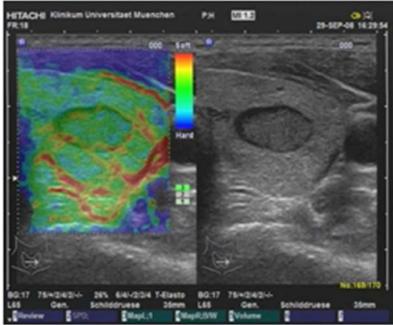
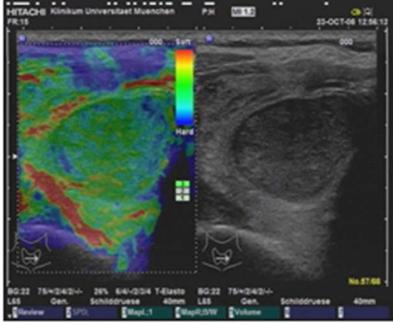
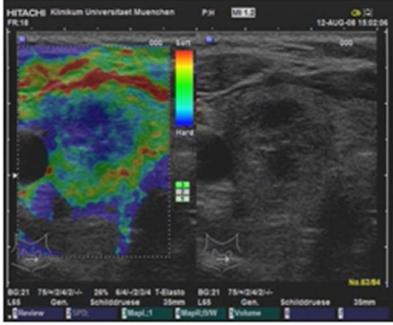
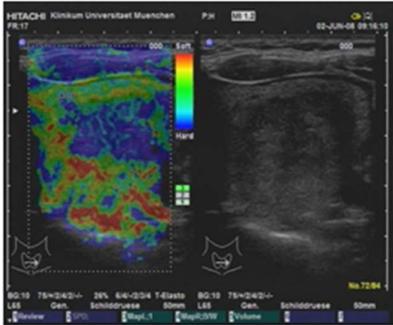
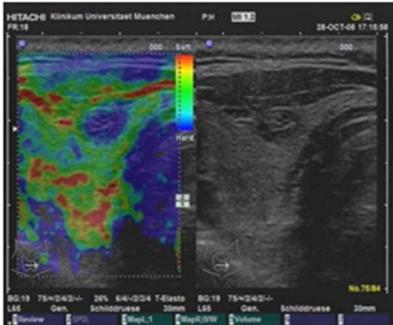
Im konventionellen B-Bild wurden die Schilddrüsenläsion(en) identifiziert und bezüglich Größe, Lokalisierung, Echogenität, Begrenzung, Verkalkungen, Halo-Zeichen, zystischer Anteile und Perfusion beurteilt. Die Vaskularisation wurde unter Anwendung des Farbdopplers in eine 5-Punkte-Skala eingeteilt (Tab. 2). Eine Perfusion Typ III oder IV wurde als Malignitätskriterium bestimmt.

Tab. 2 Perfusion der Schilddrüsenknoten in der Farbdopplersonografie Als malignitätssuspekt gelten Typ III bis IV.

Typ 0	Keine Perfusion
Typ I	Geringe Perfusion im Knoten
Typ II	Mehr als 25% Perfusion im Randsaum
Typ III	Zusätzlich vermehrte Perfusion im Knoten
Typ IV	Massive Hyperperfusion mit irregulärer Gefäßversorgung

Zur qualitativen Beurteilung der Strain-Elastografie wurde entsprechend des Elastogramms ein Elastografie-Score festgesetzt (Abb. 6). Je nach der dargestellten Elastizität des Knotens mit entsprechender farblicher Darstellung im Elastogramm erfolgt die Einteilung in Score 1 - 5. Score 1 bedeutet einen komplett elastischen Knoten mit homogen grünem Elastogramm. Score

Abb. 6 Elastografie-Score Einteilung in Score 1 - 5 nach dem Elastizitätsgrad im Knoten mit entsprechender farblicher Darstellung im Elastogramm. Ein Score von 4 oder 5 gilt als malignitätssuspekt.

Score 1	Elastizität im gesamten Knoten	homogen grün		
Score 2	Elastizität im Großteil des Knotens, die peripheren Anteile ohne Elastizität	vorrangig grün mit geringen blauen Arealen am Rand des Knotens		
Score 3	Elastizität im Großteil des Knotens, zentral fehlende Elastizität	vorrangig grün mit geringen blauen Arealen zentral im Knoten		
Score 4	Fehlende Elastizität im Großteil des Knotens mit inhomogener Struktur	vorrangig inhomogen blau mit geringen grünen Arealen		
Score 5	Fehlende Elastizität im gesamten Knoten	homogen blau		

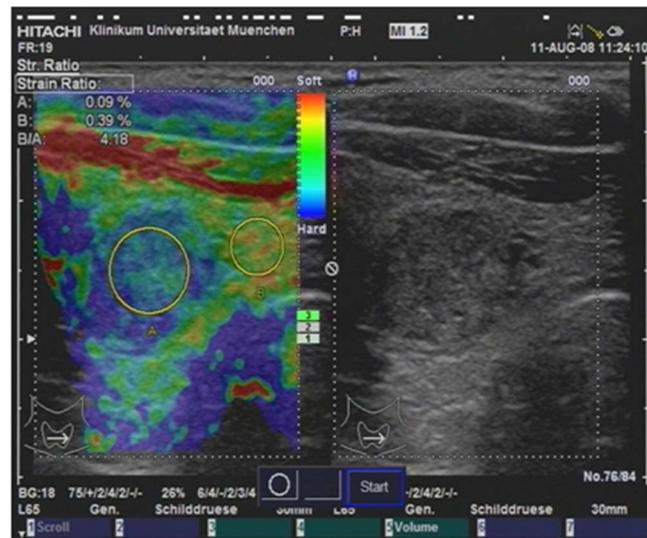
2 und 3 sind vorrangig elastische, d. h. grün dargestellte Läsionen mit geringen blauen Arealen peripher bzw. zentral im Knoten. Score 4 bedeutet eine fehlende Elastizität im Großteil des Knotens mit inhomogener Struktur und geringen weichen Arealen, es überwiegen die in blau gefärbten Anteile. Score 5 stellt ein komplettes Fehlen der Elastizität im gesamten Knoten dar mit homogen blauem Elastogramm. Als malignitätssuspekt wurde ein Score von 4 oder 5 definiert.

Die quantitative Beurteilung erfolgte mittels Platzierung eines Areals A als definierter Messbereich („region of interest“, ROI) innerhalb der Läsion. Als erstes Referenzgewebe diente ein weiteres Areal innerhalb des normalen Schilddrüsenparenchyms (Areal B), optimal in derselben Tiefe wie Areal A, um einen vergleichbar hohen Grad der Druckauswirkung zu erhalten (Abb. 7). Als zweite Referenz diente die zervikale Muskulatur, die sich meist homogen blau darstellte. Der strain ratio-Koeffizient wurde in Echtzeit (Realtime-Verfahren) per Ultraschall-Software kalkuliert ($\text{strain ratio} = B/A$). Der Koeffizient wurde mindestens dreimal für jeden Knoten und jedes Referenzgewebe bestimmt. Der Mittelwert ging in die weitere Analyse ein.

Die Bilder wurden zur Dokumentation gespeichert. Als **strain ratio a** ist die Beurteilung Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten (parenchyma-to-nodule-strain ratio; PNSR), als **strain ratio b** Muskulatur-zu-Knoten definiert (muscle-to-nodule-strain ratio; MNSR).

Ferner wurde der sog. **strain value**, d. h. der quantitativ-elastografische Wert der Läsion selbst, als Absolutwert festgehalten. Aus mindestens drei Messungen geht der Mittelwert in die weiteren Berechnungen ein. Nach dem Wert des strain value erfolgte eine Einteilung in 3 Kategorien: Kategorie 1 hart (≤ 0.15), Kategorie 2 intermediär (0.16 - 0.3), Kategorie 3 weich (≥ 0.31).

Abb. 7 Bestimmung der strain ratio a bei histologisch gesicherter Struma nodosa. Nach Platzierung des Areals A innerhalb der zu untersuchenden Läsion sowie des Areals B innerhalb des physiologischen Schilddrüsenparenchyms wird oben links im Elastogramm die strain ratio B/A angezeigt.



2.2.2 Elastografie in Gruppe II

In der Gruppe der entzündlichen Erkrankungen erfolgte ausschließlich die quantitative Elastografie unter Bestimmung des **strain value R bzw. L** als Absolutwert, der jeweils für den rechten und linken Schilddrüsenlappen bestimmt wurde. Aus mindestens drei Messungen wurde der Mittelwert bestimmt, der in die Berechnungen einging. Als **Gesamt strain value** wurde der Mittelwert der Messungen beider Schilddrüsenlappen errechnet.

2.2.3 Elastografie in Gruppe III

Entsprechend der Diagnostik in Gruppe II wurden die Normalbefunde ebenfalls rein quantitativ-elastografisch bewertet. Als Absolutwert wurde der **strain value R bzw. L** für beide Schilddrüsenlappen bestimmt und als Mittelwert aus den erfolgten Messungen festgehalten. Konform zu Gruppe II wurde ebenfalls der **Gesamt strain value** aus den Messungen der Schilddrüsenlappen als Mittelwert bestimmt.

2.3 Statistische Analyse

Daten mit normaler Verteilung werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen der benignen und malignen Läsionen wurde mittels nicht-parametrischem T-Test (Mann-Whitney-U-Test) für quantitative Variablen und Pearsons Chi-square Test bezüglich kategorischer Variablen miteinander verglichen. Statistische Signifikanz wurde als $p < 0.050$ definiert. Receiver-operating-characteristic (ROC) Kurven wurden analysiert und die diagnostische Aussagekraft der verschiedenen Variablen mittels Area-under-the-curve (AUC) ausgedrückt. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Software (Version 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patienten mit fokalen Schilddrüsenläsionen (Gruppe I)

3.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 121 Knoten von 110 Patienten (78 w, 32 m; Alter 52.2 ± 14.1 a) in die Studie aufgenommen. In Gruppe 1 (Histologie als Referenz) fielen 71 Knoten von 64 Patienten (43 w, 21 m; Alter 49.8 ± 15.2 a), in Gruppe 2 (Zytologie als Referenz) 6 Knoten von 6 Patienten (5 w, 1 m; Alter 47.8 ± 8.8 a), in Gruppe 3 (Verlaufskontrolle) 44 Knoten von 40 Patienten (30 w, 10 m; Alter 56.6 ± 11.9 a). Nach histo- bzw. zytopathologischer Untersuchung der in die Gruppen 1 und 2 eingeschlossenen Knoten ergaben sich gemeinsam mit den Knoten der Gruppe 3 114 benigne Knoten von 103 Patienten (73 w, 30 m; Alter 52.1 ± 14.3 a) sowie 7 maligne Knoten von 7 Patienten (5 w, 2 m; Alter 53.9 ± 12.1 a). Unter den benignen Knoten der Gruppen 1 und 2 ergab sich 62mal eine Struma nodosa und 8mal ein Adenom. Die malignen Knoten gliederten sich wie folgt auf: 3 follikuläre Karzinome, 2 medulläre Karzinome, 1 papilläres Karzinom und 1 Metastase eines Mammakarzinoms (Tab. 3). Die weitere Auswertung bezieht sich auf die 77 Patienten mit histologischer oder zytologischer Bestätigung des Befundes.

Tab. 3 Auflistung der Patientencharakteristika der Gruppen 1 - 3 TSH-Referenzbereich 0.3- 4.0 μ E/ml.

Charakteristikum		n
Anzahl fokale Läsionen/Patienten	Histologie als Referenz (Gruppe 1)	71/64
	Zytologie als Referenz (Gruppe 2)	6/6
	Verlaufskontrolle (Gruppe 3)	44/40
Alter [a]	Gruppe 1	49.8 \pm 15.2
	Gruppe 2	47.8 \pm 8.8
	Gruppe 3	56.6 \pm 11.9
Geschlecht (w/m)	Gruppe 1	43/21
	Gruppe 2	5/1
	Gruppe 3	30/10
TSH-Wert (Gruppe 1- 3; n = 110)	supprimiert	17
	norm	90
	erhöht	3
Knotenvolumen [ml]	1- 5	79
	5- 10	10
	> 10	29
Perfusion	Typ 0	23
	Typ I	28
	Typ II	45
	Typ III	20
	Typ IV	2
Histologie	benigne	64
	maligne	7

Bezüglich der Volumina der pathologisch gesicherten Knoten besteht zwischen benigner und maligner Gruppe ein signifikanter Unterschied von 7.8 ± 8.8 ml vs. 16.0 ± 22.9 ml. Hierbei muss aber der Fall eines weit fortgeschrittenen follikulären Karzinoms mit einem alleinigen Volumen von 66 ml beachtet werden. Nach Ausschluss dieses Kasus zeigen sich die jeweiligen Volumina ohne signifikante Differenz.

3.1.2 Perfusionsscore

4 Malignome (2 folliculäre Karzinome, 1 papilläres Karzinom, 1 Metastase bei Mammakarzinom) wiesen einen Perfusionstyp III oder IV auf. Beide medullären Karzinome sowie 1 folliculäres Karzinom zeigten einen Typ I oder II. Kein maligner Knoten wurde mit einem Perfusionsgrad von 0 eingeteilt. Ein Perfusionstyp III oder IV war signifikant mit Malignität assoziiert (57 % vs. 16 %, $p = 0.024$) (Tab. 4; Tab. 6).

Tab. 4 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach Perfusion unter Angabe des histo-/zytologischen Befundes

Perfusion	n	Pathologischer Befund
Typ 0	6	jeweils Struma colloidosa nodosa
Typ I	22	1 medulläres Karzinom , 17 Struma colloidosa nodosa aut diffusa, 1 Schilddrüsenresektat ohne pathologischen Befund, 3 gemischtfollikuläre Struma colloidosa nodosa
Typ II	34	1 medulläres Karzinom, 1 folliculäres Karzinom , 2 Adenome, 29 Struma colloidosa nodosa aut diffusa, 1 Struma colloidosa nodosa mit folliculärem Mikrokarzinom
Typ III	13	1 papilläres Karzinom, 1 Metastase bei Mammakarzinom, 1 folliculäres Karzinom , 4 Adenome, 6 Struma colloidosa nodosa aut diffusa
Typ IV	2	1 folliculäres Karzinom , 1 Struma nodosa mit V. a. onkozytäres Adenom

3.1.3 Strain-Elastografie

3.1.3.1 Qualitative Elastografie

Die benignen Knoten der Gruppe 1 und 2 wurden zu 77 % als Elastogramm-Kategorie 1 - 3 eingeteilt. 16 Knoten (22 %) zeigten sich als Kategorie 4 oder 5 und somit malignitätsverdächtig. Drei der 7 gesicherten malignen Raumforderungen (43 %) wurden falsch-negativ, d. h. als 2 eingestuft. Es handelte sich hierbei um 2 folliculäre Karzinome und eine Metastase eines Mammakarzinoms. Die verbliebenen 4 Karzinome (57 %), entsprechend einem folliculären Karzinom, 2 medullären Karzinomen und einem papillären Karzinom, wurden in Score 4 eingeteilt. Insgesamt wurde nur ein Knoten als Score 5 bewertet, der sich auch quantitativ mit strain ratio a von 12.10 als deutlich verhärtet darstellte. Es war keine Perfusion peripher oder zentral im Knoten nachweisbar. Die Szintigrafie ergab einen

hypofunktionellen Knoten. Histopathologisch ergab sich eine Struma colloidosa mit herdförmigen Verkalkungen, die retrospektiv den Elastografiebefund erklären (Tab. 5).

Tab. 5 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach Elastografie-Score, n = 77 fokale Läsionen

	Benigne Knoten	Maligne Knoten
Score 1	14/70 (20 %)	0/7
Score 2	31/70 (44 %)	3/7 (43 %)
Score 3	9/70 (13 %)	0/7
Score 4	15/70 (21 %)	4/7 (57 %)
Score 5	1/70 (1 %)	0/7

3.1.3.2 Quantitative Elastografie

Der Mittelwert der strain ratio a war höher in der Gruppe der malignen Knoten (3.80 ± 1.95 vs. 3.45 ± 5.35 , $p = 0.065$). Strain ratio b war niedriger bei malignen als bei benignen Knoten. Die Differenz war aber nicht statistisch signifikant (0.15 ± 0.09 vs. 0.20 ± 0.33 , $p = 0.246$) (Tab. 6). Die 4 mittels strain ratio a korrekt eingestuften Malignome (1 follikuläres Karzinom, 2 medulläre Karzinome, 1 papilläres Karzinom) wurden mittels strain ratio b jeweils falsch-negativ bewertet.

Hinsichtlich der 3 follikulären Karzinome wurde ein Kasus mittels strain ratio a korrekt eingeteilt. Es handelte sich um ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium. Ein follikuläres Karzinom wurde weder durch strain ratio a noch durch strain ratio b als maligne eingestuft, während das dritte Karzinom nur durch die Bestimmung der strain ratio b korrekt bewertet wurde.

Tab. 6 Perfusions- und Elastografie-Kriterien der benignen und malignen Knoten entsprechend ihres histo- /zytologischen Befundes

		Benigne Knoten	Maligne Knoten	p
		n = 70	n = 7	
Volumen [ml]		7.8 ± 8.8	16.0 ± 22.9	0.328
Perfusion	0 - II	59 (84 %)	3 (43 %)	0.024
	III - IV	11 (16 %)	4 (57 %)	
Elastografie-Score	1 - 3	54 (77 %)	3 (43 %)	0.070
	4 - 5	16 (23 %)	4 (57 %)	
strain ratio	SR a	3.45 ± 5.35	3.80 ± 1.95	0.065
	SR b	0.20 ± 0.33	0.15 ± 0.09	0.246

In 11 Fällen (10 %) war bei unzureichend vorhandenem Schilddrüsenparenchym keine Messung der strain ratio a möglich. Die Messung der strain ratio b war dagegen in allen Fällen möglich. Histopathologisch handelte es sich um 10 Fälle einer Struma nodosa sowie um eine metastatische Läsion bei Mammakarzinom. Die Messung der strain ratio b ergab für die Metastase einen Mittelwert von 0.0475, unter Einbeziehung des ermittelten cut-off-Wertes von 0.10 (siehe 3.1.3.3) wurde sie somit korrekt als maligne eingestuft. Alle 10 Fälle der Struma nodosa wurden mit Werten von 0.02 bis 0.0775 falsch-positiv bewertet.

Nach der Einteilung der Läsionen mittels des strain value in drei Kategorien wurde kein Malignom als Kategorie 3 (weich) beschrieben. Bei den drei in Kategorie 1 eingestuften malignen Knoten handelte es sich um ein follikuläres, ein medulläres und ein papilläres Karzinom. 19 der 70 benignen Knoten wurden ebenfalls in Kategorie 1 eingeteilt (Tab. 7).

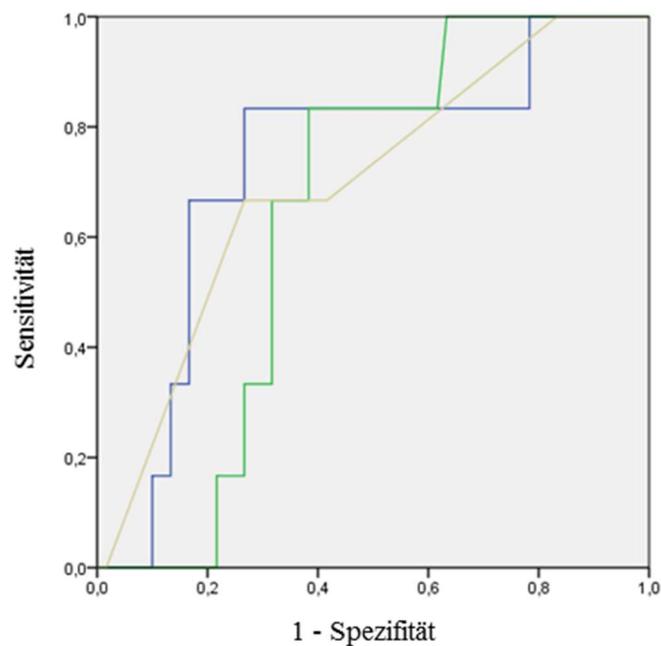
Tab. 7 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach strain value, n = 77 fokale Läsionen.

	Benigne Knoten	Maligne Knoten
Kategorie 1	19/70 (27 %)	3/7 (43 %)
Kategorie 2	29/70 (41 %)	4/7 (57 %)
Kategorie 3	22/70 (31 %)	0/7

3.1.3.3 ROC-Analyse

Die AUC-Analyse ergab 0.683 für den Elastografie-Score, für strain ratio a und b beläuft sie sich auf 0.731 bzw. 0.635. Ein Vergleich der ROC-Kurven zwischen den verschiedenen Parametern ist in Abb. 8 aufgezeigt. Als bester cut-off-Wert zur Unterscheidung benigner von malignen Läsionen mittels Elastogramm wurde 3.5 definiert mit einer Sensitivität von 57.1 % und Spezifität von 77.1 %. Der optimale cut-off-Wert für strain ratio a lag bei 3.32 mit einer Sensitivität und Spezifität von 66.7 %, bzw. 83.3 % und für strain ratio b bei 0.10 mit einer Sensitivität von 71.4 % und Spezifität von 67.1 % (Tab. 8).

Abb. 8 Vergleich der ROC-Kurven von strain ratio a (blau), strain ratio b (grün) und Elastogramm-Score (gelb)



Tab. 8 AUC-Analyse der verschiedenen Parameter

	AUC	cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	95 % CI
Elastografie-Score	0.683	3.50	57.1 %	77.1 %	0.487 - 0.878
strain ratio a	0.731	3.32	66.7 %	83.3 %	0.526 - 0.935
strain ratio b	0.635	0.10	71.4 %	67.1 %	0.474 - 0.796

3.2 Patienten mit entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen (Gruppe II)

3.2.1 Patientencharakteristika

Gruppe 4 schließt 23 Patienten mit entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen (19 w, 4 m; Alter 44.8 ± 15 a) ein. Es ergaben sich 18 Autoimmunthyreoiditiden (15 w, 3 m; Alter 45.4 ± 14.7 a), 4 immunogene Hyperthyreosen (4 w; Alter 40.3 ± 19.7 a) und eine Thyreoiditis de Quervain (1 m; Alter 52 a). In 16 Fällen bestand eine euthyreote Stoffwechsellage, in 5 Fällen eine Hyperthyreose sowie in 2 Fällen eine Hypothyreose. Die 5 Kasus mit laborchemischer Hyperthyreose gliedern sich in 3 immunogene Hyperthyreosen, eine Thyreoiditis de Quervain sowie eine Autoimmunthyreoiditis auf. Im Fall der hyperthyreoten Autoimmunthyreoiditis bestand eine Substitutionstherapie von L-Thyroxin 150 μg , es ist hier von einer Hyperthyreosis factitia auszugehen.

3.2.2 Quantitative Strain-Elastografie

Für strain value R und L ergaben sich für die 23 eingeschlossenen Fälle jeweils identische Mittelwerte von 0.32 ± 0.17 , somit ist keine Seitendifferenz festzustellen. Tab. 9 zeigt die Mittelwerte inklusive Standardabweichungen der strain value R, L sowie des Gesamt strain value für beide Schilddrüsenlappen, aufgliedert in die 3 ätiologischen Untergruppen der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen.

Tab. 9 Strain value R, L und Gesamt nach zugrundeliegender Ätiologie der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen

	n	strain value R	strain value L	Gesamt strain value
Autoimmunthyreoiditis	18	0.33 ± 0.18	0.33 ± 0.18	0.33 ± 0.18
Immunogene Hyperthyreose	4	0.36 ± 0.10	0.35 ± 0.15	0.35 ± 0.12
Thyreoiditis de Quervain	1	0.08	0.06	0.07 ± 0.01

Für die Untergruppe der hyperthyreoten Thyreoiditiden ergaben sich nach Ausschluss der Autoimmunthyreoiditis mit Hyperthyreosis factitia strain value R bzw. L-Werte von $0.27 \pm$

0.16 bzw. 0.23 ± 0.13 (Gesamt strain value 0.25 ± 0.13). Tab. 10 gibt die entsprechenden strain value je nach Stoffwechsellaage der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen wieder.

Tab. 10 Strain value R, L und Gesamt nach zugrundeliegender Stoffwechsellaage der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen

	n	strain value R	strain value L	Gesamt strain value
Euthyreose	16	0.36 ± 0.18	0.37 ± 0.18	0.37 ± 0.18
Hyperthyreose	4	0.27 ± 0.16	0.23 ± 0.13	0.25 ± 0.13
Hypothyreose	2	0.18 ± 0.04	0.17 ± 0.16	0.17 ± 0.09

3.3 Probanden mit normalem Schilddrüsenbefund (Gruppe III)

3.3.1 Probandencharakteristika

In Gruppe 5 wurden 18 Schilddrüsennormalbefunde zusammengefasst (5 w, 13 m; Alter 44.4 ± 16.8 a). Alle Fälle wiesen eine euthyreote Schilddrüsenlage mit TSH-Werten von 0.36 bis $3.7 \mu\text{E/ml}$ auf.

3.3.2 Quantitative Strain-Elastografie

Als Mittelwerte für strain value R und strain value L wurden 0.35 ± 0.10 sowie 0.30 ± 0.08 ermittelt. Der Mittelwert des Gesamt strain value lag bei 0.30 ± 0.07 .

3.4 Vergleich Gruppe II/III

Die Mittelwerte der Gesamt strain value der 23 Fälle der entzündlichen Parenchymerkrankungen sowie der 18 Normalbefunde zeigten sich mit 0.32 ± 0.17 vs. 0.30 ± 0.07 nahezu identisch. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen erfolgte keine statistische Berechnung.

4 Diskussion

4.1 Diagnostik bei nodulären Schilddrüsenveränderungen

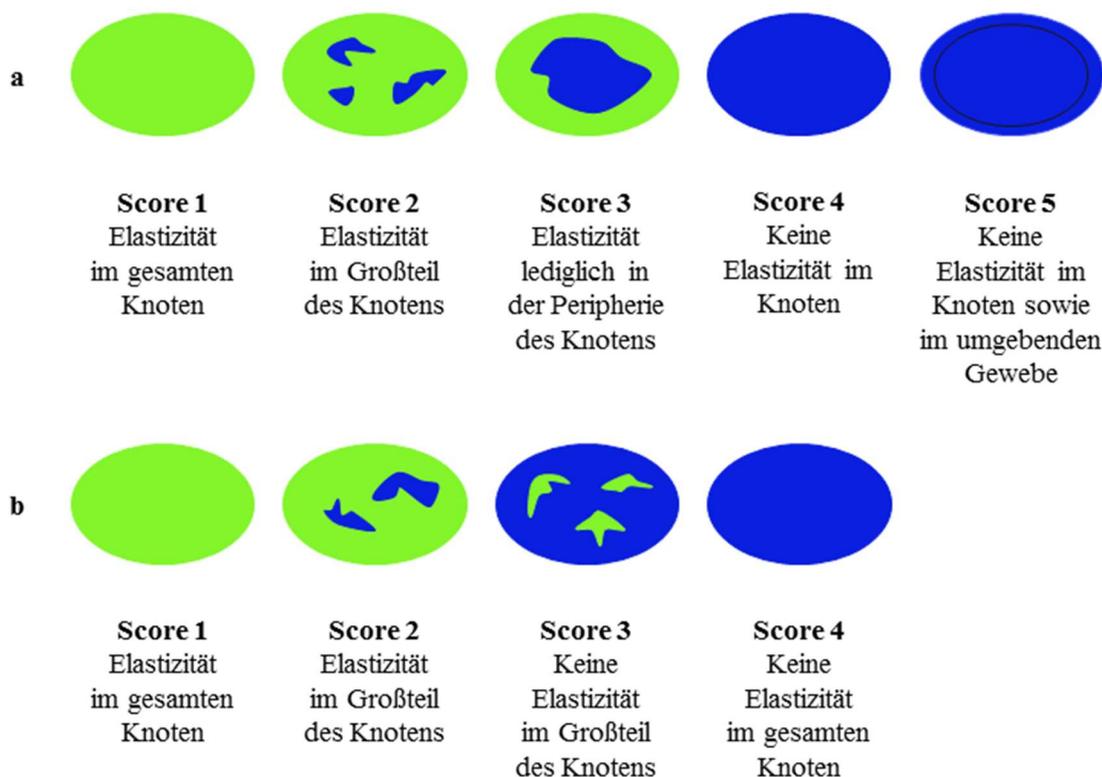
4.1.1 Strain-Elastografie

4.1.1.1 Qualitative Elastografie

Die Schilddrüse ist aufgrund ihrer oberflächlichen Lage mit gutem sonografischen Zugang prädestiniert für die Anwendung der Elastografie. Nach deren Einführung wurden verschiedenste Arbeiten insbesondere zur Diagnostik bei nodulären Veränderungen mit Fokus auf die diagnostische Treffsicherheit und Entwicklung von Klassifizierungen erstellt. Rago et al.¹⁵⁷ erreichten 2007 mittels qualitativer Elastografie in Echtzeit und 5stufigem Elastogramm-Score, der sich identisch zum Tsukuba-Elastizitätsscore von Ueno^{103,104} darstellt, beachtenswerte Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 97 % und 100 %. Asteria et al.¹⁵⁸ modifizierten ein Jahr später den Tsukuba-Score zur 4-Punkte-Klassifizierung und ermittelten eine Sensitivität von 94.1 % sowie Spezifität von 81.1 %. Zur Gegenüberstellung der beiden unterschiedlichen Klassifizierungen siehe Abb. 9. Beiden Scores ist gemein, die Knoten von komplett vorliegender Elastizität über Zwischenschritte bis zum vollständigen Fehlen der Elastizität einzuteilen. Score 1, 2 und 4 der jeweiligen Klassifizierungen sind identisch. Rago et al. wandten den ursprünglichen Tsukuba-Score an, der einen Elastizitätsverlust von zentral nach peripher mit schließlich Überschreiten der Knotengrenzen aufzeigt. Score 3 bedeutet einen nur zentral verhärteten Knoten, wobei sich bei Score 5 zusätzlich das umgebende Gewebe verhärtet zeigt. Asteria et al. beziehen sich dagegen nur auf den Knoten selbst und den Gesamtanteil an elastischen Arealen. Als malignitätssuspekt wird von Rago et al. ein Score von 4 - 5 gesehen, von Asteria et al. ein Score von 3 - 4.

In unserer Studie entwickelten wir nach Analyse der sich darstellenden elastografischen Bilder einen Score mit 5 Stufen (siehe Abb. 6). In Score 3 mit zentral geringen blauen Arealen fand sich kein maligner Knoten. Eine zentrale Verhärtung scheint daher nicht zwingend ein Zeichen für malignes Wachstum zu sein, so dass wir eine Differenzierung bezüglich der Lokalisation der verhärteten Areale als nicht notwendig erachten. Knoten mit vorrangig hartem oder komplett hartem Elastogramm müssen als suspekt gesehen werden.

Im Rahmen der praktischen Durchführung der Strain-Elastografie fielen fokale Läsionen im Elastogramm mit blauer Grundfärbung und ausgeprägter inhomogener Struktur auf. Diese

Abb. 9 Elastogramm-Score von a Rago¹⁵⁷, b Asteria¹⁵⁸

wurden in Score 4 zusammengefasst. 57 % der malignen Knoten zeigten diesen Elastografiebefund. In den Klassifizierungen von Asteria oder Rago findet sich hierzu kein Pendant. Diese Knoten wären nach Rago weder als Score 3 (Elastizität lediglich in der Peripherie des Knotens) noch als Score 4 (Keine Elastizität im Knoten) zu benennen. Hinsichtlich der Klassifizierung von Asteria müssten sie als Score 3 mit fehlender Elastizität im Großteil des Knotens bewertet werden.

In unserer Studie wurde lediglich eine Läsion als komplett hart, d. h. als Score 5 bewertet. Histologisch entsprach diese einem Strumaknoten mit ausgeprägten Verkalkungen. Harte Läsionen mit zusätzlich fehlender Elastizität im umgebenden Gewebe, entsprechend einem Score 5 nach Rago, wurden in unserem Patientengut nicht festgestellt.

Auf Basis unserer Daten und der praktischen Erfahrung im klinischen Alltag erscheint ein 4-Punkte-Score sinnvoll. Eine Unterscheidung nach der Lokalisierung der harten Areale im Knoten ist nach den vorliegenden Daten nicht notwendig, so dass in unserer Klassifizierung Score 2 und 3 zusammengefasst werden kann. Zudem erscheint eine Aussage zur elastografischen Darstellung des umgebenden Parenchym nicht dringend erforderlich. Hierdurch wird kein diagnostischer Zugewinn erreicht.

Die auf Rago und Asteria folgenden Studien verwenden vorrangig eine der Einteilungen dieser beiden Studien und zeigen ebenfalls hohe diagnostische Treffsicherheit. Sie fallen aber wie diese durch niedrige Fallzahlen oder Vorselektion des Patientenkollektivs mit hohem Malignitätsanteil von 13 - 30 % auf.¹⁵⁹⁻¹⁶² In den Studien von Rago et al. und Asteria et al. wurden Malignitätsraten von 34 % bzw. 25 % erreicht.^{157,158} Die erfolgte Vorauswahl spiegelt sich in einer deutlichen Heterogenität der Spezifität wider wie in einer ersten Meta-Analyse von Bojunga et al. 2010 kritisiert wird.¹⁶³ Azizi et al.¹⁶⁴ erreichten mittels einem bewusst unselektierten Patientengut Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 77 % bzw. 85.2 %, die sich deutlich niedriger im Vergleich zur Meta-Analyse mit 92 % bzw. 90 % zeigen. Unsere Arbeit ergab eine Sensitivität von 57 % sowie Spezifität von 77 % für die qualitative Elastografie. Maligne Knoten in unserem Kollektiv weisen einen höheren Elastografie-Score im Vergleich zu den benignen Befunden auf, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Es wurde ebenfalls keine Vorauswahl getroffen und ein Malignitätsanteil von 9 % erreicht, der sich idem zur Studie von Azizi et al. darstellt. Die bislang größte, 2014 erstellte Meta-Analyse mit insgesamt 6.544 eingeschlossenen Knoten aus 31 Studien bestätigt diesen Sachverhalt. Bei Vorauswahl ist eine deutlich höhere diagnostische Treffsicherheit zu erwarten (Sensitivität 90 %, Spezifität 81 % vs. 71 % bzw. 76 %).¹⁶⁵ Unsere Malignitätsrate spiegelt jedoch eher die Situation im Klinikalltag wider als Studien, die durch Vorauswahl eine hohe Anzahl an malignen Läsionen einschließen.

Um zukünftig einen bestmöglichen Einsatz der qualitativen Strain-Elastografie zu gewährleisten, ist ein einheitlicher Elastografie-Score notwendig. Aktuell reicht die Spanne von 3- bis 6-Punkte-Scores.^{166,167} Trotz gleich gewähltem Scoring werden zudem unterschiedliche cut-offs gewählt (z. B. Rago¹⁶⁶ und Cappelli¹⁶⁸ bzw. Asteria¹⁵⁸ und Stoian¹⁶⁹). Variabilität zeigt sich auch hinsichtlich der Farbgebung der Elastogramme. Neben der hauptsächlich verwendeten Skala mit rot (weich)/grün (intermediär)/blau (hart) finden sich Grauabstufungen¹⁷⁰ oder grün/grau/rot-Colorierungen^{162,171}.

4.1.1.2 Quantitative Elastografie mit Vergleich zur qualitativen Elastografie

Die ersten Untersuchungen zur quantitativen Elastografie bei fokalen Schilddrüsenveränderungen erfolgten 2005 durch Lyschik et al.¹⁷² Es handelte sich um ein reines Offline-Verfahren mit Bestimmung der strain ratio Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten.

Limitierungen wie hoher Zeit-, Arbeitsaufwand und Artefaktbildung erschwerten die praktische Umsetzung. Bis dato ist die Datenlage zur quantitativen Strain-Elastografie bei überschaubarer Studienanzahl zu dieser Thematik schwach. Meist wird der direkte Vergleich qualitative vs. quantitative Elastografie beleuchtet¹⁷³⁻¹⁸¹, wobei die Studien eine breite Varianz der Methodik bzgl. unterschiedlich gewählter Scores und cut-off-Werten aufweisen. Der Großteil der Studien untersuchte die strain ratio Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten (PNSR).

In unserem Kollektiv war die strain ratio a (Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten) mit 3.80 ± 1.95 höher in der Gruppe der malignen Läsionen gegenüber 3.45 ± 5.35 in der Gruppe der benignen Knoten und zeigte einen deutlichen Trend hin zur Signifikanz ($p = 0.069$). Ein möglicher Grund für dieses grenzwertige Resultat ist eine relativ hohe Anzahl an eingeschlossenen follikulären Karzinomen (3/7) in der Gruppe der Malignome.

Bis dato ist kein präziser cut-off-Wert für die strain ratio Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten definiert. Sun et al. verweisen ebenfalls auf die Notwendigkeit weiterer Studien, um den Wert der quantitativen Elastografie zu überprüfen.¹⁶⁵ Unsere Resultate ergaben 3.32 als besten cut-off für die strain ratio Schilddrüse-zu-Knoten, der sich konform zu den meisten bis dato vorliegenden Werten von 2.1 bis 4.225 darstellt.^{176-179,182}

Der direkte Vergleich der beiden elastografischen Messmethoden ergab bis dato eine tendenziell bessere diagnostische Performance der quantitativen gegenüber der qualitativen Elastografie. Cakir et al.¹⁷⁵ erreichten mit einem sehr hoch angesetzten cut-off von 16.709 Werte für Sensitivität und Spezifität von 73.4 % bzw. 70 %. Die qualitative Elastografie erzielte dagegen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 58.4 % bzw. 71 %. Weitere Studien evaluierten cut-off-Werte zwischen 3.79 und 4.225 mit 80.77 - 97.8 % für Sensitivität bzw. 83 - 91.38 % für Spezifität. Sie stellten ebenfalls eine Überlegenheit der quantitativen Elastografie fest.^{176,177,179} Die Meta-Analyse von Razavi et al.²⁹ mit 3.531 eingeschlossenen Knoten aus 24 Studien inkl. 8 Studien zur quantitativen Elastografie bestätigte die bessere diagnostische Leistung der quantitativen Strain-Elastografie (Sensitivität und Spezifität von 89 % bzw. 82 % vs. 82 % bzw. 82 %; 95 % CI). Es wurde jedoch auch der erschwerte Vergleich durch differierende Methodik betont. In unserer Studie war die AUC der strain ratio a höher als die des Elastografie-Scores (0.731 vs. 0.697), was in Übereinstimmung mit den angeführten Studien steht. Allerdings ist bei Sensitivitätswerten von 57 % für qualitative bzw. 67 % für quantitative Elastografie bei vergleichbaren Werten für Spezifität von 77 % und 83 % lediglich von einem Trend zur besseren Aussagekraft der quantitativen Elastografie zu sprechen.

Ursächlich muss - wie oben bereits ausgeführt - insbesondere die niedrige Malignitätsrate von 9 % gesehen werden.

4.1.1.3 Kombination der Elastografie mit der konventionellen Sonografie

Ein erster Vergleich der qualitativen Elastografie zur konventionellen B-Bild-Sonografie von Moon et al. ergab eine Unterlegenheit der Elastografie.³⁹ Eine Kombination mit der Elastografie brachte in dieser Arbeit keinen diagnostischen Zugewinn, es spielte ferner keine Rolle, ob hierbei die Klassifizierung nach Rago oder Asteria erfolgte. Koh et al.¹⁸³, die auch nach Rago- und Asteria-Kriterien untersuchten, mussten ebenfalls eine deutlich niedrigere Treffsicherheit im Vergleich zu den initialen Studien verzeichnen. Die Kombination mit der B-Bild-Sonografie ergab jedoch einen Anstieg der Sensitivität. Trimboli et al.¹⁸⁴ erzielten in ihrer Multicenterstudie dasselbe Resultat; durch Kombination der Strain-Elastografie mit der B-Bild-Sonografie ist eine Erhöhung der Sensitivität von 81 % auf 97 % möglich. Zudem erkannte die Elastografie 15 Malignome, die nach den etablierten Kriterien als falsch-negativ eingeteilt wurden. Trimboli et al. sprechen sich dafür aus, den Elastizitätsscore als zusätzliches Malignitätskriterium zur Optimierung der Selektion zur FNA aufzunehmen.

In weiteren Meta-Analysen^{185,186} wird außerdem der hohe NPV von 99 % bei einem Score von 1 betont und die Empfehlung gegeben, Knoten mit dem niedrigsten Härtegrad von der FNA auszuklammern und stattdessen ein sonografisches Follow-up erfolgen zu lassen. In unserer Arbeit stellte sich ebenfalls kein einziges Malignom als homogen grün dar. In Kategorie 1 erwiesen sich alle Läsionen im histologischen Befund als benigne, so dass wir uns dem Vorschlag anschließen, einen Elastografie-Score von 1 als zusätzliches Benignitätskriterium in die Diagnostik aufzunehmen.

Einen Vergleich beider Elastografie-Entitäten mit der B-Bild- und Farbdopplersonografie legten Ünlütürk et al.¹⁷⁸ vor. Sie trafen explizit keine Vorauswahl bezüglich des Patientenkollektivs und mussten ebenfalls deutlich eingeschränkte diagnostische Werte mit Sensitivität von 47 % und 69 % bzw. Spezifität von 80 % und 67 % für qualitative und quantitative Elastografie verzeichnen. Als Klassifizierung wurde ein 3-stufiger Score verwendet, die quantitative Strain-Elastografie erfolgte mittels PNSR. Die Strain-Elastografie allein sowie auch die Kombination von US und SE waren in dieser Studie der reinen konventionellen B-Bild-Sonografie nicht überlegen. Zu einem anderen Ergebnis kamen 2015

Stoian et al.¹⁸⁷ Sie erweiterten TI-RADS um die quantitative Elastografie mittels Messung der PNSR und erreichten mit einem cut-off ≥ 4 Werte von 97.93 % und 86.20 % für Sensitivität bzw. Spezifität. Der Richtlinie der American Association of Clinical Endocrinologists folgend wäre 169mal eine FNA indiziert gewesen, unter Anwendung des optimierten TI-RADS wurde eine Reduktion auf 74 Fälle (43.7 %) erreicht. In der 2016 veröffentlichten Multicenterstudie der DEGUM konnte durch Kombination der konventionellen Sonografie und der Elastografie die Sensitivität um 14 % sowie der negative prädiktive Wert um 2 % im Vergleich zur konventionellen Sonografie allein gesteigert werden.¹⁸²

Die derzeitige Studienlage mit teils widersprüchlichen Ergebnissen ist noch nicht ausreichend, um eine eindeutige Aussage über die Leistung der qualitativen und quantitativen Strain-Elastografie in Kombination mit der konventionellen Sonografie zu geben. Es scheint sich aber eine Tendenz abzuzeichnen, dass sich durch Kombination beider Verfahren die Sensitivität verbessern lässt. Insbesondere die Ergebnisse von Stoian et al. sowie der DEGUM stellen einen vielversprechenden Ansatz dar, müssen aber durch weitere Studien bestätigt werden.

4.1.1.4 Limitierungen der Methodik der Strain-Elastografie

4.1.1.4.1 Alternative Messmethoden bei Struma nodosa

Eine wichtige Limitierung in der Bestimmung der strain ratio Schilddrüsengewebe-zu-Knoten ist unzureichend vorhandenes normales Schilddrüsenparenchym.^{174,177} In unserer Arbeit war in 11 von 110 Fällen (10 %) die Berechnung der strain ratio a nicht möglich, da kein ausreichendes physiologisches Schilddrüsenparenchym als Referenz vorlag. Eine mögliche Alternative ist die Verwendung der strain ratio zervikale-Muskulatur-zu-Knoten (MNSR; strain ratio b), die im Gegensatz zur strain ratio a in unserem Patientenkollektiv in allen Fällen technisch durchführbar war.

Die Anwendung der MNSR wurde bis dato lediglich in einzelnen Studien untersucht.^{174,181,188} In der Studie von Kagoya et al.¹⁷⁴ wurde ein cut-off von 1.5 als Malignitätskriterium beschrieben. Der Wert zeigte eine Sensitivität von 90 % bei geringer Spezifität von 50 %. Aydin et al. erreichten bei einem cut-off-Wert von 1.85 eine Sensitivität von 96 % und Spezifität von 93 %.¹⁸⁸ Nur ein follikuläres Karzinom wurde in die Gruppe der malignen Fälle (4 %) eingeschlossen, was eine Erklärung für die höhere diagnostische Exaktheit dieser Studie im Vergleich zu unserer sein kann. Unsere Daten ergeben einen optimalen cut-off < 0.10 als

Malignitätskriterium mit Werten für Sensitivität und Spezifität von 71.4 % bzw. 67.1 %. Die Divergenz zu den ermittelten cut-off-Werten von Aydin et al. oder Kagoya et al. könnte der Tatsache geschuldet sein, dass die Elastizität der Halsmuskulatur deutlich je nach ROI-Position variiert. Kagoya et al. berichteten ebenfalls von stark schwankenden Elastizitätswerten der Muskulatur, die ihre Diagnostik erschwerten. Zentral im Muskel stellten wir im Elastogramm homogen blaue Areale fest. Wenn diese Areale als Referenz ausgewählt wurden, erhielten wir reproduzierbare Ergebnisse für die Gruppen der malignen und benignen Knoten.

Abgesehen von unserer Studie wurde bislang nur in einer Arbeit ein direkter Vergleich der PNSR zur MNSR angestellt. Hier wurde eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden belegt.¹⁸⁸ In unserer Studie weist die strain ratio b im Vergleich zur strain ratio a eine gering bessere Sensitivität bei etwas niedrigerer Spezifität auf. Die strain ratio b lag bei malignen Knoten niedriger als bei benignen (0.15 ± 0.09 vs. 0.20 ± 0.33), die Differenz war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0.246$). Zudem war die AUC niedriger als für die strain ratio a. Hinsichtlich der Diagnose der Malignome ergänzten sich strain ratio a und b. Unter Berücksichtigung beider Messmethoden wurden 85.7 % der Malignome korrekt bewertet. Lediglich ein follikuläres Karzinom stellte sich in keiner der beiden quantitativen Techniken als suspekt dar; mittels qualitativer Elastografie wurde es ebenfalls falsch-negativ eingestuft. Der Fall der Metastase eines Mammakarzinoms ließ technisch-bedingt keine Messung der strain ratio a zu. Die strain ratio b sowie auch die Farbdopplersonografie stuften das Malignom aber korrekt ein. In den weiteren 10 Fällen, bei denen aufgrund unzureichenden normalen Schilddrüsengewebes die Bestimmung der strain ratio a nicht möglich war, handelte es sich jeweils um ausgeprägte Befunde einer Struma multinodosa. Hier fand sich eine hohe Anzahl falsch-positiver Befunde der strain ratio b. Im Elastogramm wurden dagegen alle Fälle korrekt als nicht-malignitätsverdächtig eingestuft. Es ist festzuhalten, dass die zusätzliche Berechnung der strain ratio b im Einzelnen zusätzlichen Nutzen bringen kann, die genaue Technik muss aber noch ausreifen. Zum aktuellen Zeitpunkt besteht noch eine zu geringe Erfahrung in der Bestimmung der strain ratio b.

Als weitere Alternative zur Bestimmung der quantitativen Elastografie kann statt einem Quotienten der reine strain value des Knotens verwendet und als absoluter Wert bestimmt werden, um die Unsicherheit aus der Quotientenbildung herauszunehmen. Nach dem Wert des strain value erfolgte eine Einteilung in drei Kategorien (hart, intermediär und weich). Vorländer et al.¹⁸⁹ erreichten mit dieser Methodik und Klassifikation einen PPV von 42 % und NPV von

100 %. Wendet man diese Werte auf unsere Studie an, wäre in Kategorie 3 (weich) kein Malignom, in Kategorie 1 (hart) ein fortgeschrittenes follikuläres Karzinom sowie ein papilläres und ein medulläres Karzinom eingeschlossen worden. 27 % der benignen Befunde wurden allerdings ebenfalls als hart und somit suspekt eingestuft, was in gutem Einklang zum schlechten positiven Vorhersagewert von Vorländer steht. 2013 kombinierten Russ et al. in einer groß angelegten prospektiven Studie mit 4.550 eingeschlossenen Schilddrüsenknoten den strain value mit TI-RADS.⁴⁵ Mittels eines cut-off-Wertes von < 0.045 für Malignität ergaben sich für die elastografische Messung allein genommen Werte für Sensitivität und Spezifität von 74.2 % bzw. 91.1 %. Die konventionelle Sonografie unter Anwendung von TI-RADS kann eine höhere Sensitivität von 95.7 % aufweisen, die Spezifität beträgt jedoch lediglich 61 %. Bei Kombination beider Verfahren konnte eine weitere Zunahme der Sensitivität auf 98.5 % ($p < 0.001$) vermerkt werden, die Spezifität blieb dagegen bei 44.7 % ($p < 0.001$). Die Rate an FNA wäre mittels des modifizierten TI-RADS um 33.8 % reduziert worden. Weitere Studien mit hoher Fallzahl und direktem Vergleich strain ratio vs. strain value sind erforderlich, um eine Aussage zu treffen, ob diese Art der Messung der Bildung einer strain ratio überlegen ist.

4.1.1.4.2 Interobserver-Varianz

Insgesamt wird der Strain-Elastografie eine sehr gute Interobserver-Übereinstimmung bescheinigt.^{43,162,190} Kim et al. erarbeiteten 2012 an 106 Schilddrüsenläsionen, dass unter Beachtung von Druckskala sowie möglicher Störfaktoren wie grobscholliger Verkalkungen oder arterieller Pulsation eine beachtliche Interobserver-Reliabilität ($\kappa = 0.765$) zu erreichen ist. Es wurde zudem auf einen hohen Ausbildungs- und Erfahrungsgrad des Untersuchers geachtet.¹⁹¹ Eine der ersten Studien zu diesem Topik von Park et al.¹⁹² stellte dagegen keine ausreichende Übereinstimmung fest, allerdings wies der Studienaufbau Schwächen wie geringer Erfahrungsgrad der Untersucher, fehlende Verblindung, kleine Untersuchungszahl und Variabilität in der Druckausübung auf.

Um das Problem der Druckausübung zu umgehen, wurde eine weitere Methodik entwickelt, die statt der extrinsischen, durch den Untersucher bewirkten Kompression eine intrinsische, durch den Körper vorgegebene Druckquelle gebraucht. Die Pulsation der A. carotis interna als Kompressionsquelle wurde erstmals von Bae et al.¹⁹³ 2007 und Dighe et al.¹⁹⁴ 2010 untersucht. In beiden Studien war die Elastografie jedoch nicht in Echtzeit möglich und somit zeitintensiv

und arbeitsaufwendig. Lim et al. berichten dagegen im Echtzeitverfahren unter Verwendung der A. carotis als Kompressionsquelle von einer guten bis exzellenten Inter- und Intraobserver-Reliabilität.¹⁹⁵ Yerli et al. synchronisierten die externe manuelle Kompression mit der Diastole der ACI-Pulsation und erreichten so Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 83 % bzw. 89 %. Bei 60.8 % der Fälle hätte auf eine FNA verzichtet werden können.¹⁹⁶ Kürzlich wurde diese Methode in Kombination mit der konventionellen Sonografie untersucht. Man dokumentierte für Sensitivität und Spezifität Werte von 83.3 % bzw. 76.7 %.¹⁹⁷ Die kombinierte Untersuchungsmethodik zeigte sich statistisch signifikant der reinen B-Bild-Sonografie überlegen, so dass man sich in dieser Studie klar für die Verbindung beider Untersuchungsverfahren ausspricht. Als Nachteil der Technik wird die mögliche Abhängigkeit von Herzfrequenz und Blutdruck genannt.^{195,196} Zudem werden Läsionen, die nahe an der A. carotis interna liegen, möglicherweise bezüglich ihres Härtegrades unterschätzt.¹⁹⁸

4.1.1.4.3 Diagnostik bei follikulärer Neoplasie

Seit Beginn der Entwicklung der Elastografie liegt ein Hauptaugenmerk auf ihrer Aussagekraft bei follikulärer Neoplasie. Die Diagnose einer follikulären Läsion nach erfolgter FNA zieht zwangsläufig den operativen Eingriff nach sich. Zellmuster und grobe Anatomie des follikulären Karzinoms und Adenoms weisen eine starke Ähnlichkeit auf, so dass die Differenzierung lediglich histologisch mittels Nachweis der Gefäß- oder Kapselinfiltration möglich ist.¹⁷² Lyshchik et al.^{172,199} sahen keine Möglichkeit einer Differenzierung mittels Elastografie, wogegen Rago et al.¹⁵⁷ bei 32 eingeschlossenen ITN-Fällen 86 % der Karzinome korrekt zuwiesen. Der Großteil der weiteren Studien, die mittels qualitativer Elastografie untersuchten, schloss maximal ein einziges follikuläres Karzinom ein, das jeweils falsch-negativ eingestuft wurde.^{39,158,160,161,167,170,200} Rago et al. wiesen dagegen in ihrer Studie von 2010 142 follikuläre Läsionen auf und erreichten für diese Subgruppe beachtenswerte Werte für Sensitivität und Spezifität von 96.8 % bzw. 91.8 %.¹⁶⁶ Diese Ergebnisse wurden im Weiteren nicht bestätigt. Raggazoni et al. mit 24 eingeschlossenen ITN-Befunden berichteten über eine niedrigere diagnostische Aussagekraft im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Sensitivität und Spezifität von 71.4 % bzw. 64.7 % vs. 85 % bzw. 83.7 %).¹⁶² Lippolis et al. ermittelten eine Sensitivität von 88.9 %, die Spezifität lag jedoch bei erschreckenden 6 %.²⁰¹ Ünlütürk et al. erreichten bei 18 eingeschlossenen follikulären Neoplasien Werte für Sensitivität und Spezifität von 78 % bzw. 44 %.¹⁷⁸ Garino et al. kamen immerhin auf eine Sensitivität von

76 % und Spezifität von 88 %.¹⁷¹ Hinweise, dass möglicherweise die quantitative Elastografie der qualitativen in der Diagnostik von follikulären Läsionen überlegen sein könnte, lieferten Cantisani et al. in zwei Studien. Mit eingeschlossenen 140 ITN-Befunden und einem cut-off-Wert von 2.05 wurden 2012 eine Sensitivität von 87.5 % und Spezifität von 92 % erreicht.²⁰² Die Bi-center-Studie von 2015 mit 315 untersuchten ITN-Knoten und vergleichbarem cut-off-Wert von 2.09 ergab ebenfalls hohe Werte von Sensitivität und Spezifität mit 90.6 % bzw. 93 %.⁴¹ In unserer Studie wurden 3 follikuläre Karzinome eingeschlossen. 2 der Fälle ergaben mittels qualitativer als auch quantitativer Elastografie Befunde von benignen Läsionen. Lediglich ein follikuläres Karzinom zeigte sich in beiden Elastografie-Entitäten als hochgradig suspekt, wobei bereits das konventionelle B-Bild inklusive der Farbdopplersonografie die Malignität nahelegte. Im Gegensatz zu den anderen beiden eingeschlossenen follikulären Karzinomen handelte es sich um ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium. Für kleine follikuläre Karzinome erscheint die Elastografie kein wirksames diagnostisches Werkzeug.

4.1.1.5 Knotenbeschaffenheit

In zahlreichen Studien werden Knoten < 10 mm im Studienprotokoll ausgeschlossen. Eine schlechtere Anwendbarkeit der Elastografie bei kleinen fokalen Läsionen wird bis dato jedoch nicht belegt.^{157,167,169,203,204} Wang et al. untersuchten in ihrer Studie ausschließlich Knoten mit einer Größe < 10 mm und berichten von Werten für Sensitivität und Spezifität von 90.63 % bzw. 89.47 %.²⁰³ Auch Hong et al. dokumentierten der Elastografie bei einer Knotengröße von 5 - 10 mm dieselbe Aussagekraft wie bei einer Größe > 10 mm.²⁰⁴ Wir schlossen keine Läsionen aufgrund ihrer Größe aus und untersuchten Knoten von min. 0.1 ml bis max. 36.7 ml Volumen. Allerdings finden sich in unserer Studie lediglich 2 Knoten, die einen Durchmesser < 10 mm aufweisen, so dass zu dieser Thematik keine Aussage getroffen werden kann.

Die meisten der vorliegenden Studien schließen zystische oder stark kalzifizierte Läsionen von der Elastografie aus, was auch in unseren Ausschlusskriterien berücksichtigt wurde.^{33,39,157,160,162,184} Nell et al. kritisierten in ihrer Meta-Analyse von 2015, dass zum aktuellen Zeitpunkt eine klare Aussage, ob solche Knoten ein- oder auszugliedern sind, nicht möglich ist.¹⁸⁶ Von einzelnen Studien werden Empfehlungen zum Ausschluss gegeben, ohne weitergehend auf die Gründe hierfür einzugehen.^{167,189,205} Eine befriedigende Untersuchung zu dieser Thematik liegt bis dato noch nicht vor. Die Leitlinie der EFSUMB weist auf mögliche

Messabweichungen durch intranoduläre Kalzifikationen oder Artefaktbildung durch zystische Anteile hin.¹¹⁷ Eine klare Empfehlung zum Ausschluss von kalzifizierten oder zystischen Läsionen oder zu einer Mindestgröße der untersuchten Knoten wird aber nicht gegeben. In unserer Arbeit wurde lediglich eine Läsion von der Studie entsprechend dem Studienprotokoll ausgeschlossen. Sie war im B-Bild komplett zystisch, es stellte sich kein adäquates Elastografie-Signal ein. Weitere Fälle, die keine elastografische Beurteilung aufgrund ihrer Beschaffenheit zuließen, traten in unserem Kollektiv nicht auf. Insgesamt handelt es sich wohl nur um Einzelfälle, in denen auf Grund der Knotenbeschaffenheit keine Elastografie möglich ist, so dass diese keine bedeutende Limitierung der Methode darstellen.

4.1.2 Perfusion als Malignitätskriterium

In unserer Studie wurde hinsichtlich der konventionellen Malignitätskriterien die Aussagekraft der Perfusion in der Farbdopplersonografie untersucht. Ein Perfusionstyp von III oder IV war signifikant mit Malignität assoziiert ($p = 0.024$). 57.1 % der Malignome wurden richtig zugeteilt, hierunter auch 2 der 3 eingeschlossenen follikulären Karzinome. Kein maligner Knoten zeigte einen Perfusionstyp von 0. Nach unseren Daten weist eine gesteigerte zentrale Perfusion einen hohen Stellenwert in der Differenzierung von Schilddrüsenknoten auf und wird zu Recht in den führenden Leitlinien als konventionelles Malignitätskriterium aufgeführt.^{3,4} Aktuelle Studien untermauern diese Aussage²⁰⁶⁻²⁰⁸, so dass die Farbdopplersonografie neben B-Bild-Sonografie und Elastografie bei jedem Schilddrüsenknoten zur Charakterisierung angewendet werden sollte.

4.2 Diagnostik bei entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen

Bis dato besteht eine unklare Datenlage, ob eine zugrundeliegende entzündliche Erkrankung der Schilddrüse, wie z. B. eine Autoimmunthyreoiditis Einfluss auf das Ergebnis der Elastografie nimmt. Verschiedenen Autoren, die eine Beeinträchtigung der Messungen nicht ausschließen wollen^{164,167} stehen Studien gegenüber, die eine Einflussnahme deutlich verneinen^{202,209,210}. Erstmalig untersuchten Şahin et al. 2014 in der aktuell größten Studie zu diesem Thema 290 fokale Läsionen mittels quantitativer und qualitativer Elastografie bei gleichzeitig bestehender Hashimoto-Thyreoiditis.²¹¹ Die quantitative Methode unter Messung der strain ratio Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten zeigte sich der qualitativen überlegen (AUC

0.80 vs. 0.75, $p < 0.001$). Als bester cut-off-Wert der strain ratio wurde 2.45 mit Sensitivität und Spezifität von 72.2 % bzw. 70 % ($p < 0.0001$) gesehen. Dieser lag niedriger im Vergleich zu anderen Studien, die Patienten ohne diffuse Schilddrüsenerkrankungen untersuchten, so dass bei zugrundeliegender Thyreoiditis möglicherweise eine Anpassung des cut-off-Wertes zu erfolgen hat. Wang et al.²¹² verglichen 2015 dagegen die Aussagekraft des Elastogramms mit der strain ratio Muskulatur-zu-Knoten. Bei optimalem cut-off von 5.03 war hier die quantitative Messung ebenfalls der qualitativen überlegen.

Diesen Ergebnissen folgend konzentrierte sich unsere Studie bezüglich der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen auf die Aussage der quantitativen Elastografie. Zum direkten Vergleich wurde der strain value des Schilddrüsenparenchyms bei vordiagnostizierter Thyreoiditis bestimmt und dem strain value von gesunden, euthyreoten Schilddrüsen gegenübergestellt. Die für beide Schilddrüsenlappen zunächst getrennt bewerteten strain value-Bestimmungen ergaben in der Gruppe der entzündlichen Erkrankungen sowie auch in der der Normalbefunde keinen messbaren Seitenunterschied. Die Mittelwerte des Gesamt strain value der 23 Fälle der entzündlichen Parenchymerkrankungen sowie der 18 Normalbefunde zeigten sich mit 0.32 ± 0.17 vs. 0.30 ± 0.07 nahezu identisch. Unter Berücksichtigung des vorliegenden Funktionszustandes zeichnet sich dagegen eine Tendenz zu niedrigeren strain value-Werten bei fehlender Euthyreose ab. Die euthyreotischen Thyreoiditiden weisen mit einem Gesamt strain value von 0.37 ± 0.18 einen höheren strain value als die hyper- oder hypothyreotischen mit 0.25 ± 0.13 bzw. 0.17 ± 0.09 auf. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine statistische Berechnung nicht sinnvoll. Der aufgewiesene Trend zu niedrigeren strain-Werten und damit härterem Gewebe bei zugrundeliegender Entzündung passt aber zu den Aussagen von Lyshchik et al., die anhand einer Studie an OP-Präparaten bis zu fünffach härteres Gewebe bei Autoimmunthyreoiditis nachwiesen.¹⁹⁹

Wendet man die Einteilung von Vorländer et al.¹⁸⁹ (siehe 4.1.1.4.1) mit den 3 Kategorien hart (< 0.15), intermediär (0.16 - 0.3), weich (> 0.31) auf die erhobenen Werte an, fallen in Kategorie 1 (hart) 4 (3 AIT, 1 Thyreoiditis de Quervain), in Kategorie 2 (intermediär) 6 (5 AIT, 1 immunogene Hyperthyreose) sowie in Kategorie 3 (weich) 13 Fälle (10 AIT, 3 immunogene Hyperthyreosen). Die 6 Fälle mit Hyper-, bzw. Hypothyreose werden mit jeweils 2 Fällen den 3 Kategorien zugewiesen. Eine klare Zuteilung nach Stoffwechsellage kann anhand dieser Klassifizierung somit nicht gesehen werden.

In der vorliegenden Studie wurden 6 Patienten (entsprechend 5 %) mit fokalen Schilddrüsenläsionen und gleichzeitig bestehender Thyreoiditis von der Studienteilnahme ausgeschlossen um eine Interaktion der Befunde zu verhindern. Weitergehende Untersuchungen sind erforderlich. Es ist zu klären, ob die Elastografie an sich, bzw. welches Elastografieverfahren bei zugrundeliegender Thyreoiditis zur Beurteilung von fokalen Läsionen sinnvoll ist und inwieweit Funktionszustand, Dauer und Schweregrad der Entzündung beachtet werden müssen.

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Als Hauptlimitierung unserer Studie muss das relativ kleine Patientenkollektiv an histo- oder zytologisch gesicherten fokalen Läsionen mit insgesamt lediglich 7 eingeschlossenen malignen Knoten genannt werden. 3 der 7 Malignome (43 %) waren follikuläre Karzinome, die sich in ähnlich konzipierten Studien anteilig deutlich seltener finden. Nach aktueller Studienlage ist die Diagnostik dieser Entität deutlich erschwert, so dass von einer negativen Beeinflussung der ermittelten diagnostischen Leistung in vorliegender Studie auszugehen ist. Entsprechend wurden 2 der 3 follikulären Karzinome falsch-negativ eingestuft. Unsicher bleibt, ob in Gruppe 3 ebenfalls maligne Befunde als falsch-negativ durch die sonografischen und klinischen Verlaufskontrollen eingeschlossen wurden. Die Knoten der Gruppe 3 wurden jedoch nicht in die weiteren Berechnungen eingeschlossen. Ferner erfolgte keine Untersuchung der Intra- oder Interobserver-Variabilität. Allerdings liegt zu diesem Thema bereits eine ausreichende Datenlage vor, die der Strain-Elastografie eine gute Interobserver-Übereinstimmung bei Berücksichtigung der beeinflussenden Faktoren bescheinigt. Die Untersuchungen wurden dementsprechend unter Berücksichtigung der Druckskala von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt.

In unserer Studie wurde keine Vorauswahl getroffen, was sich auch in der Malignitätsrate ausdrückt, die mit 9 % nah an der Realität in der deutschen Population liegt. Die vorliegende Studie spiegelt somit eher die klinische Alltagspraxis wider. Außerdem wurden an demselben Patientengut qualitative und quantitative Elastografie durchgeführt und in ihrer Aussagekraft verglichen. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen nur wenige Studien vor, die beide Verfahren an einem Kollektiv untersuchten. Hinsichtlich der quantitativen Elastografie wurde sowohl die strain ratio Schilddrüsenparenchym-zu-Knoten als auch Muskulatur-zu-Knoten untersucht.

Insbesondere in einem Jodmangelgebiet wie Deutschland mit hoher Prävalenz der Struma multinodosa könnte die MNSR als Alternativoption zur PNSR von Vorteil sein. Entsprechend der dargestellten Elastogramme wurde ein eigener Elastografie-Score erstellt. Hierdurch werden weitere Erfahrungswerte und Informationen zur Findung einer einheitlichen Klassifizierung beigesteuert. Des Weiteren erfolgten elastografische Untersuchungen an entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen mit Vergleich zu Normalbefunden, da zu dieser Thematik sowie insbesondere zur Aussagekraft des strain value bislang noch keine befriedigende Datenlage vorliegt.

5 Zusammenfassung

Bei Nachweis eines Schilddrüsenknotens ist es von immenser Wichtigkeit, als Arzt auf eine Diagnostik zurückgreifen zu können, die mit größtmöglicher Sicherheit ein Malignom herausfiltert, um eine zügige Therapieeinleitung zu ermöglichen. Bei benignen Knoten sollte dagegen allenfalls ein den Patienten nicht-belastendes Follow-up erfolgen. In einem Jodmangelgebiet wie Deutschland ist das Interesse an einer aussagekräftigen Schilddrüsendiagnostik besonders hoch, da einem Vorkommen an Schilddrüsenknoten von bis zu 45 % eine Karzinomprävalenz von 0.1 % gegenübersteht.^{8,10} Verschiedene Leitlinien^{3,4} und Konsensus-Stellungnahmen^{5,6} wurden erarbeitet, wobei als Hauptpfeiler und Goldstandard der Schilddrüsendiagnostik die konventionelle Sonografie und Feinnadelaspiration gelten. Mittels Ultraschall können fokale Veränderungen der Schilddrüse präzise festgestellt und beschrieben werden. Sie nimmt insbesondere in der präoperativen Diagnostik eine entscheidende Rolle ein.³⁻⁶ Nachteilig ist die geringe diagnostische Treffsicherheit in der Detektion maligner Läsionen.^{28,30} Bei Kombination mehrerer sonografischer Malignitätskriterien kommt es zu einer weiteren Reduzierung der ohnehin bereits niedrigen Sensitivität.^{6,34} Zur standardisierten sonografischen Beurteilung von Schilddrüsenläsionen wurde das sog. TI-RADS („Thyroid Imaging Reporting and Data System“) entwickelt.³² In Deutschland hat es sich bis dato nicht durchgesetzt, wobei vor allem die klinische Durchführbarkeit bei komplexem Aufbau und Einteilung kritisiert wird.⁴³ Die FNA weist neben dem Nachteil, dass es sich um ein invasives Verfahren handelt, zwei relevante Einschränkungen auf. Es besteht eine Rate von bis zu 19 % an technisch inadäquaten Ergebnissen, die eine Wiederholung des Eingriffes erforderlich machen.²⁶ Zudem ist bei Nachweis einer follikulären Läsion, die in 10 - 20 % der erfolgten

Feinnadelpunktionen diagnostiziert wird, zwangsläufig der operative Eingriff indiziert, da keine Differenzierung Adenom vs. Karzinom möglich ist.^{3,49} Retrospektiv ist dieser jedoch lediglich in ca. 30 % der Fälle erforderlich.^{3,66} Wenn alle bislang zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel eingesetzt werden, kann bei 60 - 70 % der nachgewiesenen Schilddrüsenknoten das Malignitätsrisiko auf < 1 % gesenkt werden.³ Im Umkehrschluss bedeutet dies einen Prozentsatz von 30 - 40 % mit Diagnose eines nicht verwertbaren Resultates, einer Neoplasie oder eines Malignoms, wobei die Karzinomrate lediglich bei 0.1 % liegt.⁹⁸

Die Strain-Elastografie wurde als neues bildgebendes Verfahren mit dem Ziel eingeführt, die bisherige Diagnostik bei fokalen Veränderungen zu optimieren. Durch die Bestimmung der Gewebeelastizität soll auf Genese und Dignität des untersuchten Gewebes geschlossen werden. An verschiedenen Organen wie Mamma oder Prostata besteht bereits eine breite Datenlage mit vielversprechenden Ergebnissen.^{133,134,152,153} In vorliegender Studie wurden Umsetzung und Stellenwert der Strain-Elastografie in der Diagnostik fokaler Schilddrüsenveränderungen unter alltagspraktischen Bedingungen geprüft. Es wurden die qualitative sowie quantitative Elastografie mit Bestimmung der strain ratio Schilddrüsenewebe-zu-Knoten (strain ratio a) und strain ratio Muskulatur-zu-Knoten (strain ratio b) an insgesamt 129 Schilddrüsenknoten untersucht und miteinander verglichen, wobei bei 77 Läsionen der histo- bzw. zytologische Befund als Referenz diente. Zusätzlich erfolgte der Vergleich der Aussagekraft der Strain-Elastografie mit dem intranodulären Perfusionsgrad. Zudem wurde in 23 Fällen entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen der strain value bestimmt und in Vergleich zu 18 Normalbefunden gesetzt.

Nach dem sich darstellenden Elastogramm entwickelten wir einen 5-stufigen Elastografie-Score, wobei Score 4 und 5 bei vorwiegend bzw. komplett harter Läsion als malignitätssuspekt definiert sind. Eine Unterscheidung nach Lokalisierung der härteren Anteile bei vorwiegend elastischem Knoten, entsprechend Score 2 und 3, brachte keinen diagnostischen Zugewinn, so dass auf Basis unserer Ergebnisse ein 4-stufiger Elastografie-Score ausreichend erscheint. Für die qualitative Elastografie zeigten sich Werte für Sensitivität und Spezifität von 57.1 % bzw. 77.1 %. Die im Vergleich zu anderen Studien niedrigeren diagnostischen Werte erklären sich a. e. durch das explizit unselektionierte Patientengut mit niedrigem Malignomanteil von 9 %. Damit befindet sich unsere Studie näher an der klinischen Realität als vorangegangene Studien mit Malignitätsraten von 21 - 34 %.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Die malignen Knoten weisen einen höheren

Elastografie-Score als die benignen Befunde auf, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0.070$). In Score 1 (komplett elastisch) wurde kein einziges Malignom eingeschlossen, so dass wir empfehlen, einen Elastografie-Score von 1 als Benignitätskriterium einzusetzen.

Als optimaler cut-off-Wert zur Differenzierung maligne vs. benigne zeigte sich für die strain ratio a 3.32 mit einer Sensitivität und Spezifität von 66.7 % bzw. 83.3 %. Der Wert ist konform zu den meisten bis dato vorliegenden Werten von 2.1 bis 4.225.^{176-179,182} In den bisherigen Studien zeichnet sich eine Überlegenheit der quantitativen gegenüber der qualitativen Elastografie ab, die sich auch in unserer Studie andeutet. Die strain ratio a war höher in der Gruppe der malignen Knoten und zeigte einen deutlichen Trend zur Signifikanz ($p = 0.069$). Aufgrund unzureichenden Schilddrüsenparenchyms war die Bestimmung der strain ratio a in 11 Fällen nicht möglich, die strain ratio b war dagegen in allen Kasus technisch durchführbar. Die strain ratio b erreichte mit einem cut-off von 0.10 Werte für Sensitivität und Spezifität von 71.4 % bzw. 67.1 %. Sie zeigte sich bei den malignen Knoten niedriger als bei den benignen, die Differenz war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0.246$). Zudem liegt die AUC niedriger als für die strain ratio a. Im Rahmen der Bestimmung der strain ratio b war auffällig, dass die Elastizitätswerte der Halsmuskulatur je nach ROI-Position stark schwanken können. Dies wurde bereits ebenfalls von Kagoya et al. bemängelt.¹⁷⁴ Es könnte eine potentielle Fehlerquelle in der Messung darstellen und die schlechtere Aussagekraft im Vergleich zur strain ratio a erklären.

Ein Perfusionstyp von III oder IV war in der Studie signifikant mit Malignität assoziiert ($p = 0.024$). 57 % der Malignome wurden korrekt mittels Farbdopplersonografie eingestuft, inklusive 2 der 3 eingeschlossenen follikulären Karzinome. Die intranoduläre Hypervaskularisation muss definitiv zu den konventionell-sonografischen Malignitätskriterien gezählt werden.

Da die aktuelle Datenlage eine Überlegenheit der quantitativen gegenüber der qualitativen Elastografie bei zugrundeliegender Thyreoiditis andeutet^{211,212}, erfolgte eine rein quantitative Bewertung der eingeschlossenen 23 Fälle mit entzündlicher Schilddrüsenerkrankung mittels Bestimmung des strain value. Der Vergleich zu 18 Normalbefunden ergab keinen eindeutigen Elastizitätsunterschied. Dagegen zeichnet sich bei Berücksichtigung der Stoffwechsellage eine klare Tendenz zu niedrigeren und somit härteren Elastizitätswerten im Falle einer Hyper- oder Hypothyreose bei Thyreoiditis ab, was im Einklang mit Vorgängerstudien zu dieser Thematik

steht^{199,213}. Eine entsprechende Anpassung der cut-off-Werte bei zugrundeliegender Thyreoiditis erscheint somit erforderlich.

Die Strain-Elastografie ist ein neues bildgebendes Verfahren, das gut in den klinischen Alltag integriert werden kann, risiko- und nebenwirkungsfrei ist und eine objektive Malignitätseinschätzung bei Schilddrüsenknoten basierend auf dem Prinzip der Palpation zum Ziel hat. In vorliegender Studie zeigt sich die quantitative Elastografie unter Anwendung der strain ratio Schilddrüsengewebe-zu-Knoten der qualitativen Elastografie sowie der quantitativen Elastografie mit Bestimmung der strain ratio Muskulatur-zu-Knoten überlegen. Jedoch ergibt keine der Methoden eine statistische Signifikanz. Hauptlimitierung der Studie ist der geringe Malignitätsanteil von 9 %, wobei sich zudem 3 der 7 eingeschlossenen Malignome als follikuläre Karzinome herausstellten. Es sind weitere Studien nötig, die ebenfalls die Aussagekraft der drei Verfahren an einem Patientenkollektiv untersuchen und vergleichen. Um den tatsächlichen diagnostischen Wert der Elastografie zu eruieren, sollte zudem in kommenden Studien der Fokus auf die Leistung der Elastografie unter klinischen Alltagsbedingungen gelegt werden, d. h. ohne Vorauswahl, Größenlimit der Knoten oder Ausschluss multinodulärer Befunde. Außerdem differieren die vorliegenden Studien zur Strain-Elastografie teils beachtlich bezüglich der jeweils gewählten elastografischen Methodik. Wie auch von anderen Autoren bereits gefordert^{29,163,165}, ist eine Vereinheitlichung und Standardisierung des Elastografie-Scores und der cut-off-Werte für beide Messmethoden der Strain-Elastografie dringend erforderlich, um einen möglichst optimalen Einsatz der Methode zukünftig zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

1. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2003 Aug;13(8):803-10.
2. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2007/ 2008*. 8th edition. Berlin: Robert Koch-Institut 2012.
3. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American Association of clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules -2016 update. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):622-39.
4. 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. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787-803.
6. 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. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):794-800.
7. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):354-61.

8. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*. 2004 Nov;14(11):926-32.
9. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):561-6.
10. Führer D, Schmid KW. Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom? *Der Internist*. 2010;51(5):611-19.
11. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Robert Koch Institut (2006) Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends.
12. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997 Mar;26(1):189-218.
13. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Mar;29(1):187-203.
14. Bessey LJ, Lai NB, Coorough NE, Chen H, Sippel RS. The incidence of thyroid cancer by fine needle aspiration varies by age and gender. *J Surg Res*. 2013 Oct;184(2):761-5.
15. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe.
16. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1764-71.
17. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7.
18. Reiners C, Geling M, Luster M, Farahati J, Mäder U. Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*. 2005;11(1):11-19.
19. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR. Cancer incidence in five continents. Vol I to IX: IARC CancerBase No 9. <http://ci5.iarc.fr>.
20. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*. 2013 Aug 27;347:f4706.

-
21. Cieszanowski A, Maj E, Kulisiewicz P, Grudzinski IP, Jakoniuk-Glodala K, Chlipala-Nitek I, Kaczynski B, Rowinski O. Non-contrast-enhanced whole-body magnetic resonance imaging in the general population: the incidence of abnormal findings in patients 50 years old and younger compared to older subjects. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e107840.
22. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY. Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: A study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):741-6.
23. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004 Dec;14(12):1056-60.
24. Radespiel-Tröger M, Batzler WU, Holleczeck B, Luttmann S, Pritzkeleit R, Stabenow R, Urbschat I, Zeissig SR, Meyer M und e.V., Im Namen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Inzidenzzunahme des papillären Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014 Jan;57(1):84-92.
25. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*. 2008 Feb;13(2):105-12.
26. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Vincenzo Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):1941-6.
27. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):102-32.
28. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH und Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation - Multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):762-70.
29. Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jun;200(6):1317-26.

-
30. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D, Agosti B, Rosei EA. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jul;155(1):27-31.
31. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, Yoo HS. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Mar;178(3):687-91.
32. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1748-51.
33. Mohey N, Hassan TA, Abdel-Baki S. Role of combined grey scale US and US tissue elastography in differentiating solid thyroid nodules. *Egypt J Radiol Nuclear Med*. 2013;44(3):505-512.
34. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, de Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan;138(1):41-6.
35. Vinayak S, Sande JA. Avoiding unnecessary fine-needle aspiration cytology by accurately predicting the benign nature of thyroid nodules using ultrasound. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2:23.
36. Stacul F, Bertolotto M, De Gobbis F, Calderan L, Cioffi V, Romano A, Zanconati F, Cova MA. US, colour-Doppler US and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Radiol Med*. 2007 Aug;112(5):751-62.
37. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1257-64.
38. Cavaliere A, Colella R, Puxeddu E, Gambelunghe G, Falorni A, Stracci F, d'Ajello M, Avenia N, De Feo P. A useful ultrasound score to select thyroid nodules requiring fine needle aspiration in an iodine-deficient area. *J Endocrinol Invest*. 2009 May;32(5):440-4.
39. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):1002-13.

-
40. Cheng PW, Chou HW, Wang CT, Lo WC, Liao LJ. Evaluation and development of a real-time predictive model for ultrasound investigation of malignant thyroid nodules. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May;271(5):1199-206.
41. Cantisani V, Maceroni P, D'Andrea V, Patrizi G, Di Segni M, De Vito C, Grazhdani H, Isidori AM, Giannetta E, Redler A, Frattaroli F, Giacomelli L, Di Rocco G, Catalano C, D'Ambrosio F. Strain ratio ultrasound elastography increases the accuracy of colour-Doppler ultrasound in the evaluation of Thy-3 nodules. A bi-centre university experience. *Eur Radiol*. 2016 May;26(5):1441-9.
42. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, Vinayak S, Xu JM, Dietrich CF. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Jan;43(1):4-26.
43. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10):e77927.
44. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892-9.
45. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013 Apr 15;168(5):649-55.
46. Sidoti M, Marino G, Resmini E, Augeri C, Cappi C, Cavallero D, Lagasio C, Ceppa P, Minuto F, Giusti M. The rational use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in diagnosing thyroid nodules. *Minerva Endocrinol*. 2006 Jun;31(2):159-72.
47. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med*. 1993 Sep;13(3):699-709.
48. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007 Oct 25;111(5):306-15.

-
49. Wu HH, Jones JN, Osman J. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: Ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol.* 2006 Feb;34(2):93-6.
 50. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT, Valleur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med.* 1994 Aug;97(2):152-7.
 51. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic, D, Menegaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G, Aurengo A. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):24-8.
 52. Wang C, Vickery AL Jr, Maloof F. Needle biopsy of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet.* 1976 Sep;143(3):365-8.
 53. Oertel YC, Zorsky PE. Fine needle aspiration as a means to cost-effective health care. *South Med J.* 1993 Mar;86(3):282-4.
 54. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med.* 1993 Feb 15;118(4):282-9.
 55. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994 Jan;69(1):44-9.
 56. Ko HM, Jhu IK, Yang SH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol.* 2003 Sep-Oct;47(5):727-32.
 57. Korun N, Aşci C, Yilmazlar T, Duman H, Zorluoglu A, Tuncel E, Erturk E, Yerci O. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *Int Surg.* 1997 Oct-Dec;82(4):417-9.
 58. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993 Feb 25;328(8):553-9.
 59. Donatini G, Masoni T. Is fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules a routine and safe procedure? A series of emergency cervicotomies following FNAC. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):873-6.

-
60. Roh JL. Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland. *Laryngoscope*. 2006 Jan;116(1):154-6.
 61. Hor T, Lahiri SW. Bilateral thyroid hematomas after fine-needle aspiration causing acute airway obstruction. *Thyroid*. 2008 May;18(5):567-9.
 62. Park MH, Yoon JH. Anterior neck hematoma causing airway compression following fine needle aspiration cytology of the thyroid nodule: a case report. *Acta Cytol*. 2009 Jan-Feb;53(1):86-8.
 63. Ríos A, Rodríguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, Canteras M, Parrilla P. Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Dec;61(6):732-7.
 64. Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *CMAJ*. 2002 Sep 3;167(5):491-5.
 65. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003 Mar-Apr;9(2):128-36.
 66. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2002 Jan;26(1):41-4.
 67. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*. 2006 Jan;16(1):55-60.
 68. Ahn D, Kim H, Sohn JH, Choi JH, Na KJ. Surgeon-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Head and Neck Mass Lesions: Sampling Adequacy and Diagnostic Accuracy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Apr;22(4):1360-5.
 69. Cairncross L, Panieri E. Pre-operative diagnosis of thyroid cancer: clinical, radiological and pathological correlation. *S Afr J Surg*. 2013 May 3;51(2):46-9.
 70. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol*. 1987 Sep-Oct;31(5):587-90.
 71. Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Annals of surgery*. 2007;246(5):714-20.

72. Werga P, Wallin G, Skoog L, Hamberger B. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. *World J Surg.* 2000 Aug;24(8):907-12.
73. Mikosch P, Wartner U, Kresnik E, Gallowitsch HJ, Heinisch M, Dinges HP, Lind P. Results of preoperative ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of solitary thyroid nodules as compared with the histology. A retrospective analysis of 538 patients. *Nuklearmedizin.* 2001 Oct;40(5):148-54.
74. Macias CA, Arumugam D, Arlow RL, Eng OS, Lu SE, Javidian P, Davidov T, Trooskin SZ. A risk model to determine surgical treatment in patients with thyroid nodules with indeterminate cytology. *Ann Surg Oncol.* 2015 May;22(5):1527-32.
75. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Saggiorato E, Nigri G, Crescenzi A, Romanelli F, Orlandi F, Valabrega S, Sadeghi R, Giovanella L. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014 May;46(1):52-9.
76. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest.* 2014 Jun;37(6):593-9.
77. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Rugge M, Troncone G, Palombini L, Chiapetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocco R und (ITCSG)., Italian Thyroid Cancer Study Group. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008 Jun;9(6):543-9.
78. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brillì L, Montanaro A, Pacini F. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1365-9.
79. Tonacchera M, Agretti P, Rago T, De Marco G, Nicolai F, Molinaro A, Scutari M, Candelieri A, Conforti D, Musmanno R, Di Coscio G, Basolo F, Iaconi P, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. Genetic markers to discriminate benign and malignant thyroid nodules with

undetermined cytology in an area of borderline iodine deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2012 Sep;35(8):754-9.

80. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Hamilton CR Jr, Zeiger MA, Zini M und Nodules., AACE/AME Task Force on Thyroid. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.

81. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM und Taskforce., American Thyroid Association Guidelines. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006 Feb;16(2):109-42.

82. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):493-505.

83. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P und Nodules., AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010 May-Jun;16 Suppl 1:1-43.

84. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-214.

85. BR., Haugen. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017 Feb 1;123(3):372-381.

86. Paschke R, Schmid KW, Gärtner R, Mann K, Dralle H, Reiners C. Epidemiologie, Pathophysiologie, leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Med Klin (Munich).* 2010;105(2):80-7.

-
87. Schicha H, Hellmich M, Lehmacher W, Eschner W, Schmidt M, Kobe C, Schober O, Dietlein M. Should all patients with thyroid nodules \geq 1 cm undergo fine-needle aspiration biopsy? *Nuklearmedizin*. 2009;48(3):79-83.
88. Dietrich CF, Bojunga J. Die Bedeutung der Sonografie bei der Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen. *Z Gastroenterol*. 2015;53(3):208-25.
89. Ting S, Bockisch A, Führer D, Tötsch M, Schmid KW. Feinnadelbiopsie (FNB) der Schilddrüse. *Der Nuklearmediziner*. 2012;35(01):22-9.
90. Wienhold R, Scholz M, Adler JR, Günster C, Paschke R. The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Dec 6;110(49):827-34.
91. Dietlein M, Wegscheider K, Vaupel R, Schmidt M, Schicha H. Survey of management of solitary thyroid nodules in Germany. *Nuklearmedizin*. 2008;47(3):87-96.
92. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Mar;50(3):357-63.
93. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Mühlhig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1310-22.
94. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6.
95. Scott-Combes D, Kinsman R. The British Association of Endocrine Surgeons second national audit report 2007. Dendrite clinical systems. Oxfordshire, United Kingdom: Dendrite Clinical Systems Ltd 2007.
96. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Sep;393(5):667-73.
97. JJ., Cronan. Thyroid nodules: is it time to turn off the US machines? *Radiology*. 2008 Jun;247(3):602-4.

-
98. Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5213-5.
99. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991 Apr;13(2):111-34.
100. Rybinski B, Franco-Barraza J, Cukierman E. The wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad. *Physiol Genomics.* 2014 Apr 1;46(7):223-44.
101. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013 Apr;34(2):169-84.
102. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May;41(5):1126-47.
103. Ueno E, Itoh A. Diagnosis of breast cancer by elasticity images. *Eizo Joho Medical.* 2004;36(12):2-6.
104. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast diseases: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology.* 2006 May;239(2):341-50.
105. Zhi H, Xiao XY, Yang HY, Wen YL, Ou B, Luo BM, Liang BL. Semi-quantitating stiffness of breast solid lesions in ultrasonic elastography. *Acad Radiol.* 2008 Nov;15(11):1347-53.
106. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):960-74.
107. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013 Sep;33(8):1138-47.

108. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013 Nov;23(11):3040-53.
109. Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Dumbrava M, Becheanu G, Herlea V, Gheorghe C, Lupescu I, Popescu I. Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009 Dec;18(4):439-46.
110. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int.* 2008 Nov;28(9):1264-71.
111. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özercan IH, Oğur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med.* 2012 Jul;31(7):1061-7.
112. Inoue Y, Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Makuuchi M, Kokudo N. Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: "visual palpation" for non-palpable tumors. *Surgery.* 2010 Nov;148(5):1000-11.
113. Sandulescu L, Padureanu V, Dumitrescu C, Braia N, Streba CT, Gheonea DI, Cazacu S, Ciurea T, Rogoveanu I, Saftoiu A. A pilot study of real time elastography in the differentiation of focal liver lesions. *Curr Health Sci J.* 2012 Jan;38(1):32-5.
114. Ying L, Lin X, Xie ZL, Tang FY, Hu YP, Shi KQ. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012 Dec;22(12):2798-805.
115. Park H, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Kim SU. Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 14;19(2):219-26.
116. Kim JE, Lee JY, Bae KS, Han JK, Choi BI. Acoustic radiation force impulse elastography for focal hepatic tumors: usefulness for differentiating hemangiomas from malignant tumors. *Korean J Radiol.* 2013;14(5):743-53.
117. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klausner AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med.* 2013 Jun;34(3):238-53.

-
118. Frey H. Realtime-Elastographie. Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität. *Radiologe*. 2003 Oct;43(10):850-5.
119. Erkamp RQ, Wiggins P, Skovoroda AR, Emelianov SY, O'Donnell M. Measuring the elastic modulus of small tissue samples. *Ultrason Imaging*. 1998 Jan;20(1):17-28.
120. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging*. 1998 Oct;20(4):260-74.
121. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):79-86.
122. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU, Winzer KJ, Weber S, Kristiansen G, Ebert B, Kümmel S. Real-time Elastography - an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Sep;28(3):335-40.
123. Giuseppetti GM, Martegani A, Di Ciocco B, Baldassarre S. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. *Radiol Med*. 2005 Jul-Aug;110(1-2):69-76.
124. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection prostatic cancer. *Clin Radiol*. 2002 Nov;57(11):1014-20.
125. Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M, Oikawa T, Sekido N, Hinotsu S, Kawai K, Shimazui T, Shiina T. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate: a preliminary report. *Int J Urol*. 2006 Dec;13(12):1514-8.
126. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, Aigner F, Lorenz A, Pedross F, Frauscher F. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):42-6.
127. Junker D, Schäfer G, Aigner F, Schullian P, Pallwein-Prettner L, Bektic J, Horninger W, Halpern EJ, Frauscher F. Potentials and limitations of real-time elastography for prostate cancer detection: a whole-mount step section analysis. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:193213.
128. Ferrari FS, Scorzelli A, Megliola A, Drudi FM, Trovarelli S, Ponchietti R. Real-time elastography in the diagnosis of prostate tumor. *J Ultrasound*. 2009 Mar;12(1):22-31.

-
129. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006 Apr;38(4):344-8.
130. Janssen J, Schlorer E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jun;65(7):971-8.
131. Săftoiu A, Vilmann P, Hassan H, Gorunescu F. Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Ultraschall Med*. 2006 Dec;27(6):535-42.
132. Săftoiu A, Vilmann P, Ciurea T, Popescu GL, Iordache A, Hassan H, Gorunescu F, Iordache S. Dynamic analysis of EUS used for the differentiation of benign and malignant lymph nodes. *Gastrointest Endosc*. 2007 Aug;66(2):291-300.
133. Zhi H, Ou B, Xiao XY, Peng YL, Wang Y, Liu LS, Xiao Y, Liu SJ, Wu CJ, Jiang YX, Parajuly SS, Xu P, Hao Y, Li J, Luo BM. Ultrasound elastography of breast lesions in chinese women: a multicenter study in China. *Clin Breast Cancer*. 2013 Oct;13(5):392-400.
134. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. *J Ultrasound Med*. 2012 Feb;31(2):281-7.
135. Raza S, Goldkamp AL, Chikarmane SA, Birdwell RL. US of breast masses categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: pictorial review of factors influencing clinical management. *Radiographics*. 2010 Sep;30(5):1199-213.
136. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidt W, Degenhardt F. Multicenter Study of Ultrasound Real-Time Tissue Elastography in 779 Cases for the Assessment of Breast Lesions: Improved Diagnostic Performance by Combining the BI-RADS®-US Classification System with Sonoelastography. *Ultraschall Med*. 2010 Oct;31(5):484-91.
137. Hatzung G, Grunwald S, Zygmunt M, Geaid AA, Behrndt BO, Isermann R, Kohlmann T, Ohlinger R. Sonoelastography in the diagnosis of malignant and benign breast lesions: initial clinical experiences. *Ultraschall Med*. 2010 Dec;31(6):596-603.

-
138. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Folini C, Bergonzi S. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol.* 2008 Nov;18(11):2381-9.
139. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim SJ. Sonographic elastography combined with conventional sonography: how much is it helpful for diagnostic performance? *J Ultrasound Med.* 2009 Apr;28(4):413-20.
140. Cho N, Jang M, Lyou CY, Park JS, Choi HY, Moon WK. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US - influence on radiologist accuracy. *Radiology.* 2012 Jan;262(1):80-90.
141. Zhi H, Xiao XY, Ou B, Zhong WJ, Zhao ZZ, Zhao XB, Yang HY, Luo BM. Could ultrasonic elastography help the diagnosis of small (≤ 2 cm) breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3216-21.
142. Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, Mundhenke C, Osterholz S, Order BM, Hofheinz N, Hedderich J, Heller M, Jonat W, Schreer I. Breast ultrasound elastography - results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011 Mar;77(3):450-6.
143. Fischer T, Peisker U, Fiedor S, Slowinski T, Wedemeyer P, Diekmann F, Grigoryev M, Thomas A. Significant differentiation of focal breast lesions: raw data-based calculation of strain ratio. *Ultraschall Med.* 2012 Aug;33(4):372-9.
144. Hao SY, Jiang QC, Zhong WJ, Zhao XB, Yao JY, Li LJ, Luo BM, Ou B, Zhi H. Ultrasound Elastography Combined With BI-RADS-US Classification System: Is It Helpful for the Diagnostic Performance of Conventional Ultrasonography? *Clin Breast Cancer.* 2016 Jun;16(3):e33-41.
145. ACR BI-RADSTM Atlas. 5.ed. <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>.
146. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46.

-
147. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003 Mar-Apr;16(2):95-101.
148. Seitz M, Scher B, Scherr M, Tilki D, Schlenker B, Gratzke C, Schipf A, Stanislaus P, Müller-Lisse U, Reich O, Stief C. Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 2007 Oct;46(10):W1435-46.
149. Xu G, Feng L, Yao M, Wu J, Guo L, Yao X, Zhao L, Xu H, Wu R. A new 5-grading score in the diagnosis of prostate cancer with real-time elastography. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jun 15;7(7):4128-35.
150. Yan Z, Jie T, Yan-Mi L, Xiang F, Liu-Quan C, En-Hui H, Qiu-Yang L. Role of transrectal real-time tissue elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2011 Apr;33(2):175-9.
151. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, Isbarn H, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 Dec;54(6):1354-62.
152. Eggert T, Palisaar RJ, Roghmann F, Braun K, Löppenber B, Sommerer F, Noldus J, von Bodman C. Stellenwert der Real-Time Elastografie zur Steuerung der systematischen Prostatabiopsie bei Männern mit unauffälligem digital-rektalen Tastbefund. *Aktuelle Urol.* 2013 Jan;44(1):40-4.
153. Aigner F, Pallwein L, Junker D, Schäfer G, Mikuz G, Pedross F, Mitterberger MJ, Jaschke W, Halpern EJ, Frauscher F. Value of real-time elastography targeted biopsy for prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 1.25 ng/ml or greater and 4.00 ng/ml or less. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):913-7.
154. Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E614-20.
155. Zhang B, Ma X, Zhan W, Zhu F, Li M, Huang J, Li Y, Xue L, Liu L, Wei Y. Real-time elastography in the diagnosis of patients suspected of having prostate cancer: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Jul;40(7):1400-7.

-
156. Kapoor A, Kapoor A, Mahajan G, Sidhu BS. Real-time elastography in the detection of prostate cancer in patients with raised PSA level. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Sep;37(9):1374-81.
157. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2917-22.
158. Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, Zoppo A. US-Elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid.* 2008 May;18(5):523-31.
159. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med.* 2009 Apr;30(2):175-9.
160. 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. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010 Oct;118(9):602-9.
161. Shuzhen C. Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):1806-11.
162. Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, Ramunni MJ, Garino F, Magliona G, Motta M, Torchio B, Garberoglio R, Limone P. High diagnostic accuracy and interobserver reliability of real-time elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Jul;38(7):1154-62.
163. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid.* 2010 Oct;20(10):1145-50.
164. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid.* 2013 Jun;23(6):734-40.
165. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2014 Mar;33(3):495-502.

166. Rago T, Scutari M, Santini F, Loiacono V, Piaggi P, Di Coscio G, Basolo F, Berti P, Pinchera A, Vitti P. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5274-80.
167. Hong Y, Liu X, Li Z, Zhang X, Chen M, Luo Z. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Ultrasound Med.* 2009 Jul;28(7):861-7.
168. Cappelli C, Ilenia Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Cimino E, Casella C, Formenti A, Castellano M. Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings. *J Ultrasound Med.* 2012 Nov;31(11):1777-82.
169. Stoian D, Cornianuz M, Dobrescu A, Lazăr F. Nodular thyroid cancer. Diagnostic value of real time elastography. *Chirurgia (Bucur).* 2012 Jan-Feb;107(1):39-46.
170. Merino S, Arrazola J, Cárdenas A, Mendoza M, De Miguel P, Fernández C, Ganado T. Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec;32(11):2142-8.
171. Garino F, Deandrea M, Motta M, Mormile A, Ragazzoni F, Palestini N, Freddi M, Gasparri G, Sgotto E, Pacchioni D, Limone PP. Diagnostic performance of elastography in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine.* 2015 May;49(1):175-83.
172. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):202-11.
173. Ding J, Cheng H, Ning C, Huang J, Zhang Y. Quantitative measurement for thyroid cancer characterization based on elastography. *J Ultrasound Med.* 2011 Sep;30(9):1259-66.
174. Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Aug;143(2):230-4.
175. Cakir B, Aydin C, Korukluoğlu B, Ozdemir D, Sisman IC, Tüzün D, Oguz A, Güler G, Güney G, Kuşdemir A, Sanisoglu SY, Ersoy R. Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine.* 2011 Feb;39(1):89-98.

-
176. Xing P, Wu L, Zhang C, Li S, Liu C, Wu C. Differentiation of benign from malignant thyroid lesions: calculation of the strain ratio on thyroid sonoelastography. *J Ultrasound Med.* 2011 May;30(5):663-9.
177. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol.* 2012 Feb;81(2):286-91.
178. Ünlütürk U, Erdoğan MF, Demir Ö, Güllü S, Başkal N. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid.* 2012 Oct;22(10):1031-8.
179. Wang H, Brylka D, Sun LN, Lin YQ, Sui GQ, Gao J. Comparison of strain ratio with elastography score system in differentiating malignant from benign thyroid nodules. *Clin Imaging.* 2013 Jan-Feb;37(1):50-5.
180. Cakir B, Ersoy R, Cuhaci FN, Aydın C, Polat B, Kılıc M, Yazgan A. Elastosonographic strain index in thyroid nodules with atypia of undetermined significance. *J Endocrinol Invest.* 2014 Feb;37(2):127-33.
181. Çiledag N, Arda K, Arıbas BK, Aktas E, Köse SK. The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W244-9.
182. Friedrich-Rust M, Vorlaender C, Dietrich CF, Kratzer W, Blank W, Schuler A, Broja N, Cui XW, Herrmann E, Bojunga J. Evaluation of Strain Elastography for Differentiation of Thyroid Nodules: Results of a Prospective DEGUM Multicenter Study. *Ultraschall Med.* 2016 Jun;37(3):262-70.
183. Koh J, Moon HJ, Park JS, Kim SJ, Kim HY, Kim EK, Kwak JY. Variability in Interpretation of Ultrasound Elastography and Gray-Scale Ultrasound in Assessing Thyroid Nodules. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Jan;42(1):51-9.
184. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, Nasrollah N, Amendola S, Morgante SN, Deiana MG, Valabrega S, Toscano V, Papini E. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4524-30.

-
185. Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Apr;202(4):W379-89.
186. Nell S, Kist JW, Debray TP, de Keizer B, van Oostenbrugge TJ, Borel Rinkes IH, Valk GD, Vriens MR. Qualitative elastography can replace thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with soft thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2015 Apr;84(4):652-61.
187. Stoian D, Timar B, Derban M, Pantea S, Varcus F, Craina M, Craciunescu M. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): the impact of Quantitative Strain Elastography for better stratification of cancer risks. *Med Ultrason.* 2015 Sep;17(3):327-32.
188. Aydin R, Elmali M, Polat AV, Danaci M, Akpolat I. Comparison of muscle-to-nodule and parenchyma-to-nodule strain ratios in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: which one should we use? *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):e131-6.
189. Vorländer C, Wolff J, Saalabian S, Lienenlücke RH, Wahl RA. Real-time ultrasound elastography - a noninvasive diagnostic procedure for evaluating dominant thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):865-71.
190. Calvete AC, Rodriguez JM, de Dios Berna-Mestre J, Rios A, Abellan-Rivero D, Reus M. Interobserver agreement for thyroid elastography: Value of the quality factor. *J Ultrasound Med.* 2013 Mar;32(3):495-504.
191. Kim JK, Baek JH, Lee JH, Kim JL, Ha EJ, Kim TY, Bae Kim W, Shong YK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: a reliable study? *Ultrasound Med Biol.* 2012 Sep;38(9):1508-13.
192. Park SH, Kim SJ, Kim EK, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Nov;193(5):W416-23.
193. Bae U, Dighe M, Dubinsky T, Minoshima S, Shamdasani V, Kim Y. Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation: preliminary study. *J Ultrasound Med.* 2007 Jun;26(6):797-805.

-
194. Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):662-9.
195. Lim DJ, Luo S, Kim MH, Ko SH, Kim Y. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Apr;198(4):896-901.
196. Yerli H, Yilmaz T, Oztop I. Clinical importance of diastolic sonoelastographic scoring in the management of thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34(3):E27-30.
197. Choi WJ, Park JS, Koo HR, Kim SY, Chung MS, Tae K. Ultrasound elastography using carotid artery pulsation in the differential diagnosis of sonographically indeterminate thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Feb;204(2):396-401.
198. Kim MH, Luo S, Ko SH, Bae JS, Lim J, Lim DJ, Kim Y. Thyroid nodule parameters influencing performance of ultrasound elastography using intrinsic compression. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Sep;41(9):2333-9.
199. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Brill AB, Saga T, Togashi K. Elastic moduli of thyroid tissues under compression. *Ultrason Imaging*. 2005 Apr;27(2):101-10.
200. Mansor M, Okasha H, Esmat S, Hashem AM, Attia KA, El-din Hussein H. Role of ultrasound elastography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Endocr Res*. 2012;37(2):67-77.
201. Lippolis PV, Tognini S, Materazzi G, Polini A, Mancini R, Ambrosini CE, Dardano A, Basolo F, Seccia M, Miccoli P, Monzani F. Is elastography actually useful in the presurgical selection of thyroid nodules with indeterminate cytology? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1826-30.
202. Cantisani V, Ulisse S, Guaitoli E, De Vito C, Caruso R, Mocini R, D'Andrea V, Ascoli V, Antonaci A, Catalano C, Nardi F, Redler A, Ricci P, De Antoni E, Sorrenti S. Q-elastography in the presurgical diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *PLoS One*. 2012;7(11):e50725.
203. Wang Y, Dan HJ, Dan HY, Li T, Hu B. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res*. 2010 Mar-Apr;38(2):466-72.

-
204. Hong YR, Wu YL, Luo ZY, Wu NB, Liu XM. Impact of nodular size on the predictive values of gray-scale, color-Doppler ultrasound, and sonoelastography for assessment of thyroid nodules. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):707-16.
205. Bhatia KS, Rasalkar DP, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen HY, Ahuja AT. Cystic change in thyroid nodules: a confounding factor for real-time qualitative thyroid ultrasound elastography. *Clin Radiol*. 2011 Sep;66(9):799-807.
206. V., Majstorov. Ultrasonographic Findings in Patients with Benign and Malignant Thyroid Nodules who underwent Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015 Dec 15;3(4):689-93.
207. Xu SY, Zhan WW, Wang WH. Evaluation of Thyroid Nodules by a Scoring and Categorizing Method Based on Sonographic Features. *J Ultrasound Med*. 2015 Dec;34(12):2179-85.
208. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015 May;25(5):538-50.
209. Gietka-Czernel M, Kochman M, Bujalska K, Stachlewska-Nasfeter E, Zgliczyński W. Real-time ultrasound elastography - a new tool for diagnosing thyroid nodules. *Endokrynol Pol*. 2010 Nov-Dec;61(6):652-7.
210. Magri F, Chytiris S, Capelli V, Alessi S, Nalon E, Rotondi M, Cassibba S, Calliada F, Chiovato L. Shear wave elastography in the diagnosis of thyroid nodules: feasibility in the case of coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan;76(1):137-41.
211. Şahin M, Çakal E, Özbek M, Güngünes A, Arslan MS, Akkaymak ET, Uçan B, Ünsal İÖ, Bozkurt NÇ, Delibaşı T. Elastography in the differential diagnosis of thyroid nodules in Hashimoto thyroiditis. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):97.
212. Wang J, Li P, Sun L, Sun Y, Fang S, Liu X. Diagnostic value of strain ratio measurement in differential diagnosis of thyroid nodules coexisted with Hashimoto thyroiditis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4):6420-6426.

-
213. Sporea I, Vlad M, Bota S, Sirli RL, Popescu A, Danila M, Sendroiu M, Zosin I. Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI). *Ultraschall Med.* 2011 Jun;32(3):281-5.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Tsukuba Elasticity-Score nach Ueno und Itoh	10
Abb. 2 Grundlagenmechanismus der Strain-Elastografie nach Frey	12
Abb. 3 Schematische Darstellung des Verhaltens unter Kompression je nach Härtegrad der Läsion	13
Abb. 4 Einteilung der Fälle in die Patientengruppen	18
Abb. 5 Typische Elastografiebilder.....	20
Abb. 6 Elastografie-Score	21
Abb. 7 Bestimmung der strain ratio a bei histologisch gesicherter Struma nodosa.....	23
Abb. 8 Vergleich der ROC-Kurven von strain ratio a, strain ratio b, Elastogramm-Score	29
Abb. 9 Elastogramm-Score von Rago, Asteria	33

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Konventionell-sonografische Malignitätskriterien nach AACE/ACE/AME und ATA..	3
Tab. 2 Perfusion der Schilddrüsenknoten in der Farbdopplersonografie.....	20
Tab. 3 Auflistung der Patientencharakteristika der Gruppen 1 - 3.....	25
Tab. 4 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach Perfusion unter Angabe des histo-/zytologischen Befundes.....	26
Tab. 5 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach Elastografie-Score	27
Tab. 6 Perfusions- und Elastografie-Kriterien der benignen und malignen Knoten entsprechend ihres histo-/zytologischen Befundes.....	28
Tab. 7 Einteilung der Gruppen 1 und 2 nach strain value.....	28
Tab. 8 AUC-Analyse der verschiedenen Parameter.....	29
Tab. 9 Strain value R, L und Gesamt nach zugrundeliegender Ätiologie der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen.....	30
Tab. 10 Strain value R, L und Gesamt nach zugrundeliegender Stoffwechsellage der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen.....	31

9 Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACI	Arteria carotis interna
AIT	Autoimmunthyreoiditis
AME	Associazione Medici Endocrinologi
AP/TR-Ratio	anterior-posterior zu transversaler Durchschnittsquotient
ARFI	acoustic radiation force impulse
ATA	American Thyroid Association
AUC	Area-under-the-curve
B-Bild	brightness modulation-Bild
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CI	confidence interval
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
ETA	European Thyroid Association
EUS	endoskopischer Ultraschall
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
dt.	deutsch
FDS	Farbdopplersonografie
FNA	Feinnadelaspiration
IGEL-Leistung	individuelle Gesundheitsleistung
ITN	indeterminate thyroid nodule
kPa	KiloPascal
KUS	konventioneller Ultraschall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MHz	Megahertz
MNSR	muscle-to-nodule-strain ratio
MW	Mittelwert
NPV	negative predictive value
PNSR	parenchyma-to-nodule-strain ratio
PPV	positive predictive value
PSA	prostataspezifisches Antigen

ROC	Receiver-operating-characteristic
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
SE	Strain-Elastografie
SIAPEC	Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica
SR	strain ratio
SWE	shear-wave-elastography
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
US	Ultraschall
3D	dreidimensional

10 Curriculum vitae

11 Danksagung

Herrn PD Dr. med. V. Gülberg danke ich herzlich für die Ermöglichung, in der gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik zu promovieren sowie für die Durchsicht meiner Arbeit.

Frau Dr. med. M. Götzberger hat mich bei der Entstehung dieser Arbeit auf perfekte Art und Weise betreut. Ich bedanke mich sehr für ihr großes Engagement, ihre Geduld und ihre stets wertvollen Korrekturen. Sie stand mir als Ansprechpartnerin jederzeit zur Seite und bot mir auch eine freundschaftliche Begleitung, für die ich sehr dankbar bin. Außerdem hieß sie mich im Team der Sonografie willkommen und so konnte ich auch sonografische Fähigkeiten erlernen, die mir in meiner weiteren Berufslaufbahn sehr weiter halfen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Gärtner, den ich in der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik begleiten durfte und der mir so bei der Rekrutierung der Patienten half. Ich möchte mich sehr für wertvolle Ratschläge und die herzliche Zeit bedanken.

Danke auch meinem Ehemann für andauernde Motivation und Unterstützung.