

**Die Radiofrequenzablation als neue Behandlungsform
symptomatischer Schilddrüsenknoten und -zysten
- eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Katja Kaiblinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig

unter der Anleitung von

Univ.Prof. Dr. Harald Dobnig

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Dezember 2016

Katja Kaiblinger eh

Danksagungen

Mein erster und größter Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ. Prof. Dr. Harald Dobnig, der mich von Beginn bis Ende der Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt hat. Ich danke ihm für sein Mentoring, seine Geduld und die unzähligen Ratschläge, ohne welche die Verfassung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren will ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche während des gesamten Studiums mein Fels in der Brandung und meine größten Supporter waren. Danke für euer Verständnis und das offene Ohr in jeder Situation.

Schlussendlich will ich mich noch bei meinen Freunden bedanken, insbesondere Stefanie Leitner und Dr. Dilyara Nigmatullina, welche durch ständige Fragen nach dem Fortschritt meiner Diplomarbeit einen nicht unermesslichen Teil zur Fertigstellung der Arbeit beitrugen. Außerdem gilt den beiden ein besonderer Dank für die unzähligen Gespräche und Ermutigungen während der letzten 6 Jahre.

Zusammenfassung

Bei der Radiofrequenzablation handelt es sich um ein etabliertes minimal-invasives Verfahren, welches seit Jahren in der Behandlung von malignen Tumoren, insbesondere jene der Leber, benutzt wird.

Seit einiger Zeit wird diese Technik auch zur Ablation von Schilddrüsenknoten und -zysten verwendet. Erste Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse in Hinblick auf Effizienz und Sicherheit der RFA.

Die vorliegende Arbeit soll Informationen über die Technik der Ablation, aber auch die ersten österreichischen klinischen Resultate und Zahlen zu den Komplikationen bieten.

Abstract

Hintergrund

Schilddrüsenknoten und -zysten sind ein häufig diagnostiziertes klinisches Problem. Während bislang die chirurgische Therapie eine der wenigen Möglichkeiten in der therapeutischen Intervention symptomatischer Schilddrüsenknoten darstellt, gibt es inzwischen einige minimal-invasive Verfahren, die sich vor allem durch eine Minimierung der Nebenwirkungen der Behandlung auszeichnen.

Fragestellung

In dieser Studie wurden die Effektivität der Radiofrequenzablation (RFA), sowie das Auftreten möglicher Komplikationen oder Nebenwirkungen analysiert. Eine Volumenreduktion nach RFA von >50% wird entsprechend internationaler Übereinkunft als erfolgreiche Ablation gewertet und war daher Hauptzielparameter bei euthyreoten PatientInnen. Nebenzielparameter waren der Cosmetic Score, der Symptomatic Score, sowie die Komplikationsrate. In einer deutlich kleineren Subgruppe wurden die Ergebnisse von PatientInnen mit heißen Knotenbildungen separat betrachtet und hier war vor allem das Ausmaß der Normalisierung der spontanen Schilddrüsenfunktion der primäre Effektivitätsparameter.

Die Durchführung der vorliegenden Studie (EK-Nummer 29-084 ex 16/17) wurde von der Ethikkommission Graz am 02.11.2016 genehmigt und orientierte sich am eingereichten Studienprotokoll.

PatientInnen und Methoden

Die Studienkohorte bestand aus 158 PatientInnen, die insgesamt 205 Schilddrüsenknoten aufwiesen und 53 ± 13 Jahre alt waren. Der Beginn der Behandlungen lag im April 2014. Alle wurden mit einer einmaligen RFA unter Lokalanästhesie im Schilddrüsen Endokrinologie Osteoporose Institut Dobnig behandelt. 75% der PatientInnen waren Frauen und in 87% die PatientInnen Selbstzuweiser. In 75%, 21% und 4% wurden in der Sitzung ein, zwei oder drei Knoten ablatiert, in 14% war der Eingriff bilateral. Heiße Knoten waren bei 21

PatientInnen vorhanden. Eine Operationsempfehlung eines auswärtigen Zentrums lag bei 76% der PatientInnen in schriftlicher Form vor.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission Graz genehmigt und erfolgte dem eingereichten Studienprotokoll entsprechend.

Resultate

Zwei Drittel der behandelten Knoten waren solider oder überwiegend solider, ein Drittel zystischer oder überwiegend zystischer Natur. Der durchschnittliche maximale Knotendurchmesser lag bei 3.5 ± 3.4 cm und das gemittelte Volumen bei 15.8 ± 20 ml.

Die durchschnittliche Volumenreduktion aller Schilddrüsenknoten lag nach 3 Monaten bei 65% und nach 12 Monaten bei 78%, wobei 81.5% bereits nach 3 Monaten und 93.7% nach 12 Monaten eine Volumenreduktion von >50% aufwiesen.

Die Ergebnisse basierend auf Graduierungen der palpablen oder optisch sichtbaren Halsveränderungen kamen in einer relevanten Verbesserung des „Cosmetic Scores“ zum Ausdruck. Der „Symptomatic Score“ (Skala 1 bis 10), der Knoten-assoziierte subjektive Beschwerden der PatientInnen quantifiziert, lag vor der RFA bei 33.6% der PatientInnen bei >3. Drei Monate nach der RFA gaben bei gleichem cut-off für subjektive Befindlichkeitsstörung nur noch 1% der PatientInnen Beschwerden an.

Die RFA verlief in 85.2% der Fälle komplikationslos, in 11.8% waren die Komplikationen bzw. Nebenwirkungen minimal und reversibel, in 2.4% signifikant und reversibel und bei 0.6% signifikant und irreversibel.

Die Schilddrüsenfunktion blieb nach RFA in allen Fällen erhalten. In der euthyreoten Patientengruppe zeigte sich ein minimaler, signifikanter Anstieg des TSH Wertes innerhalb des Normalwertbereiches und bei den hyperthyreoten PatientInnen mit heißen Knoten eine Normalisierung der Spontanfunktion in 86% der Fälle.

Zusammenfassung

Schilddrüsenknoten und -zysten sind eine sehr häufige endokrine Erkrankung, deren bislang fast einzige Therapieform die operative Intervention war, welche sich zwar durch Effizienz auszeichnet, jedoch durch ihre Invasivität auch

zahlreiche Nebenwirkungen und Komplikationen nach sich ziehen kann. Die Radiofrequenzablation ist im Gegensatz dazu ein minimal-invasives Verfahren welches seit Jahren in der Behandlung von malignen Tumoren, insbesondere jene der Leber, benutzt wird. Ihre Einführung in die Schilddrüsenknotentherapie bietet Patienten eine Alternative zur Operation, welche ambulant und ohne Narkose und bei gleichzeitiger Erhaltung der Schilddrüsenfunktion erfolgen kann.

Die vorliegende Studie ist die erste österreichische Studie zur Radiofrequenzablation bei Schilddrüsenknoten und -zysten und eine der größten Studien international zu diesem Thema. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Datenanalyse von prospektiv definierten Daten, deren Hauptzielgröße die durchschnittliche Volumenreduktion der Schilddrüsenknoten durch RFA war. Da diese mit 93,7% nach 12 Monaten über dem 50% cut-off lag ist die Effizienz der RFA belegt. Auch Nebenzielparameter wie der Cosmetic Score und der Symptomatic Score zeigten signifikante Verbesserungen während der Nachsorge. Nebenwirkungen wurden ebenfalls in der Studie erfasst, wobei das subcutane Hämatom mit einem Prozentsatz von 5,6% am häufigsten vorkam, jedoch immer nach 1-2 Wochen verschwand.

Dies erlaubt die Conclusio, dass bei suspekten oder malignen Knoten zwar nach wie vor kein Weg an der Operation vorbeiführt, aber Knoten benigner Dignität problemlos mit einem Alternativverfahren wie der RFA behandelt werden können ohne die Komplikationen einer Thyreoidektomie in Kauf zu nehmen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die RFA eine effektive und sichere Alternative zur chirurgischen Intervention bei benignen Schilddrüsenknoten und -zysten darstellt.

Abstract

Background

Thyroid nodules and cysts are a commonly encountered clinical problem. While surgery has previously been the mainstay in the treatment of symptomatic thyroid nodules, there are now ultrasound-guided invasive procedures available that are characterized by a low complication rate.

Research question

In this study efficiency, complications and possible side effects of radiofrequency ablation (RFA) were analysed. A reduction of nodule volume by >50% was considered a successful ablation consistent with international guidelines and was therefore the primary end point of this study for the 3 as well as the 12 months time-point. Other parameters considered were the "cosmetic score", the "symptomatic score" as well as the rate of complications. In a smaller group of patients with autonomous thyroid nodules the results were separately analysed and the rate of normalisation of thyroid function was the primary endpoint here. The current study (EK-number: 29-084 ex 16/17) was approved by the ethical review committee in Graz on November 2nd, 2016 and followed the previously filed study protocol.

Patients and Methods

The cohort of 158 patients presented with a total of 205 thyroid nodules and an average age of 53±13 years. The study period started in April 2014. All of the patients were treated with a single RFA session under local anaesthesia in the Schilddrüsen Endokrinologie Osteoporose Institut Dobnig. 75% of the patients were women and 87% of all patients came without a letter of referral. In 75%, 21% and 4% one, two or three thyroid nodules were ablated in one session. 14% of all procedures were done bilaterally. 21 patients had autonomous nodules. 76% of all patients had already been recommended for surgery.

Results

Two thirds of all treated nodules were solid or mainly solid, one third was cystic or mainly cystic. The average nodule diameter was 3.5 ± 3.4 cm and the average volume 15.8 ± 20 ml. The mean volume reduction of all thyroid nodules was 65% after 3 months and 78% after 12 months. 81.5% of the patients reached the 50% volume reduction cut-off at 3 months and 93.7% did so at 12 months. The results based on palpable or visual changes were evaluated by a cosmetic score and confirmed a significant improvement over time. The symptomatic score (scale 1 to 10) that describes nodule-associated symptoms was above "3" for 33.6% of the patients before RFA-treatment. Three months following treatment only 1% of the patients complained of significant symptoms using this same threshold. RFA was well tolerated in 85.2%, associated with minimal and reversible side effects in 11.8%, significant and reversible side effects in 2.4% and significant and irreversible side effects in 0.6%. Thyroid function was maintained in all cases. In euthyroid patients a minimal, significant rise of TSH remained within the normal range, whereas hyperthyroid patients with autonomous nodules showed a normalisation of thyroid function in 86%.

Conclusion

Thyroid nodules and cysts are a common clinical entity. Previously the only treatment option consisted in surgical intervention. Thyroid surgery is efficient but can in some cases cause serious side-effects or complications. Many patients have to take life-long thyroid medication afterwards.

RFA on the other side is a new minimally invasive method which has been used for the treatment of cancer, especially liver cancer, for years. Its implementation in the therapy of thyroid nodules offers patients an alternative to surgery which can be performed without general anaesthesia. At the same time thyroid function remains preserved.

The present study is the first Austrian study on the effects of RFA on thyroid nodules and cysts and internationally one of the largest on this topic. Because the average volume reduction of 50% and more was reached by 93.7% of the patients after 12 months the efficacy of this method seems documented. Other parameters such as the "cosmetic score" and the "symptomatic score" also demonstrated a similar significant improvement over time.

The following study allows the conclusion that nodules of benign dignity can be treated effectively and safely with an alternative method such as RFA.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Zusammenfassung	3
Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	10
Glossar und Abkürzungen.....	11
Abbildungsverzeichnis.....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Einleitung.....	14
1.1 <i>Anatomie der Schilddrüse</i>	15
1.1.1 Makroskopie.....	15
1.1.2 Blutversorgung	16
1.1.3 Histologie.....	17
1.2 <i>Physiologie der Schilddrüse</i>	17
1.3 <i>Epidemiologie und Ätiologie von Schilddrüsenknoten</i>	18
1.4 <i>Symptome und Komplikationen von Schilddrüsenknoten</i>	19
1.5 <i>Diagnostik</i>	20
1.5.1 Palpation.....	20
1.5.2 Sonographie	20
1.5.3 Labor	23
1.5.4 Szintigraphie	23
1.5.5 Feinnadelpunktion	24
1.6 <i>Therapie</i>	24
1.6.1 Operation.....	24
1.6.2 Levothyroxin.....	28
1.6.3 Alkoholablation.....	29
1.6.4 Laserablation	31
1.6.5 Radiofrequenzablation	34
2 Material und Methoden	54
3 Ergebnisse – Resultate	59
4 Diskussion	74
5 Literaturverzeichnis	79

Glossar und Abkürzungen

RFA	Radiofrequenzablation
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
V	Vena
Vv.	Venae
N.	Nervus
Nn.	Nervi
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyreidea stimulating hormone
TRH	Thyreidea releasing hormone
FPN	Feinnadelpunktion
FNA	Fine needle aspiration
CCA	Arteria carotis communis
IJV	Vena jugularis interna
ATA	American Thyroid Association
LT4	Levothyroxin
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AME	American College of Endocrinology
ETA	European Thyroid Association
LAT	Laserablationstherapie
¹³¹ I	Iod ¹³¹
V	Volumen
CT	Computertomographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage des N. laryngeus.....	16
Abbildung 2: Anatomische Variationen des N. vagus.....	21
Abbildung 3: Lageveränderung des N. vagus durch Schilddrüsenknoten.....	22
Abbildung 4: Operationstechniken.....	25
Abbildung 5: Häufigkeit von Rezidivoperationen und Komplikationen.....	27
Abbildung 6: Angeregte Ionen und Entstehung von Reibungshitze.....	34
Abbildung 7: Position bei RFA.....	35
Abbildung 8: Die drei Möglichkeiten der Elektrodeneinführung.....	37
Abbildung 9: Transisthmisches Zugangsschema und die „moving shot“ Technik.....	38
Abbildung 10: Sequenzielle Ultraschallbilder der „moving shot technique“.....	39
Abbildung 11: Unterbehandlung des Knotenrandes.....	40
Abbildung 12: Stimmbandlähmung nach RFA links.....	44
Abbildung 13: Subkapsuläres Hämatom.....	44
Abbildung 14: Abszessbildung und Knotenruptur nach RFA.....	45
Abbildung 15: Geschlechtsverteilung in unserer Kohorte von 158 PatientInnen.....	55
Abbildung 16: Altersverteilung in unserer Kohorte von 158 PatientInnen.....	56
Abbildung 17: Aufteilung der Abklärung von 170 dominanten Knoten mittels FNP bzw. FNCC.....	56
Abbildung 18: Knotenstruktur in Abhängigkeit der zystischen Komponente.....	59
Abbildung 19: Periinterventionelle Beschwerden.....	60
Abbildung 20: Knotenvolumen in ml in Abhängigkeit der Ausgangsknotengröße.....	62
Abbildung 21: Veränderung des Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit der Ausgangsgröße.....	63
Abbildung 22: Veränderung d. Knotenvolumens (ml) in Abhängigkeit der zystischen Komponente.....	65
Abbildung 23: Veränderung d. Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit der zystische Komponente.....	65
Abbildung 24: Veränderung d. Knotenvolumens (ml) bei autonomen vs. nicht-autonomen Knoten.....	67
Abbildung 25: Veränderung d. Knotenvolumens (ml) bei autonomen vs. nicht-autonomen Knoten.....	68
Abbildung 26: Cosmetic Score vor RFA.....	69
Abbildung 27: Cosmetic Score nach RFA.....	70
Abbildung 28: Symptomatic Score vor RFA.....	71
Abbildung 29: Symptomatic Score nach RFA.....	71

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Komplikationen und Nebenwirkungen der RFA.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 2: Therapieresultate nach RFA⁴¹</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 3: Operation versus RFA</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 4: Veränderung d. Knotenvolumens (ml) in Abhängigkeit der Ausgangsgröße</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 5: Veränderung d. Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit von der Ausgangsgröße.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 6: Veränderung d. Knotenvolumens in Abhängigkeit des zystischen Knotenanteils in ml... </i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 7: Veränderung d. Knotenvolumens in Abhängigkeit des zystischen Knotenanteils in Prozent.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 8: Veränderung d. Knotenvolumens autonomer vs. nicht-autonomer Knoten in ml</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 9: Veränderung d. Knotenvolumens autonomer vs. nicht-autonomer Knoten in %</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 10: Cosmetic Score im Verlauf nach 3 und 12 Monaten</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 11: Art und Häufigkeit der Komplikationen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 12: TSH und freie Schilddrüsenhormone.....</i>	<i>73</i>

1 Einleitung

Schilddrüsenknoten und -zysten sind mit einer altersabhängigen Prävalenz von bis zu 20% bis 76% im Erwachsenenalter ein häufiges endokrinologisches Problem. Obwohl die meisten dieser Läsionen gutartig und asymptomatisch sind, gibt es auch jene die durch Kompression umliegender Strukturen, Autonomie oder kosmetischer Symptome eine Intervention indizieren. Große Knoten manifestieren sich durch Dysphagie, Dyspnoe oder Dysphonie aufgrund lokaler Verdrängung anatomischer Strukturen im Halsbereich. In extremen Fällen können Schilddrüsenläsionen auch zu Atemwegsobstruktionen führen, die eine Notfalloperation notwendig machen.

Auch wenn im Fall einer akuten Atemwegsverengung kein Weg an der chirurgischen Intervention vorbeiführt, steigt das Interesse an minimal-invasiven Verfahren zur elektiven Behandlung von Schilddrüsenknoten und -zysten. Viele PatientInnen sind durch ihre Komorbiditäten für eine Narkose ungeeignet oder haben zumindest ein erhöhtes Operationsrisiko. Obwohl Schilddrüsenoperationen sehr effektiv sind und, wenn von erfahrenen Chirurgen durchgeführt, auch ein geringes Risiko aufweisen, treten in 2-10% aller Fälle Komplikationen auf.

Besonders die Hypothyreose ist ein oft unvermeidbarer Effekt nach totaler oder subtotaler Thyreoidektomie und die, mit diesem Krankheitsbild einhergehende lebenslange Substitution von L-Thyroxin, lässt PatientInnen nach Alternativen zum chirurgischen Verfahren suchen. Diese inkludieren neben medikamentöser Therapie, die Alkohol-, Laser- oder Radiofrequenzablation. Thermale Ablationsformen durch Laser oder Radiofrequenz zeigen sich hocheffektiv bei der Nekroseinduktion von Schilddrüsenknoten. Die Radiofrequenzablation ist ein Verfahren, das zur Behandlung verschiedener maligner Neoplasien benutzt wird. Initial wurde diese Technik vor allem bei Lebertumoren angewendet und hat sich inzwischen in der Schilddrüsenknotentherapie etabliert.

Im Zuge dieser Arbeit soll die Radiofrequenzablation in der Schilddrüsenknotentherapie besprochen und ihre Berechtigung als Alternative zur Schilddrüsenoperation evaluiert werden.

1.1 Anatomie der Schilddrüse

1.1.1 Makroskopie

Die Schilddrüse, *Glandula thyreoidea*, ist die größte rein endokrine Drüse des Menschen und besteht aus zwei birnenförmigen Lappen, dem Lobus dexter und dem Lobus sinister, die durch den Isthmus miteinander verbunden sind. Vom Isthmus geht in etwa 30% ein schmaler Fortsatz ab, der Lobus pyramidalis. Dieser zieht nach kranial in Richtung Zungenbein, selten sogar bis zum Zungengrund. Das Organ zeigt eine ausgeprägte Variabilität von Gewicht und Volumen und wiegt beim Erwachsenen zwischen 18 und 60g. Durch die sehr unterschiedliche Größe wird das topographische Lageverhältnis beeinflusst. Im Normalfall befindet sich die Schilddrüse ventral der Trachea auf Höhe der 2. bis 3. Knorpelspange und umfasst diese hufeisenförmig, wobei der Isthmus ventral und die beiden Lobus lateral der Luftröhre zu liegen kommen. Die Schilddrüse ist durch die Capsula fibrosa mit dem Kehlkopf und der Luftröhre verwachsen, welche durch perivaskuläres Bindegewebe verstärkt wird. Mit der Umgebung verbindet sie nur lockeres Verschiebegewebe. Diese Konstellation erklärt, dass die Schilddrüse innerhalb von Faszienräumen den Schluckbewegungen leicht folgen kann. Dorsolateral befinden sich die Seitenlappen in enger Beziehung zum Gefäßnervenstrang des Halses. Insbesondere die A. carotis communis und die V. jugularis interna liegen zusammen mit dem Nervus vagus direkt an der Capsula fibrosa an.

Auch die Nervi laryngei recurrentes sind anatomisch eng mit der Schilddrüse vergesellschaftet. Sie befinden sich dorsomedial der Lobus zwischen Trachea und Ösophagus. Diese anatomische Enge sensibler Strukturen wird auch als "danger triangle" bezeichnet und muss bei jeglicher invasiven Therapie im Halsbereich beachtet werden, um Schäden der Nerven und Gefäße zu vermeiden.

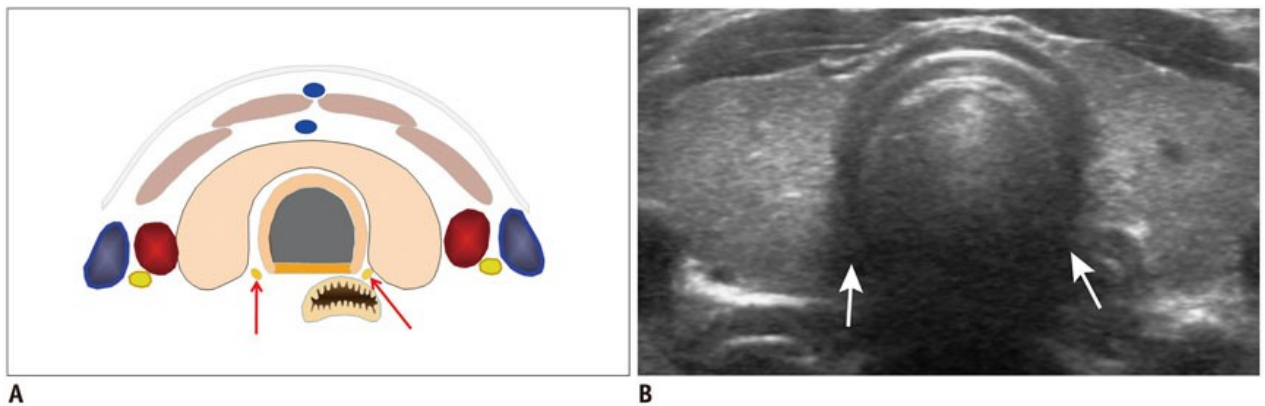


Abbildung 1: Lage des N. laryngeus

A. Schematische Darstellung zeigt die Lokalisation des N. laryngeus (Pfeile). **B.** Obwohl der N. laryngeus mittels Ultraschall nicht direkt visualisiert werden kann, kann man ihn in der tracheoösophagealen Furche erwarten.¹

Dorsal der Schilddrüsenlappen liegen linsengroße Körperchen, die Nebenschilddrüsen, Glandulae paraThyreoideae. Meist finden sich zwei obere und zwei untere, die mit den beiden Blättern der Capsula fibrosa verbunden sind.

1.1.2 Blutversorgung

Die arterielle Versorgung der Schilddrüse erfolgt über 4 Arterien.

Die Aa. thyreoideae superiores, die aus der A. carotis externa entspringen versorgen den kranialen und vorwiegend ventralen Anteil der Schilddrüse. Die Aa. thyreoideae inferiores aus dem Truncus thyrocervicalis, in seltenen Fällen auch aus der A. subclavia, steigen initial bis zum 6. Halswirbel an und biegen dort nach medial hinter die A. carotis communis und vor die A. vertebralis um dann letztendlich an den unteren Pol der Seitenlappen zu ziehen und sich an der Dorsalfläche zu verzweigen.

Der venöse Abfluss wird durch ein Netz von Venen gewährleistet die in mehrere größere Stämme münden, welche allerdings sehr variabel sind. Kranial ist die V. thyreoidea superior als Begleitung zu den Aa. thyreoideae superiores für den Abstrom in die V. jugularis interna verantwortlich. Die Vv. thyreoideae mediae verlaufen meist ohne arterielle Begleitung, kreuzen die A. carotis communis und fließen ebenfalls in die V. jugularis interna. Im unteren Abschnitt ist die meist unpaare V. thyreoidea inferior das Verbindungsstück zur V. brachiocephalica sinistra.

1.1.3 Histologie

Im Gegensatz zu den meisten endokrinen Organen bildet die Schilddrüse ihre Hormone nicht nach Bedarf, sondern speichert diese in sogenannten "Follikeln" welche den menschlichen Organismus etwa 3 Monate versorgen könnten. Die Capsula fibrosa strahlt mit ihren Bindegewebssepten in die Schilddrüse ein und unterteilt ihr Parenchym in Läppchen (Lobuli). Diese enthalten die zuvor schon erwähnten mit Kolloid gefüllten Follikel. Die Wand der Follikel wird von Schilddrüsenepithelzellen gebildet, welche je nach Funktionszustand flach sind (inaktives Stadium) oder aber kubisch bis hochprismatisch erscheinen (aktives Stadium).

"C-Zellen" sind parafollikuläre Zellen, die ein helles Zytoplasma aufweisen und das Hormon Calcitonin enthalten.

1.2 Physiologie der Schilddrüse

Als größte rein endokrine Drüse des Menschen bildet die Schilddrüse mehrere Hormone mit unterschiedlicher Funktion. Das hauptsächlich produzierte Tetrajodthyronin (Thyroxin, T₄) enthält 4 Jodatome pro Molekül. Das in geringerer Menge gebildete Trijodthyronin (T₃) enthält nur 3. Bei beiden handelt es sich um jodhaltige, modifizierte Aminosäuren des Proteins "Thyreoglobulin", welches in den Follikeln der Glandula thyreoidea gespeichert wird. Jod wird über einen Natrium-Jodid-Symporter in die Schilddrüsen aufgenommen und an Tyrosin angelagert. Um die Schilddrüsenhormone zu sezernieren, nehmen die Thyreozyten das Thyreoglobulin wieder auf und geben T₃ und T₄ in das Blut ab. Dort werden sowohl T₃ als auch T₄ zu 99% an Transportproteine gebunden und an ihren Zielort gebracht, wo T₄ in das wirksamere T₃ übergeführt wird, welches schließlich an Rezeptorproteine im Zellkern bindet.

Die Ausschüttung von T₃ und T₄ wird durch das Thyreoidea Releasing Hormone (TRH) des Hypothalamus kontrolliert, welches wiederum die Freisetzung des Thyreoidea Stimulating Hormone (TSH) in der Hypophyse stimuliert. TSH ist nicht nur für die Freisetzung sondern auch für die Induktion der Schilddrüsenhormonbildung essenziell.

T₃ und T₄ wiederum hemmen im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus

die Freisetzung von TRH und TSH im Hypothalamus und der Hypophyse. Schilddrüsenhormone steigern die Lipolyse, senken somit den Cholesterinspiegel und beschleunigen den Grundumsatz. Sie sind essenziell für Wachstum und Reifung der Organe und steigern die zentralnervöse Erregbarkeit. Am Herzen werden vermehrt β -adrenerge Rezeptoren exprimiert, was zur Steigerung der Inotropie, Chronotropie und Bathmotropie durch Erhöhung der Sensibilität gegenüber Katecholaminen führt. Somit wird eine Erhöhung des Blutdrucks, des Schlagvolumens und der Herzfrequenz induziert.

1.3 Epidemiologie und Ätiologie von Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind ein weit verbreitetes klinisches Problem und ihre Inzidenz steigt mit der Verbreitung des Schilddrüsenultraschalls. Viele Studien zeigen, dass in 4-8% der Bevölkerung palpable Knoten vorliegen und nicht-palpable in bis zu 67%.² Schilddrüsenknoten sind besonders weit verbreitet bei älteren PatientInnen, Frauen, PatientInnen mit Jodmangel und PatientInnen die zervikal bestrahlt wurden.²

Auch wenn die Diagnose eines Schilddrüsenknotens beängstigend sein kann, sind über 90% aller Schilddrüsenknoten klinisch insignifikante, benigne Läsionen.³

Aktuelle Guidelines empfehlen eine invasive Diagnostik, wenn ein signifikantes Wachstum eines Schilddrüsenknotens oder eine suspekte Morphologie vorliegt. Als "signifikantes" Wachstum wird eine Volumenzunahme von 20% oder mehr verbunden mit einer Mindestzunahme um 2mm in mindestens 2

Knotendurchmessern bezeichnet. Durante et al.³ zeigte in seiner Studie, dass die Mehrheit der Schilddrüsenknoten jedoch keine signifikanten Wachstumstendenzen aufweisen. Diese Multicenterstudie dokumentierte in einer 5-jährigen follow-up-Phase bei 69% der 992 PatientInnen keine Größenveränderung der Knoten, während bei 18.5% sogar eine spontane Schrumpfung eines oder mehrerer Knoten eintrat. Ein signifikantes Wachstum von Knoten trat bei 15.4% der PatientInnen auf. Die Wahrscheinlichkeit zur Wachstumstendenz steigt laut dieser Studie bei multinodulären Schilddrüsen, einem Knotendurchmesser von >7.5mm, jungen PatientInnen und bei Übergewicht.

Obwohl Schilddrüsenknoten sehr häufig sind, sind maligne Entartungen der Schilddrüse vergleichsweise selten. In den USA wird bei 5-7% aller Personen ein Schilddrüsenknoten klinisch diagnostiziert und bei 30-50% der Erwachsenen ein

oder mehrere Schilddrüsenknoten im Ultraschall erfasst.

Somit sind hochgerechnet bei etwa 10^7 bis 10^8 Personen in der erwachsenen Population der Vereinigten Staaten Schilddrüsenknoten mittels Palpation oder Ultraschalluntersuchung detektierbar. Im Gegensatz dazu gibt es etwa 30.000 Neuerkrankungen von Schilddrüsenmalignomen pro Jahr in den USA. Aus diesem Grund ist ein Algorithmus zur Dignitätsdiagnostik von Schilddrüsenknoten notwendig um PatientInnen beider Gruppen adäquat zu therapieren.

1.4 Symptome und Komplikationen von Schilddrüsenknoten

Obwohl die Mehrheit der Knoten benigne sind und sich klinisch nicht manifestieren, können einige auch durch lokale Kompression oder thyreotoxische Symptome zu Problemen führen. Die Prävalenz der Kompression und kosmetischen Symptome bei PatientInnen mit benignen Knoten liegt bei 17 bis 69%.⁴

Symptome die auftreten können sind Nackenschmerzen, Dysphagie, Fremdkörpergefühl, Unwohlsein, ein Räsperzwang oder eine heißere Stimme. Diese sollten von PatientInnen anhand einer visuellen Analogskala (Grad 0-10) erhoben werden.⁵

Des Weiteren stellen kosmetische Störungen ein Problem dar, welche vom Arzt in 4 Stufen eingeteilt werden können.⁵

Stufe 0: nicht palpabler Knoten

Stufe 1: palpabler Knoten

Stufe 2: Knoten sichtbar während des Schluckaktes oder bei Reklination des Kopfes

Stufe 3: Knoten bereits mit freiem Auge sichtbar

Außerdem können sich benigne Knoten durch autonome Funktion klinisch manifestieren und zu einer Thyreotoxikose führen.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Palpation

Wenn aufgrund der Anamnese der Verdacht auf Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung besteht wird als erster diagnostischer Schritt die Halsregion auf sichtbare Struma, Zeichen wie Halsvenenstauung etc. inspiziert und dann das Organ palpiert. Dies wird vom Untersucher am besten von hinten durchgeführt. Wichtig ist dabei, dass die gesunde Schilddrüse nicht tastbar ist. Nur vergrößerte Organe können auf Größe, Verschieblichkeit und Oberflächenbeschaffenheit untersucht werden. Durch Schluckbewegungen können auch etwaig retrosternal liegende Anteile der Schilddrüse tast- und/oder sichtbar gemacht werden. Außerdem sollte der Hals auf Lymphknotenvergrößerungen untersucht werden.

1.5.2 Sonographie

Bei Schilddrüsenerkrankungen ist die Sonographie obligater Bestandteil der Diagnostik und erste Wahl der bildgebenden Verfahren. Sie ermöglicht primär eine Volumenbestimmung, welche getrennt für jeden Lappen erfolgt. Die maximale Größe der Schilddrüse sollte bei Frauen bei 19 ml liegen, bei Männern darf sie bis zu 21 ml betragen.

Das Echomuster der gesunden Schilddrüse ist homogen und lässt sich durch ihr echoreiches Parenchym gut von Nachbarstrukturen abgrenzen. Die Gewebetextur wird durch die Ausbildung der Follikel, die Perfusion, den Kolloidgehalt sowie die Bindegewebsanteile im Organ geprägt. Echofreie Areale mit guter Abgrenzung und dorsaler Schallverstärkung sind meist eindeutig als Zysten identifizierbar und müssen als solche bei Beschwerdefreiheit und morphologischer Unauffälligkeit auch nicht punktiert werden. Weitere typische Befunde der Schilddrüse sind echoreichere Knoten. Diese sind meist ungefährlich und zeigen gelegentlich Verkalkungen. Echoärmere Areale hingegen sind karzinomverdächtig und müssen mittels Szintigraphie abgeklärt werden, vor allem wenn eine unregelmäßige Begrenzung, verstärkte Perfusion oder Mikroverkalkungen vorliegen. Von den neuen bildgebenden Verfahren ist die hochauflösende Sonographie die sensitivste Diagnostik für die Detektion von Schilddrüsenknoten. Es ist notwendig nach einem positiven Palpationsbefund den Knoten mithilfe von Ultraschall zu bestätigen. Außerdem kann die Sonographie die Größe und Charakteristik von nicht-

palpablen Schilddrüsenknoten evaluieren und ist unverzichtbarer Bestandteil der ultraschallgezielten FNA.²

Auch bei der Nachsorge bzw. Kontrolle von bereits diagnostizierten Schilddrüsenknoten ist die Sonographie ein unverzichtbarer Bestandteil. Leitlinien empfehlen die sonographische Überwachung von Schilddrüsenknoten je nach Größe und Morphologie alle 6-18 Monate.

Des Weiteren ist es möglich kritische anatomische Umgebungsstrukturen vor einer invasiven Maßnahme zu detektieren und diese vor iatrogener Schädigung zu schützen.⁵

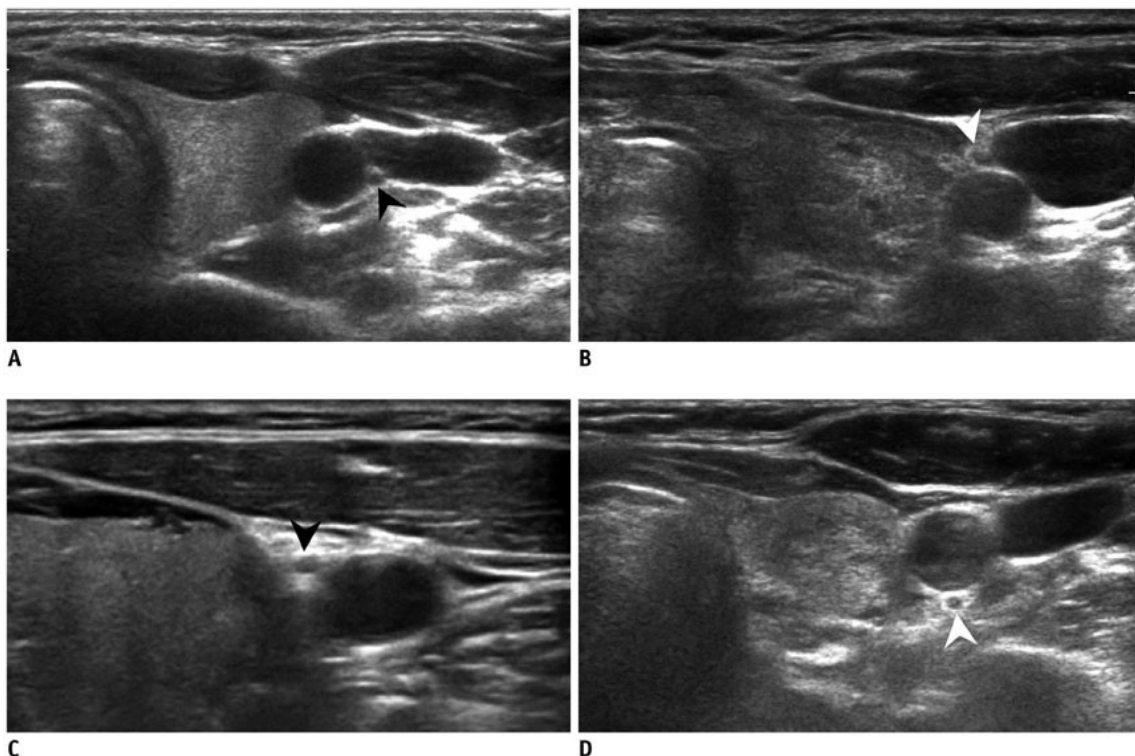


Abbildung 2: Anatomische Variationen des N. vagus

(A) Der N. vagus (Pfeil) ist normalerweise posterolateral der A. carotis lokalisiert, kann aber auch anterior (B), medial (C), und posterior (D) davon liegen. Diese Variationen positionieren ihn näher an die Schilddrüse.¹

Der zervikale Anteil des N. vagus ist innerhalb der Vagina carotica lokalisiert, meist zwischen der A. carotis communis und der V. jugularis interna. Allerdings kann ein großer Schilddrüsenknoten die Lokalisation des Nerven verändern. Aus diesem Grund muss die Lokalisation des N. vagus vor der RFA festgehalten werden.⁵

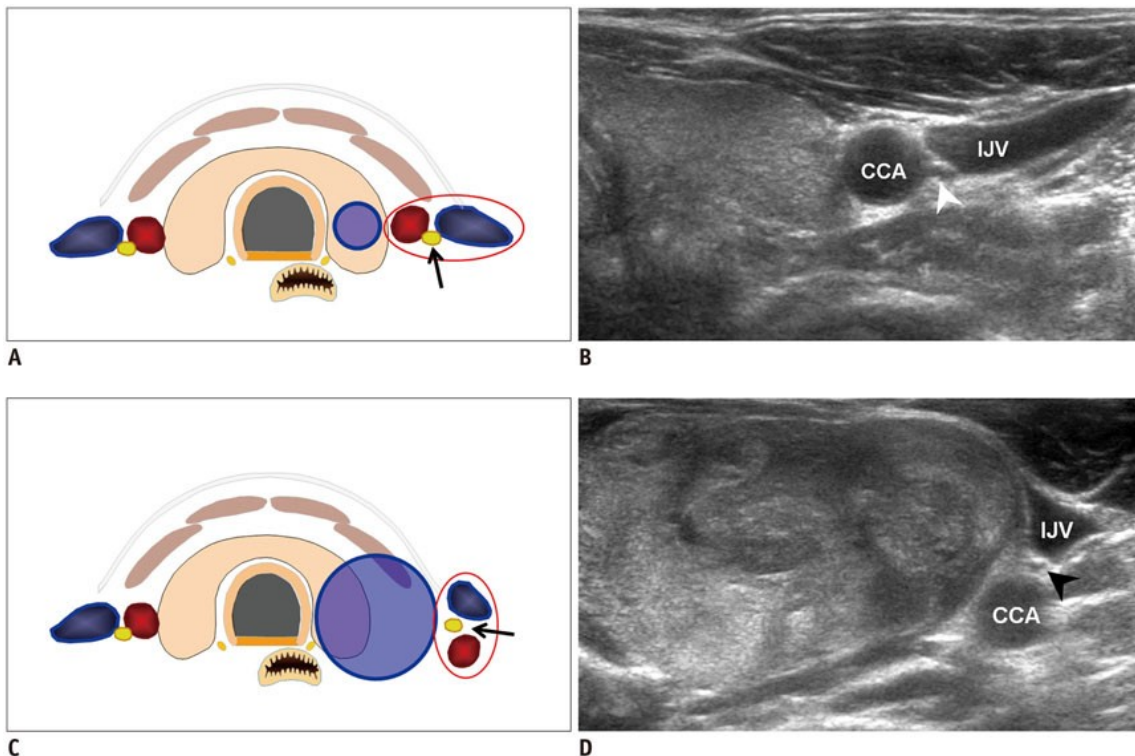


Abbildung 3: Lageveränderung des N. vagus durch Schilddrüsenknoten

A, B. In der normalen Schilddrüse sind die A. carotis communis (CCA), der N. vagus (gelber Kreis, Pfeil), und die V. jugularis interna (IJV) horizontal angeordnet. **C, D.** Bei PatientInnen deren Schilddrüsenknoten über die Lappen hinausreichen ändert sich die Position dieser anatomischen Strukturen in die Vertikale und der N. Vagus (gelber Kreis, Pfeil) liegt dementsprechend anterior der A. carotis communis (CCA).¹

Obwohl die Sonographie ein Hauptstandbein in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten ist, gibt es keine klare, einheitliche Meinung bezüglich ultraschallbasierter Diagnostik und Nachsorge.²

Mithilfe der Sonographie werden Schilddrüsenläsionen in 3 Kategorien eingeteilt: suspekt maligne Knoten, Knoten unklarer Dignität und wahrscheinlich benigne Knoten. Jeder Knoten der einen Malignitätshinweis gibt, gilt als suspekt maligne. Malignitätskriterien sind "höher als breite" Knotenformen (Sensitivität 40%, Spezifität 91%), eine unregelmäßige Begrenzung (Sensitivität 48%, Spezifität 92%), deutliche Hypoechogenität (Sensitivität 41%, Spezifität 92%), Mikrokalzifikationen (Sensitivität 44%, Spezifität 91%) und Makrokalzifikationen (Sensitivität 10%, Spezifität 96%). Knoten unklarer Dignität beinhalten alle Läsionen die keine eindeutigen Malignitäts- oder Benignitätskriterien aufweisen. Jede einfache Zyste, jeder überwiegend zystische Knoten, Läsionen mit Reverberationsartefakten oder spongiforme Knoten gelten als wahrscheinlich gutartig. Die weitere Abklärung erfolgt laut Guidelines der ATA wie folgt: Suspekt maligne Knoten sollten immer mittels FNA abgeklärt werden. Studien zeigen, dass

es unter 5mm Knotendurchmesser eine hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen gibt und eine FNA in diesem Fall umstritten ist. Bei Knoten unklarer Dignität soll bei einem Knotendurchmesser über 1 cm eine FNA durchgeführt werden. Ab 1 cm oder kleiner ist die Nachsorge mittels Sonographie ausreichend. Ausgenommen davon sind wachsende Strukturen, also alle Knoten deren Durchmesser um 20% oder dessen Volumen um 50% zunimmt. In diesen Fällen ist eine FNA durchzuführen. Wahrscheinlich gutartige Strukturen mit einem Durchmesser von über 1 cm sollen in 2-Jahres-Intervallen sonographisch kontrolliert werden. Bei einem Durchmesser über 2 cm kann in Einzelfällen eine FNA in Betracht gezogen werden. Jeder Knoten unter 1 cm, der benigne erscheint, erfordert keine weitere Abklärung. ²

1.5.3 Labor

Der wichtigste Parameter zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung ist die Messung des basalen TSH Wertes, da der endogene TSH-Spiegel bei gesunder Hypophyse bereits minimale Veränderungen der Schilddrüsenfunktion anzeigt. Da hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen sehr selten vorkommen, ist die TSH-Bestimmung alleine ausreichend um eine euthyrote Stoffwechsellaage von einer Entgleisung derselben zu unterscheiden. Ein erhöhtes basales TSH belegt eine Hypothyreose, ein erniedrigtes TSH ist oft durch eine Hyperthyreose bedingt. Das normale basale TSH reicht im klinischen Alltag in der Regel aus, um eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszuschließen.

Labortests vor einer RFA sollten normalerweise ein komplettes Blutbild, Gerinnungsparameter sowie Schilddrüsenhormone, Autoantikörper und Calcitoninkonzentrationen beinhalten. Eine erhöhte Calcitoninkonzentration kann Hinweis auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom sein und sollte eine weitere Abklärung nach sich ziehen. ⁵

1.5.4 Szintigraphie

Mittels Szintigraphie kann eine Beurteilung der Funktionalität des Schilddrüsenparenchyms erfolgen. Sie ist also indiziert um uni- und multifokale Autonomien bei nachgewiesener Hyperthyreose abzuklären. Das Prinzip beruht auf einer Verabreichung von 99mTechnetium-Per technetate, welches von den

Thyreozyten ähnlich dem Jodid aufgenommen und gespeichert wird. Bezirke die das Isotop nicht oder vermindert aufnehmen, werden als „kalte“ Areale bezeichnet. Diese können sowohl Zysten, benigne Knoten ohne Funktion als auch maligne Entartungen sein.

Bereiche, die das Radionuklid gut speichern sind „warme“ oder „heiße“ Knoten. Warme Knoten unterscheiden sich von heißen dadurch, dass das um sie herum liegende Gewebe in normalem Umfang Radionuklid anreichert. Das benachbarte Gewebe von heißen Knoten kann hingegen nicht dargestellt werden.

1.5.5 Feinnadelpunktion

Die FNP ermöglicht im Rahmen der weiteren Diagnostik die Evaluierung der Dignität von Läsionen. Sie ist der Goldstandard in der Abklärung von Schilddrüsenknoten. Außerdem kann sie zur therapeutischen Punktion von Zysten eingesetzt werden.

Das Prinzip besteht aus einem fächerförmigen Punktieren von verdächtigen Läsionen, um Zellen für die zytologische Diagnostik zu gewinnen. Auch wenn letztlich ein 100%iger Tumorausschluss mit der FNP nicht möglich ist, macht eine vorliegende Zytologie die weitere Planung bedeutend sicherer und Operationen sind damit wesentlich gezielter möglich. Mit einer diagnostischen Treffsicherheit einer ultraschallgezielten Punktion von >98% ist die FNP das mit Abstand wichtigste Werkzeug des Kliniklers.

1.6 Therapie

1.6.1 Operation

Bei der operativen Therapie von Schilddrüsenknoten können drei Techniken unterschieden werden. Aufsteigend nach Radikalität sind diese die „subtotale Resektion beidseits“, die „Dunhill-Operation“ und die „totale Thyreoidektomie“. Bei der subtotalen Resektion werden große Teile des Schilddrüsengewebes entfernt, aber dorsales Restgewebe belassen. Die Dunhill-Operation kombiniert die Hemithyreoidektomie (Entfernung eines Schilddrüsenlappens) mit der kontralateralen subtotalen Resektion. Die totale Thyreoidektomie ist die

Entfernung der gesamten Schilddrüse, während die Nebenschilddrüsen und die Nervi laryngei recurrentes erhalten bleiben sollten.

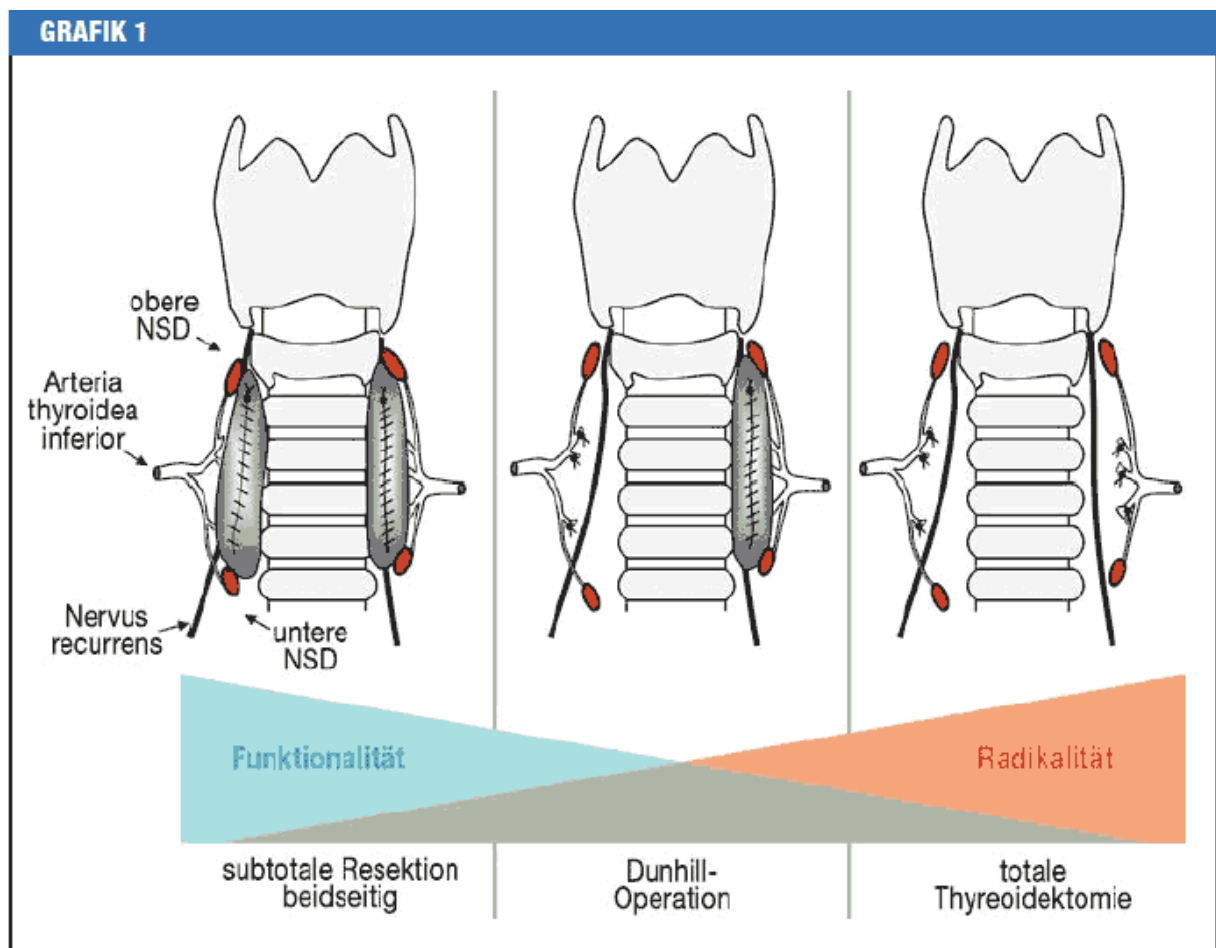


Abbildung 4: Operationstechniken

Die Leitlinien der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie“ empfehlen bei multiplen Knoten in beiden Schilddrüsenlappen eine totale Thyreoidektomie, da die Gefahr von Rezidivstrumen besteht.

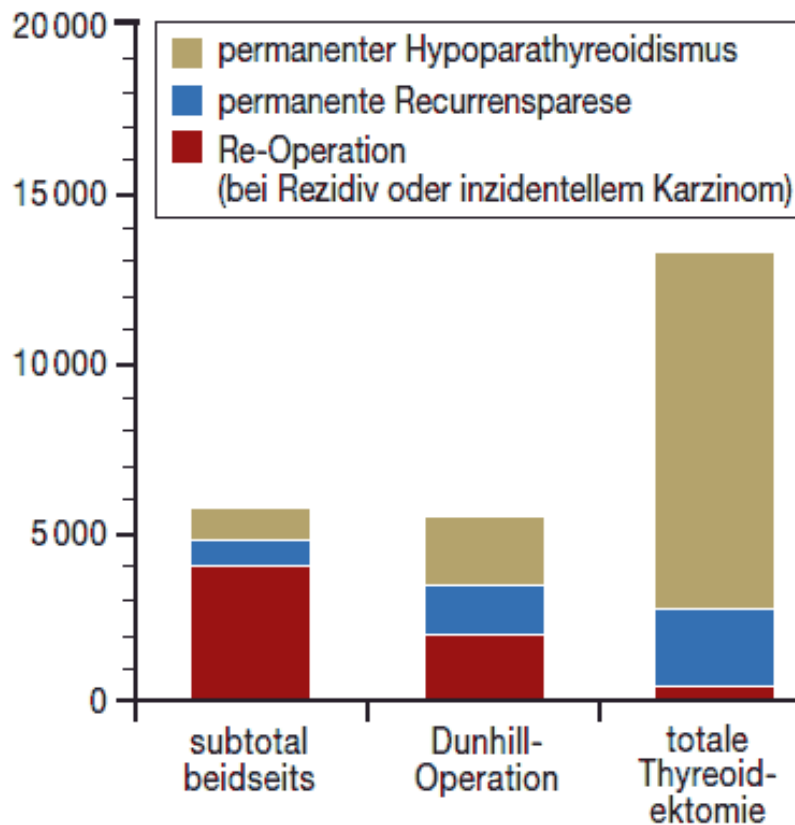
Zwischen 2000 und 2003 wurde eine Studie durchgeführt, die jeweils 200 totale Thyreoidektomien, Dunhill-Operationen und bilaterale subtotale Resektionen erfasste. Bei der subtotalen Resektion wurden ca. 2g knotenfreie Schilddrüsenreste belassen. Nach jeder Operation wurde genügend L-Thyroxin verabreicht, um eine TSH-Konzentration zwischen 0.3-2.5 mU/L zu erreichen. Das Ergebnis der Studie war eine Rezidivrate von 0.5% bei totaler Thyreoidektomie, 5% nach Dunhill-Operation und 12% nach subtotaler Resektion beidseits.

Allerdings handelte es sich bei den meisten dieser Knoten um sehr kleine Knoten unter 1cm. Lediglich bei einem PatientInnen nach totaler Thyreoidektomie, einem

weiteren nach Dunhill-Operation und zwei PatientInnen nach subtotaler Resektion war eine Rezidivoperation notwendig.⁶

Die großzügige Indikation zur totalen Thyreoidektomie wird unter anderem durch die mögliche Vermeidung einer weiteren Operation im Falle eines inzidentellen Schilddrüsenkarzinoms gerechtfertigt, wenn eine Schnellschnittuntersuchung nicht möglich war, beziehungsweise diese fälschlicherweise keine karzinomatösen Läsionen nachwies. Da das Risiko für Recurrensparesen und Hypoparathyreoidismus bei Nachoperationen wesentlich höher ist, wird von vielen die initiale totale Thyreoidektomie bevorzugt. Obwohl bei Strumaoperationen in 5-15% inzidentelle Karzinome gefunden werden^{7,8} handelt es sich dabei in 60-80% der Fälle um papilläre Mikrokarzinome mit einem Durchmesser von unter 1cm.⁹ Gemäß der deutschen Leitlinie ist in diesem Fall eine Hemithyreoidektomie ausreichend und eine totale Thyreoidektomie nicht notwendig.

Auch wenn sich postoperative Komplikationen durch zunehmende chirurgische Erfahrung minimieren lassen, ist es mit etwa 100.000 durchgeführten Schilddrüsenoperationen in Deutschland pro Jahr nicht möglich jeden PatientInnen in einem spezialisierten Zentrum zu behandeln. Permanente Recurrensparesen treten bei 2.3% der PatientInnen nach totaler Thyreoidektomie auf, 1.4% sind es noch bei Dunhill-Operationen und 0.8% nach subtotaler Resektion.¹⁰ Ein permanenter Hypoparathyreoidismus kommt nach totaler Thyreoidektomie sogar in 9-10%^{10,11} und nach Dunhill-Operation in 1-2% der Fälle vor.

GRAFIK 2

	Re-OP (%)	perm. Rec.- Parese (%)	perm. Hypo- para. (%)
subtot. bds.	4	0,8	0,9
Dunhill	2	1,4	2,1
TT	0,25	2,3	10,5

Abbildung 5: Häufigkeit von Rezidivoperationen und Komplikationen
bei verschiedenen Operationstechniken der beidseitigen Knotenstruma
basierend auf Analysen von Thomusch und Barczysnski pro 100.000
Operationen.^{6,10}

Die Probleme ergeben sich bei diesen PatientInnen allerdings nicht nur durch die Hypokalzämie, sondern vor allem durch die inadäquate medikamentöse Einstellung, die laut Studien bei durchschnittlich 22% der PatientInnen mit einem zu niedrigen und bei 34% einem zu hohen Serumkalziumspiegel einhergeht. Bei 19% der PatientInnen wurde auf eine Vitamin-D-Supplementation vollständig verzichtet.¹²

1.6.2 Levothyroxin

Die Therapie von Schilddrüsenknoten über eine Suppression des TSH Wertes setzt voraus, dass Knoten und Struma durch TSH-Stimulation verursacht werden. Allerdings konnte diese Theorie bis jetzt nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Trotz diverser Meinungsverschiedenheiten von Experten zur Effektivität der TSH-Suppression hat sich diese Therapieform im Alltag dennoch weitgehend etabliert. Die Wirksamkeit der Therapie mit Levothyroxin wird von klinischen Erfahrungsberichten und einigen unkontrollierten Studien bestätigt. Die Kontroversität der Meinungen ist möglicherweise durch die ätiologische Heterogenität der Schilddrüsenknoten und deren unvorhersehbaren Wachstumsmustern bedingt, da diese zu jeder Zeit wachsen oder schrumpfen können, während die meisten allerdings in einer stationären Phase verweilen. Diese Tatsache wurde in diversen Studien allerdings nicht berücksichtigt. Definitionsgemäß ist die LT₄-Suppressionstherapie eine Levothyroxindosis, die hoch genug ist, um die TSH-Sekretion so weit zu unterdrücken, dass diese unter dem normalen Wert liegt. Auch die optimalen TSH-Werte sind nicht klar definiert, allerdings ist eine TSH-Konzentration unter 0.1 mU/L vermutlich bei PatientInnen mit benignen Knoten nicht notwendig.¹³ Studien zeigen, dass eine partielle Suppression des Hormons mit TSH-Werten zwischen 0.4-0.6 mU/L einen gleichwertigen therapeutischen Effekt auf die Volumenreduktion der Knoten hat. In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie wurde die 1-jährige LT₄-Monotherapie mit der Iodtherapie und der LT₄-Iod-Kombinationstherapie verglichen. Primärer Endpunkt war dabei das Ausmaß der Knotenschrumpfung. Diese war in den drei aktiven Gruppen, verglichen mit Placebo, statistisch signifikant. Die Monotherapie mit Levothyroxin zeigte eine Volumenreduktion von 7.3%, während die Erfolge der LT₄-Iod-Therapie mit 17.3% bedeutend größer waren. Auch wenn sowohl die Knotenschrumpfung als auch die Strumareduktion in den aktiven Gruppen signifikant waren, muss darauf hingewiesen werden, dass die Erfolge deutlichen individuellen Schwankungen unterlagen. So gab es trotz des positiven Endresultats eine Zunahme des Knotenvolumens bei 26.7% der PatientInnen unter LT₄-Iod-Therapie.

Die Strumareduktion war ausgeprägter bei PatientInnen mit großen Strumen (>25mL bei Männern, >18mL bei Frauen), höheren TSH-Werten und älteren PatientInnen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Levothyroxintherapie nur im Einzelfall Erfolge erzielt, insgesamt die Ansprechrate der Knoten aber großen Schwankungen unterliegt, sodass heutzutage von einer großzügigen Intervention mit Schilddrüsenhormonen meist abgesehen wird.

Die meisten Interventionsstudien mit Schilddrüsenhormonen waren einschränkend betrachtet von zu kurzer Dauer und schwere Nebenwirkungen wurden dabei trotz adäquater TSH-Suppression durch LT4 in dem kurzen Beobachtungszeitraum nicht dokumentiert. Kardiovaskuläre Risiken und die Entwicklung einer Osteoporose gerade bei postmenopausalen Frauen können hingegen nicht ausgeschlossen werden. Studien berichten über eine Steigerung der Herzfrequenz, der linksventrikulären Masse sowie eine Zunahme der Häufigkeit atrialer Arrhythmien.¹³

1.6.3 Alkoholablation

Die perkutane Injektion von Ethanol in Schilddrüsenknoten ist eine neuere, minimalinvasive Alternative zur Therapie von benignen Läsionen. Sie wurde 1990 präsentiert¹⁴ und war als therapeutisches Verfahren für autonome Adenome geplant. Inzwischen wurde der Stellenwert dieser Behandlung von namhaften wissenschaftlichen Gesellschaften (American Association of Clinical Endocrinologists, European Thyroid Association) als primäre Standardtherapie in der Behandlung von benignen Zysten oder prädominant-zystischen Knoten festgelegt.

1.6.3.1 Durchführung

Im Rahmen des Verfahrens liegt der Patient mit überstrecktem Nacken in Rückenlage. Der Knoten wird mittels Ultraschall sichtbar gemacht und nach der lokalen Anästhesie mit einer Nadel punktiert. Zu empfehlen ist dabei die Nadelführung über den „transisthmischen“ Weg, bei dem die Nadel vom Isthmus der Schilddrüse kommend in den Knoten geschoben wird. Das hat den Vorteil, dass die Nadel während des gesamten Punktionsvorganges sichtbar bleibt und

außerdem fest im Gewebe fixiert ist, um nicht bei Schluckbewegungen zu verrutschen.

Sobald die richtige Lage der Nadel sonographisch gesichert ist, wird die zystische Flüssigkeit langsam aspiriert. Erst nach der vollständigen Entleerung der Zyste wird 95%iger Ethanol instilliert, was zu einer wolkigen, echoreichen Eintrübung des Zysteninhalts führt. Die Menge des Ethanols entspricht etwa 50% der extrahierten Flüssigkeit. Der Alkohol verbleibt je nach Zystengröße etwa zwei bis drei Minuten im Knoten. Durch Destabilisierung der Aminosäuren wird eine Denaturierung der Zystenproteine bedingt. Dies führt zu einer gezielten Gewebsschädigung die sich durch lokale Koagulationsnekrose manifestiert. Außerdem thrombosieren kleine, intranoduläre Gefäße im Zystenbalg. Dabei bildet sich um das behandelte Areal ein interstitielles Ödem mit granulomatöser Inflammation.^{13,15} Im Laufe der Zeit führen diese histologischen Veränderungen zur Fibrose, Schrumpfung und Volumenreduktion der Läsion.¹⁵

1.6.3.2 Solide, kalte Knoten

Die einmalige perkutane Injektion von Ethanol führt bei soliden, kalten Knoten in einer randomisierten Studie zu einer Volumenreduktion von fast 50%, während weitere Sitzungen keine nennenswerte Verbesserung bringen.^{16,17} Dieses Erkenntnis wurde auch von einer Studie bestätigt, die über eine Volumenreduktion knapp über 50% nach 3 Sitzungen berichtete.¹⁸ Obwohl diese Therapie, vor allem bei einmaliger Intervention, sehr zeit- und kostensparend ist, muss ihre Berechtigung in der Therapie von soliden Schilddrüsenknoten aufgrund der im Gewebe unvorhersehbaren Diffusion des Alkohols hinterfragt werden. Durch die aussickernde Flüssigkeit entlang der Nadel kommt es bei einer Großzahl der PatientInnen zu mittleren bis starken Schmerzen, die stundenlang andauern können.¹⁹ Außerdem wird eine möglicherweise benötigte nachfolgende Operation durch lokale Fibrose erschwert.^{19–21} Schwere Nebenwirkungen sind relativ selten aber inkludieren Recurrensparesen mit meist vorübergehender Dysphonie, Mb. Basedow, Horner-Syndrom und Larynx- sowie Hautnekrosen.^{18,19} Nach den AACE/AME/ETA Guidelines 2010 soll die Alkoholablation in der Therapie von soliden Knoten nicht länger zum Einsatz kommen.

1.6.3.3 Zystische Knoten

Bei zystischen Knoten ist die perkutane Drainage häufig, hat allerdings in etwa 80% eine Wiederfüllung des Hohlraumes und damit ein Rezidiv zur Folge.¹⁸ Einige nicht-randomisierte Studien^{18,22} berichteten über gute Wirksamkeit, wenig Nebenwirkungen und die Präservierung der Schilddrüsenfunktion nach Alkoholablation von kolloiden und hämorrhagischen, zystischen Knoten. Eine randomisierte Studie verglich die perkutane zystische Drainage mit anschließender Ethanolspülung mit zystischer Drainage und Spülung mit Kochsalzlösung.²³ Nach einer einzelnen Sitzung lag die Volumenreduktion durch Alkoholablation bei 82% und die bei Kochsalzbehandlung bei nur 18%. In einer follow-up Studie wurde die persistierende Volumenreduktion nach 5 Jahren bestätigt.²⁴

Aus diesem Grund kann die Ethanolspülung als nicht-chirurgische Alternative bei zystischen Knoten, die trotz wiederholter Aspiration rezidivieren, empfohlen werden.²⁵

1.6.3.4 Solide, toxische Knoten

Als Therapie von autonomen Adenomen erschien die Alkoholablation initial vielversprechend, allerdings bestätigten Studien, dass mehrere Sitzungen zur kompletten Therapie der autonomen Läsionen notwendig und Rezidive sehr häufig waren.²⁶ Aus diesem Grund wird die Alkoholablation bei autonomen Adenomen nicht länger empfohlen.

1.6.4 Laserablation

Die interstitielle Laser Photokoagulation, auch genannt perkutane Laserablation, ist eine minimal-invasive Technik und eine Alternative zur Lobektomie oder RFA bei benignen, symptomatischen Schilddrüsenläsionen. Gegenüber einer RFA scheint die Laserablation entsprechend einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse hinsichtlich Effektivität unterlegen zu sein.²⁷

1.6.4.1 Durchführung

Gleich wie bei der perkutanen Injektion von Ethanol wird auch die Laserablation bei wachen PatientInnen mit überstrecktem Nacken in Rückenlage durchgeführt. Nach der lokalen Anästhesie der Einstichstelle und Schilddrüsenkapsel wird die Läsion mittels Ultraschall detektiert und mit Nadeln punktiert durch welche dünne fiberoptische Fasern (300-400µm) eingeführt werden.^{28,29} Das Prinzip der Laserablation basiert auf der Emission von Photonen durch angeregte Atome im Gewebe. Das Licht gelangt durch die fiberoptische Faser in die Läsion und dort werden mit einer Energie von 2-40 Watt lokale Temperaturen bis zu 200°C erzeugt. Dies führt zu einer fast kugeligen Koagulationsnekrose, die bis zu 2 cm Durchmesser hat. Um eine größere Ablation zu erzeugen, müssen mehrere Fasern eingeführt werden.²⁸

Um Schäden des neurovaskulären Bündels zu vermeiden, muss ein Sicherheitsabstand von mindestens 15mm gewahrt werden.²⁹ Diese statische Platzierung der Laserfasern hat gegenüber der „moving shot“ Technik der RFA Sonde den Nachteil, dass die Peripherie von Knotenbildungen oftmals unterbehandelt bleibt und die Volumenreduktion entsprechend kleiner ausfällt.

1.6.4.2 Solide, kalte Knoten

Einige nicht-randomisierte Studien belegen die Effizienz der Laserablation bei Schilddrüsenläsionen. Zytologische und histologische Ergebnisse beschrieben Nekrosen, degenerative Veränderungen und Entzündungsreaktionen in den behandelten Läsionen ohne Zeichen der extrathyreoidalen Schädigung oder zervikalen Fibrose.²⁸ Zwei prospektive, randomisierte Studien verglichen den klinischen Effekt und die durch Sonographie darstellbaren Veränderungen der Laserablation und TSH-Suppression mit einer Kontrollgruppe.^{30,31} Beide Studien zeigten eine signifikante Volumenreduktion nach 6 und 12 Monaten (von etwa 45%) während keine Veränderungen in der Levothyroxin- oder den Kontrollgruppen sichtbar waren. Die Volumenreduktion blieb auch 5 Jahre nach der Therapie stabil.

1.6.4.3 Zystische Knoten

In einer Studie wurden vorwiegend zystische Knoten randomisiert und eine Aspiration mit oder ohne nachfolgender Laserablation durchgeführt.³² Nach 6 Monaten wurde eine Remission der zystischen Komponente in 68% der Fälle in der LAT-Gruppe und in 18% in der reinen Aspirationsgruppe erzielt. Eine Verbesserung der lokalen Symptome wurde lediglich in der LAT Gruppe erreicht, während keine der Gruppen eine veränderte Schilddrüsenfunktion zeigte.²⁸

1.6.4.4 Solide, toxische Knoten

Studien über den Effekt der LAT bei autonomen Adenomen berichteten über eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion und eine in PET-Scans sichtbare Destruktion zuvor autonomer Areale.^{33–35} Nachfolgende Studien zeigen, dass LAT eine inkonsequente Effektivität aufweist und dass zumeist mehrere Sitzungen notwendig waren um die TSH-Spiegel zu normalisieren.^{36,37} Eine randomisierte Studie bezüglich der Suppression des extranodulären Schilddrüsengewebes zeigte, dass LAT und ¹³¹I-Therapie ähnliche Effekte bezüglich Volumenreduktion aufweisen. Allerdings kam es nur bei 50% der LAT-PatientInnen zur Normalisierung des TSH-Spiegels was um einiges weniger war als die unter ¹³¹I-Therapie erzielten Werte.³⁸

Demzufolge ist die LAT-Effizienz zufriedenstellend bei der Behandlung von kleinen, aber ungeeignet für die Therapie großer Adenome. Letztere erfordern für eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion multiple Sitzungen und zeigen insgesamt eine zu geringe kurative Rate.^{36,37}

1.6.5 Radiofrequenzablation

1.6.5.1 Physikalisches Prinzip

Der Begriff "Radiofrequenzablation" beschreibt eine hypertherme Verödung durch Wechselstrom-Frequenzen von 200 bis 1200 kHz. Ionen innerhalb des Gewebes werden durch die Anwendung von Wechselstrom energetisch „angeregt“ oder „agitiert“. Die rasch wechselnden Magnetfelder führen damit zu einer Vibration dieser Ionen, die durch Reibungskräfte ein lokales Hitzefeld rund um die Elektrode aufbauen. Obwohl diese durch Hitze hervorgerufene Koagulationsnekrose zur sofortigen Zerstörung von Knotengewebe führt, ist sie nur im Umkreis von einigen Millimetern wirksam.³⁹

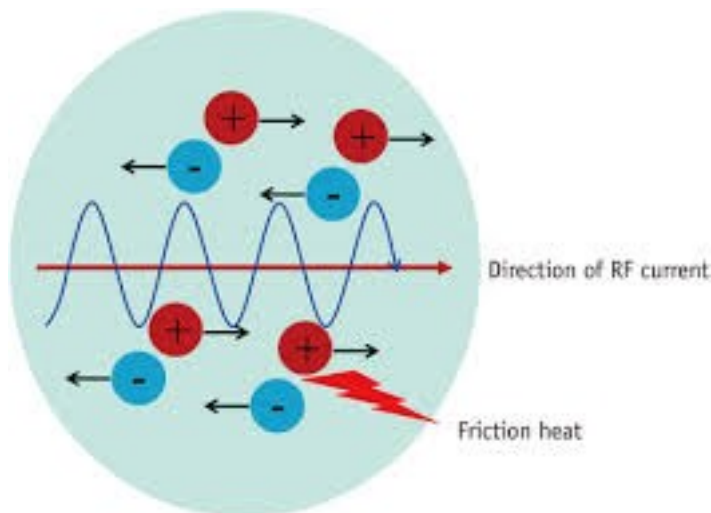


Abbildung 6: Angeregte Ionen und Entstehung von Reibungshitze

Die angeregten Ionen erzeugen durch die Reibungswärme um die Elektrode herum eine Schädigung des Tumorgewebes, allerdings wird durch die Konduktionswärme des nekrotischen Gewebes auch weiter entferntes Tumorgewebe beeinträchtigt.⁴⁰ Benachbartes Gewebe erhitzt sich nur langsam via Wärmeleitung und wird dadurch später geschädigt. Die Aufrechterhaltung von 50-100°C während der RFA ist notwendig, um eine unmittelbare Gewebekoagulation zu erzeugen und einen therapeutischen Erfolg zu erzielen. Höhere Temperaturen führen zu Gewebsverdampfung und -verkohlung was eine optimale Ablation behindert. Im Rahmen von Gewebsverdampfung kommt es zur Gasbildung welche die Hitzeproduktion und -verbreitung beeinträchtigt. Auch Heterogenität des Gewebes aufgrund von Fibrose oder Kalzifikationen kann die

Wärmeleitfähigkeit beeinträchtigen. Eine ausgeprägte Durchblutung des Parenchyms führt durch einen cooling effect zur Gewebskühlung und senkt ebenfalls die thermale Ablationsfähigkeit.⁴¹ Wichtig ist, dass durch eine RFA Schilddrüsenknoten nicht sofort entfernt werden, sondern erst durch die Nekrosebildung eine spätere Volumenreduktion und Besserung der klinischen Symptomatik erzielt wird.⁵

Das Prinzip der Wärmekonduktion wurde in einer Studie an Schweinemodellen demonstriert. In dieser Studie wurden Temperaturen um die RFA-Elektrode in der porzinen Schilddrüse gemessen. Die maximal gemessenen Temperaturen lagen bei einem Abstand von 5mm um 44-60°C, bei 10mm bei nur noch um 53°C. Sogar bei diesen geringen „peripheren“ im Vergleich zu den zentral herrschenden Temperaturen gab es Hinweise auf eine irreversible Zellschädigung.³⁹

1.6.5.2 Durchführung

Während der Behandlung sollte der Hals leicht überstreckt sein und der Patient in Rückenlage liegen.³⁹



Abbildung 7: Position bei RFA

Der Patient befindet sich in Rückenlage mit leichter Halsextension und der behandelnde Arzt direkt hinter dem Kopf des PatientInnen. Eine Hand hält den Ultraschallkopf und die andere führt die RFA Sonde.⁴¹

Blutdruck und Puls sollten durchgehend mittels Monitor überwacht und auch die Stimme des PatientInnen durch regelmäßige Konversation überprüft werden.⁵ Die Lokalanästhesie kann mit 1-2% Lidocain oder Xylocain erfolgen, wenn keine Prämedikation durchgeführt wurde. Das Lokalanästhetikum wird in das subkutane Weichteilgewebe über dem Behandlungsareal und in einem zweiten Schritt ultraschallgezielt in das Spatium perithyreoidale sozusagen „entlang“ der Schilddrüsenkapsel gespritzt.³⁹ Intravenöse Medikation wie Fentanyl und Midazolam gelten als mögliche Alternative zur Lokalanästhesie, auch wenn die Methode der Wahl in den meisten Behandlungszentren die Schmerztherapie mittels Lidocain ist.⁴²

Grundierungskissen werden an den Oberschenkeln des PatientInnen angeklebt und mit dem RF Generator verbunden an welchen die RF Elektrode angeschlossen wird.³⁹

Schilddrüsenknoten sind im Vergleich zum Schilddrüsenvolumen ziemlich groß und elliptisch, manchmal auch ohne gute Begrenzung, was sie von Lebertumoren unterscheidet. Aus diesem Grund sind eigens für Schilddrüsenknoten entwickelte Elektroden notwendig, die relativ kurz (7 cm) und dünn (18 gauge) sind um den Schaden am gesunden Parenchym zu minimieren.⁴³ Es handelt sich dabei um eine gerade, von innen wassergekühlte Elektrode, deren unter Strom stehende Spritze im Längenausmaß zwischen 0.5-1.5cm variiert um die Schädigung am gesunden Gewebe zu minimieren.^{40,41} Besonders kleine Spitzen (0.5-0.7cm) werden auch zur Therapie von kleinen, rezidivierenden Schilddrüsenmalignomen benutzt.⁴³ Die Verkohlungs des Gewebes wird verhindert, indem der Port der Elektrode über eine Schlauchpumpe mit kühlem Wasser (5-15°C) perfundiert wird.⁴³

Um unnötige Narbenbildung zu vermeiden wird kein Hautschnitt, sondern lediglich eine kleine Stichinzision durchgeführt. Außerdem sollte der Punktionszugang präinterventionell evaluiert werden, um Gefäßschäden und Blutungen zu vermeiden.⁴² Aus diesem Grund wird der Patient auch während der gesamten Dauer der RFA mittels Ultraschall überwacht. Es gibt 3 unterschiedliche Möglichkeiten die Elektrode in die Schilddrüse einzuführen. Diese sind die „kranio-kaudale“, die „transisthmische“ und die „laterale“ Methode. Um den Knoten von kranio-kaudal zu erreichen, wird die Elektrode entlang der langen Achse in die Schilddrüse eingeführt. Der transisthmische Zugang wird von den meisten Ärzten

bevorzugt und funktioniert indem man die Elektrode von medial vom Isthmus der Schilddrüse her kommend, nach lateral einführt. Diese Methode hat den Vorteil, dass die gesamte Länge der Elektrode während der Ablation im Ultraschall sichtbar ist. Außerdem wird dadurch das „danger triangle“ möglichst wenig Hitze ausgesetzt, was die Komplikationsrate mindert. Ein dritter Vorteil der transisthmischen Methode ist, dass die Elektrode besser im Schilddrüsengewebe eingebettet ist, was einer ungewollten Positionsänderung der Elektrodenspitze vorbeugt, während der Patient schluckt oder spricht. Auch wird das Auslaufen der durch die Ablation entstehenden heißen Flüssigkeit aus der Schilddrüse erschwert.⁴¹ Die Methode der lateralen Einführung kann bevorzugt werden, wenn die Gefäße auf der transisthmischen Route zu prominent erscheinen und einem Gefäßschaden somit vorgebeugt werden kann.⁴¹

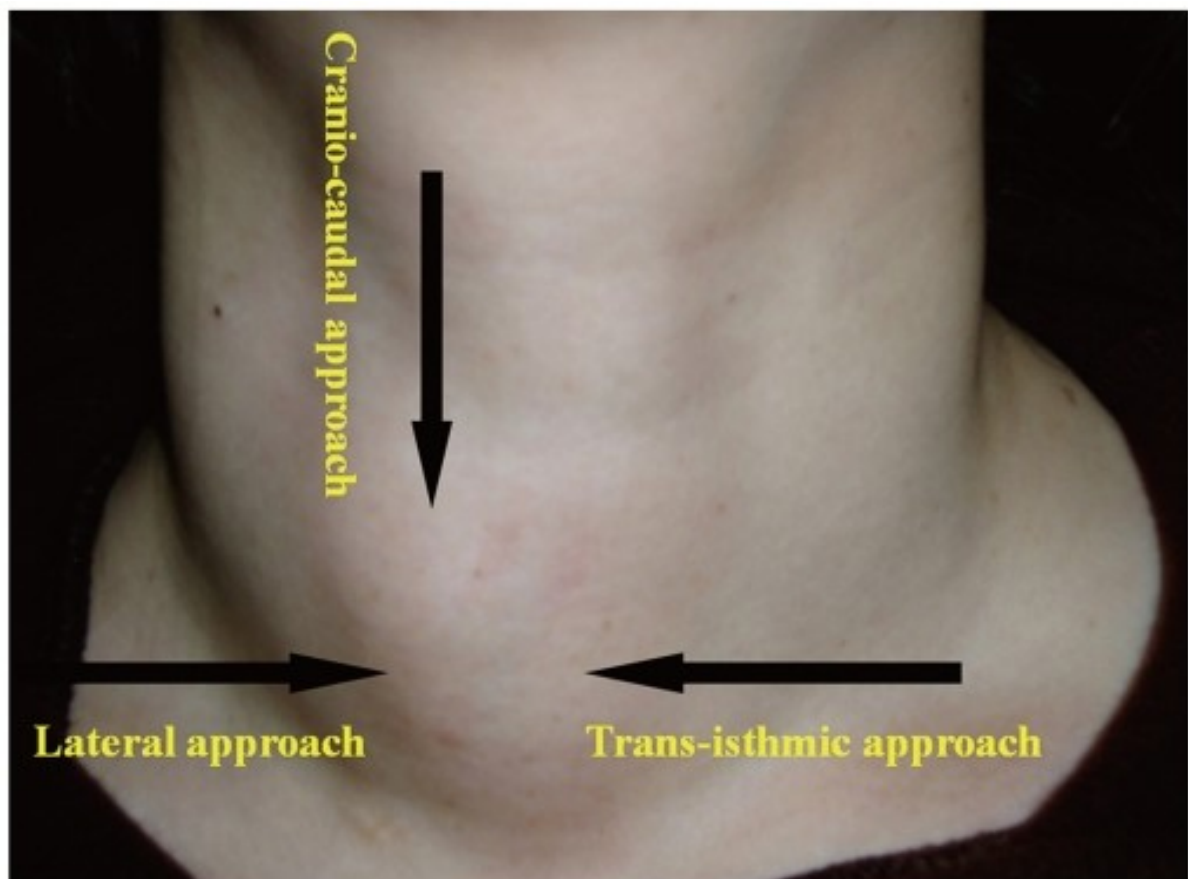


Abbildung 8: Die drei Möglichkeiten der Elektrodeneinführung.

Transisthmisch via kurzer Achse von medial nach lateral (in Korea entwickelt). Die laterale Methode als Alternative bei ungünstigen anatomischen Gefäßvariationen und die kranio-kaudale Methode entlang der longitudinalen Achse (in Italien entwickelt).⁴¹

Um ein Überhitzen der umgebenden Strukturen zu vermeiden, soll die Spitze der Elektrode zumindest 10mm von der Schilddrüsenkapsel und mindestens 5-6mm vom Schilddrüsenrand entfernt bleiben.⁴¹

Es können zwei Techniken für die Ablation von Schilddrüsenknoten unterschieden werden. Die „fixed electrode technique“ wurde ursprünglich zur Therapie von Lebertumoren verwendet. Bei dieser Technik wird die Elektrode im Zentrum des Knotens fixiert und während der gesamten Behandlung nicht bewegt, was zu einer „runden“ Ablationszone führt. Da Schilddrüsenknoten meist ellipsoid geformt sind ist die prolongierte Fixation der Elektroden meist zu gefährlich für umgebende Strukturen.⁴¹ Für sehr kleine, runde Knoten kann es jedoch sinnvoll sein, die Elektrode im Zentrum des Knotens zu fixieren und sie nicht zu bewegen.⁴²

Die bevorzugte Variante zur Ablation von Schilddrüsenknoten ist jedoch die von Baek et al.⁴⁴ vorgeschlagene „moving shot technique“. Das Konzept dieser Technik beruht auf der gedanklichen Unterteilung der Schilddrüsenknoten in kleine Untereinheiten. Die therapeutische Ablation erfolgt dann durch die Sondenbewegung von einem Feld zum nächsten. Diese Hitzefelder sollten in der Peripherie des Knotens am kleinsten sein und im Zentrum größer werden, um kritische Strukturen (Nerven, Trachea, Ösophagus) nicht zu schädigen.^{41,42}

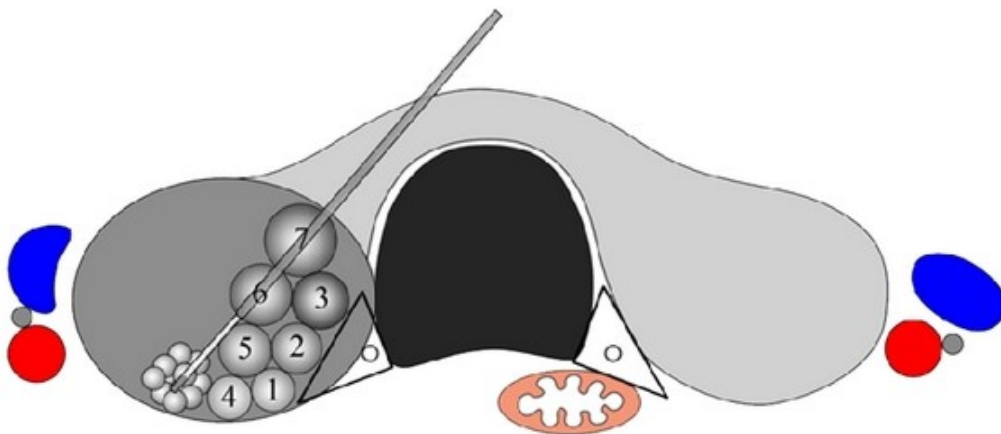


Abbildung 9: Transisthmisches Zugangsschema und die „moving shot“ Technik.

Die Nadel wird durch den Isthmus eingeführt, um die gesamte Länge der Elektrode und den Zielknoten zu visualisieren. Die Ablation startet am tiefsten Punkt des Knotens und wird dann Richtung Oberfläche fortgesetzt. Das Interventionsgebiet neben dem peripheren „danger triangle“ (schwarzes Dreieck) ist kleiner und nimmt an Größe zu je weiter es in der zentralen, sicheren Zone liegt. Der Nervus laryngeus (schwarzer Kreis) liegt konzeptionell in der Mitte des danger triangles und ist im Ultraschall nicht zu sehen. Die A. carotis (rot), V. jugularis interna (blau) und der N. vagus (grau) liegen beidseits lateral an den Schilddrüsenlappen an.

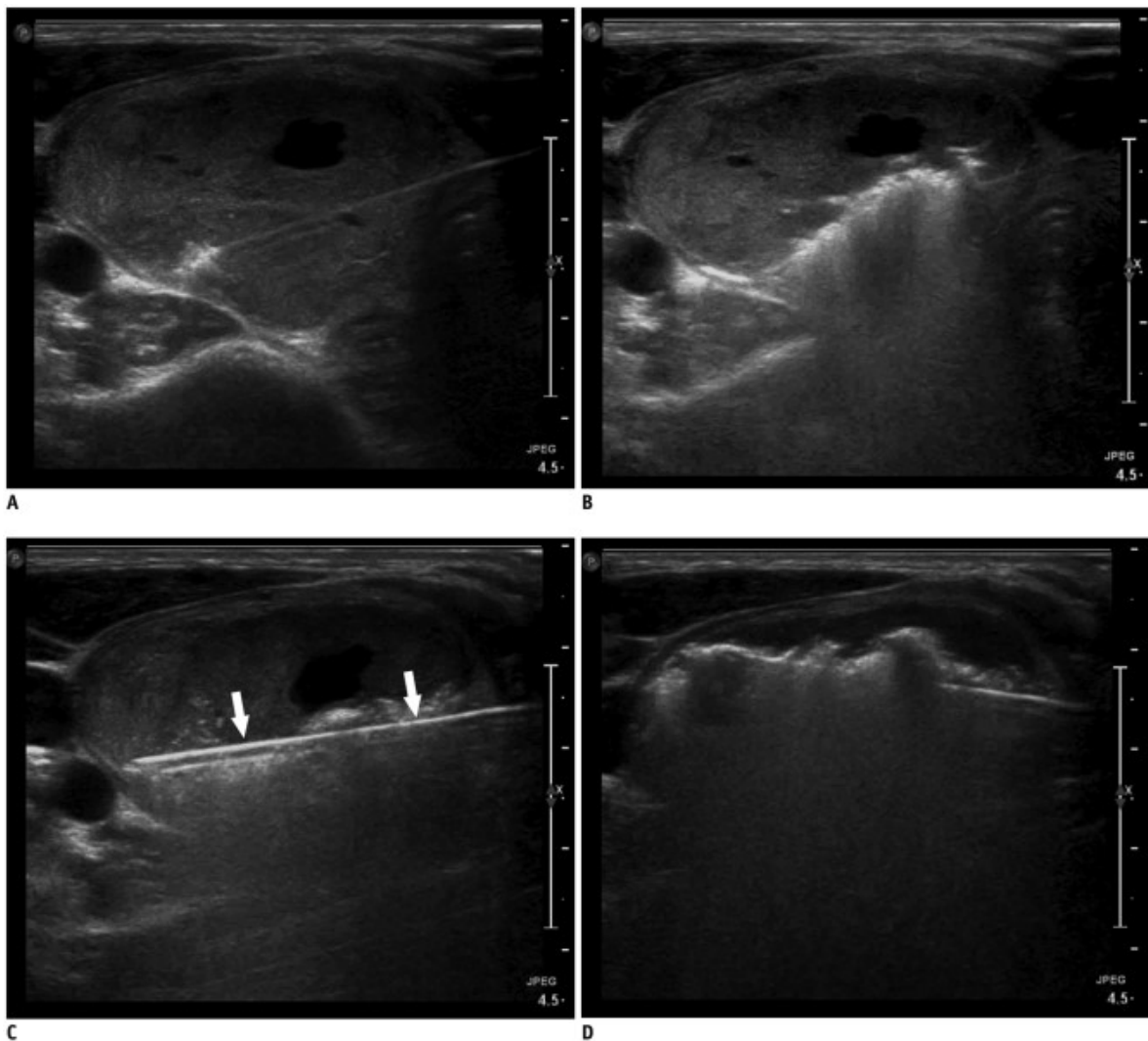


Abbildung 10: Sequenzielle Ultraschallbilder der „moving shot technique“

A, B. Transversale Ultraschallbilder zeigen die initiale Platzierung der Elektrode in der Peripherie des tiefen und weit entfernten Teils des Knotens; die Ablation ist klein in der Peripherie und groß im sicheren Bereich des Zentrums. **C,D.** Transversale Ultraschallbilder zeigen die Re-Lokation der Elektrode in der noch unbehandelten Zone. Die Elektrode wird kontinuierlich zurück und weiter oberflächlich gezogen. Die gesamte Länge der Elektrode ist immer sichtbar (Pfeile)

Die Ablation wird je nach Sondenspitze (5 bis 15 mm) mit 20 bis 100 Watt durchgeführt. Sobald sich eine echoreiche Zone am Zielgewebe bildet, wird die RF-Energie automatisch durch Aufbau eines höheren Gewebewiderstandes minimiert. Die Elektrodenspitze wird dann zur nächsten Einheit geschoben. Während der RFA wird die Elektrode kontinuierlich zurück und Richtung Oberfläche gelenkt, um visuelle Störungen durch echogene Blasen am Bildschirm zu vermeiden.⁴³ Wenn sich keine echoreiche Zone um die Spitze der Elektrode innerhalb von 5-10 Sekunden bildet, soll die RF Energie um 10 Watt gesteigert werden bis zu einer Maximalenergie von 100 Watt.

Für die Behandlung von vorwiegend zystischen Schilddrüsenknoten wird Zystenflüssigkeit normalerweise zuerst aspiriert und erst danach die RFA

durchgeführt. Beendet wird die Therapie nachdem alle Einheiten des Knotens erfolgreich ablatiert wurden, die sich nun am Bildschirm als echoreiche Areale darstellen. Kritische Regionen wie die rund um den N. laryngeus recurrens und Ösophagus können und sollen unterbehandelt bleiben, um einer Schädigung vorzubeugen.⁴¹ In solchen Bereichen kann es sinnvoll sein nach Schrumpfung des Knotens eine RFA-Nachbehandlung durchzuführen, wenn sich dadurch die Lagebeziehung zwischen Knoten und umgebenden Strukturen verändert.

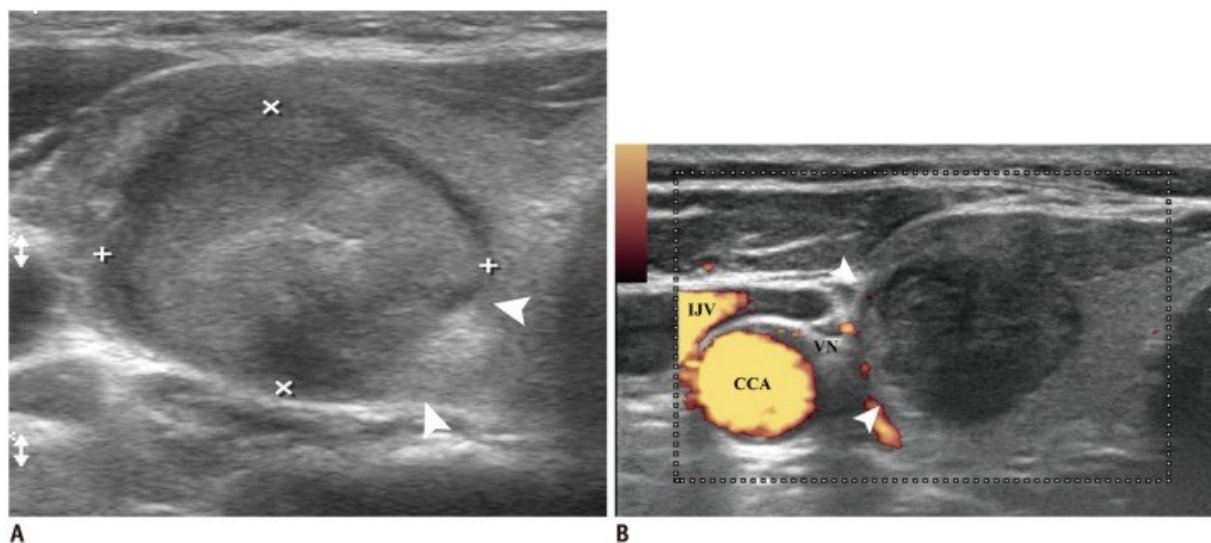


Abbildung 11: Unterbehandlung des Knotenrandes

Transversaler Ultraschall **(A)** zeigt, dass eine Schädigung des N. laryngeus recurrens durch Unterbehandlung des Knotens in der Nähe des danger triangle (Pfeil) verhindert werden kann. **(B)** Behandelnde Ärzte sollten mit den anatomischen Varianten des N. Vagus (VN) vertraut sein, welcher wie in diesem Fall relativ exponiert direkt lateral der Schilddrüse liegt (Pfeil) um Nervenläsionen zu verhindern. CCA = A. carotis communis, IJV = V. jugularis interna¹

1.6.5.3 Nachsorge

Nach einer RFA soll der Patient für ca. 60 Minuten weiter überwacht werden, um Symptome wie Schmerzen, Ödembildung, Hautbrennen, Erbrechen, Dyspnoe oder Veränderungen der Stimme auszuschließen. Sollte eines der genannten Symptome auftreten, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes den PatientInnen/die Patientin stationär aufzunehmen.⁵

Während der Nachsorgezeit können Schmerzmittel und Steroide sinnvoll sein, um Symptome zu lindern. Der Erfolg der RFA wird mittels normalem Ultraschall und Color-Doppler Ultraschall in den auf den Eingriff folgenden Monaten kontrolliert, um die Volumenreduktion berechnen und eventuell unterbehandelte Teile des Knotens detektieren zu können. Häufig werden die Schilddrüsenparameter

kontrolliert und bei autonomen Knotenbildungen nach 3 oder mehr Monaten auch eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Sehr selten wird ein CT oder MRI im follow-up notwendig sein.⁵

Die primäre Nachsorge der PatientInnen sollte 1-2 Monate nach der RFA durchgeführt werden und dann erneut nach 6 und 12 Monaten. Später kann die Zeitspanne zwischen den Kontrollen zwischen 6 und 12 Monaten variieren abhängig vom Status des therapierten Knotens.⁵ Bei der Nachsorgeuntersuchung wird die Größenveränderung des Knotens, die Echogenität und die intranodale Vaskularität beurteilt und dokumentiert. Die Volumenreduktion wird mittels Ultraschall festgestellt und durch folgende Formel berechnet:

$$\text{Volumenreduktion (\%)} = \frac{V_{\text{initial}} - V_{\text{final}}}{V_{\text{initial}}} \times 100^{45}$$

Wenn die klinischen Symptome nach RFA nicht verschwinden oder die PatientInnen unter erneut wachsenden Knoten leiden, kann eine erneute RFA-Sitzung zur Beseitigung dieser Symptome in Betracht gezogen werden, ist aber selten notwendig.⁵

1.6.5.4 Indikationen und Kontraindikationen

Das Prinzip der RFA wird für die Therapie von unterschiedlichsten Erkrankungen genutzt. Sie gilt als minimal invasives thermoablatives Verfahren bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen, Gefäßmissbildungen, Metastasen oder gutartigen Tumoren (Leber, Niere, Lunge etc.) und Schilddrüsenknoten/-zysten.

Bei der Therapie von Schilddrüsenknoten wird sie vor allem bei benignen Tumoren verwendet, kann aber auch für inoperable, rezidivierende Schilddrüsenmalignome und Lymphknotenmetastasen in Betracht gezogen werden.⁵ Die „Korean Society of Thyroid Radiology“ empfiehlt die RFA nicht für follikuläre Neoplasien oder primäre Schilddrüsenmalignome, weil es keine Evidenz für den Vorteil einer Behandlung mit einer RFA gibt.⁴³ Daher gelten diese beiden Entitäten als Kontraindikation, welche mittels Feinnadelpunktion ausgeschlossen werden müssen. Vor der Ablation muss der Knoten mit zumindest 2 separaten ultraschall-gezielten Punktionen als benigne gesichert werden.³⁹ Die RFA sollte außerdem bei kritischer anatomischer Lage und etwaiger Gefährdung

umgebender Strukturen unterlassen werden, beziehungsweise - wenn möglich - auf mehrere Sitzungen aufgeteilt werden, um eine Lageveränderung des Knotens durch zunehmende Schrumpfung zu erreichen.

Relative Kontraindikationen für die RFA sind schwangere Frauen und PatientInnen mit kontralateraler Stimmbandlähmung, sowie Träger von Herzschrittmachern.⁵ Besonders vorsichtig sollte man allgemein bei der Behandlung von PatientInnen mit kardialer Vorgeschichte sein. Es gibt Berichte über kardiale Komplikationen während der RFA bei Lebertumoren. Aus diesem Grund sollte eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung bei kardial vorbelasteten PatientInnen stattfinden und diese während als auch nach einer RFA durch ein kontinuierliches Monitoring überwacht werden.³⁹

Als Indikationen für die RFA gelten gesicherte, benigne Knoten die zu klinischen Problemen führen. Diese reichen von physischen Symptomen (Nackenschmerzen, Dysphagie, Stimmproblemen, Fremdkörpergefühl etc.) bis hin zu kosmetischen Störungen. Eine Sonderform unter den klinisch manifesten Knoten stellen die autonomen Schilddrüsenknoten dar, die mit einer Thyreotoxikose assoziiert sind. Auch diese sind für die Anwendung mittels RFA geeignet.⁵ Auch wenn die chirurgische Therapie bei Schilddrüsenmalignomen nach wie vor Mittel der ersten Wahl ist, kann bei rezidivierendem Schilddrüsenkrebs und gleichzeitig hohem Operationsrisiko oder Ablehnung der Operation durch den PatientInnen/die Patientin eine RFA in Betracht gezogen werden.⁵

1.6.5.5 Komplikationen

Vor einer RFA muss der Patient/die Patientin über mögliche Komplikationen aufgeklärt werden und sich dieser bewusst sein. Solche inkludieren Schmerzen, Blutungen, Veränderungen der Stimme, eine versengte Haut an der Durchtrittsstelle der Sonde durch die Epidermis, Hypo- und Hyperthyreoidismus, lokale Wundinfektionen und eine Knotenruptur.⁵ Die meisten PatientInnen erholen sich jedoch gut nach adäquater Therapie oder auch nur Observanz und leiden langfristig unter wenig bis keinen Komplikationen.³⁹ Dies liegt vor allem daran, dass anatomische Strukturen mit klarer Begrenzung (Venen, Arterien) mit ihren Kapseln natürliche Barrieren gegenüber der Radiofrequenz darstellen. Der durch die RFA erzeugte Energiefluss hält sich dabei sehr lange an anatomische Grenzflächen und durchdringt diese bei normaler zeitlicher Exposition nicht,

schädigt daher nicht das „dahinterliegende“ Gewebe.

Schmerz ist die noch am relativ häufigsten vorkommende Komplikation und tritt meist schon während der Behandlung auf und ist oft bedingt durch eine thermische Reizung der Schilddrüsenkapsel. Ein Ausstrahlen dieser typischen „vegetativen“ Schmerzen mit Projektion in Ohr, Kiefer, Schulter und sogar Thorax kann vorkommen, ist jedoch insgesamt selten, da vor der RFA Intervention das Spatium perithyreoidale ultraschallgezielt mit Xylocain behandelt wird.³⁹ Zur Schmerzstillung während der RFA wird die lokale Betäubung mit Xylocain gelegentlich wiederholt, womit das Problem in aller Regel gut behoben werden kann. Außerdem kann zusätzlich auch die Energie der Elektrode vermindert werden.⁴² Schmerzen nach einem Eingriff sind meist nur vorübergehender Natur und können mit einem oralen Analgetikum gut beherrscht werden, wobei nur 5.5% der PatientInnen eine solche analgetische Therapie länger als 2 Tage benötigen.³⁹ Schmerzen können auch lokal durch Hautreizung bzw. Verbrennung an der Punktionsstelle bedingt sein. Bei längerer Behandlungsdauer kann daher prophylaktisch eine Unterbrechung der RFA mit regelmäßiger Kälteapplikation durch einen Eisbeutel sinnvoll sein.⁴² Im Gegensatz dazu gibt es keine Berichte zu Hautirritationen an der Klebestelle der Grundierungspads, was vermutlich auf die geringe Energie zurückzuführen ist.³⁹

Veränderungen der Stimmqualität zählen zu den schwerwiegenden Komplikationen und werden vor allem durch die thermale Schädigung des N. laryngeus recurrens hervorgerufen, können aber auch durch Läsionen des N. vagus bedingt sein.⁴⁰ Auch wenn solche Komplikationen in nur etwa 1% der Fälle³⁹ auftreten, müssen sie ernst genommen werden und machen genaueste sonographische Untersuchungen vor der RFA zur Feststellung etwaiger Lagevariationen insbesondere des Nervus vagus unverzichtbar. Außerdem soll bei kritisch gelegenen Knotenabschnitten zur Prävention von Nervenläsionen eine dortige Unterbehandlung des Gewebes immer in Betracht gezogen werden. In den meisten Fällen wird eine Stimmveränderung während oder direkt nach der RFA bemerkt. Die meisten PatientInnen erholen sich jedoch innerhalb von 3 Monaten ohne einen bleibenden Schaden zu erleiden.^{5,39}

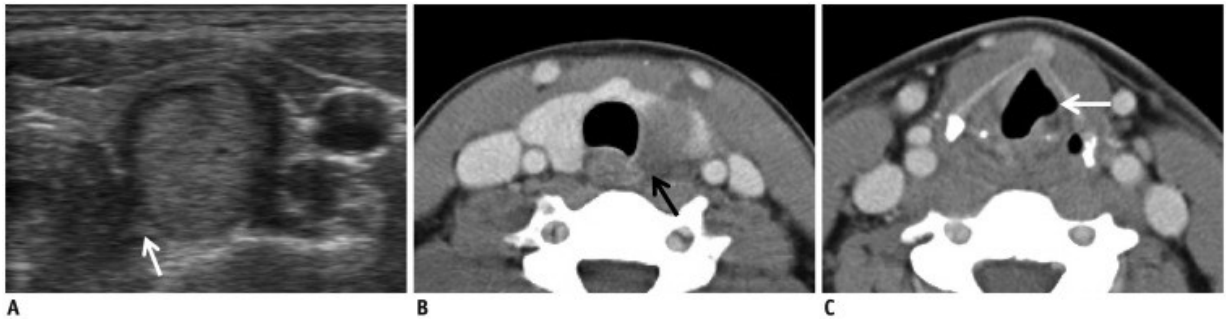


Abbildung 12: Stimmbandlähmung nach RFA links

Transversaler Ultraschall (A) und CT (B) zeigen eine große ablatierte Zone bis in die tracheoesophageale Rinne. (C) Eine Stimmbandlähmung wurde mittels CT bestätigt (Pfeil)²

Hämatome durch mechanische Schädigung der perithyreoidalen, subkapsulären oder intranodalen Gefäße können meist durch milde 5-10 minütige Kompression der Punktionsstelle während oder direkt nach der RFA kontrolliert werden, je nach Zeitpunkt des Auftretens. Wenn nur kleine Gefäße punktiert wurden, bilden sich die Hämatome innerhalb der ersten 1-2 Wochen zurück und hinterlassen keine Spuren. Größere Hämatome im Halsbereich können potentiell den Atemweg bedrohen weshalb eine genaue Überwachung nach Durchführung der RFA notwendig ist. Diese Einblutungen können jedoch im Allgemeinen durch exaktes Monitoring relevanter Blutgefäße mittels Doppler-Ultraschall und gewissenhaftes Manövrieren der Elektrode während der RFA vermieden werden.⁵

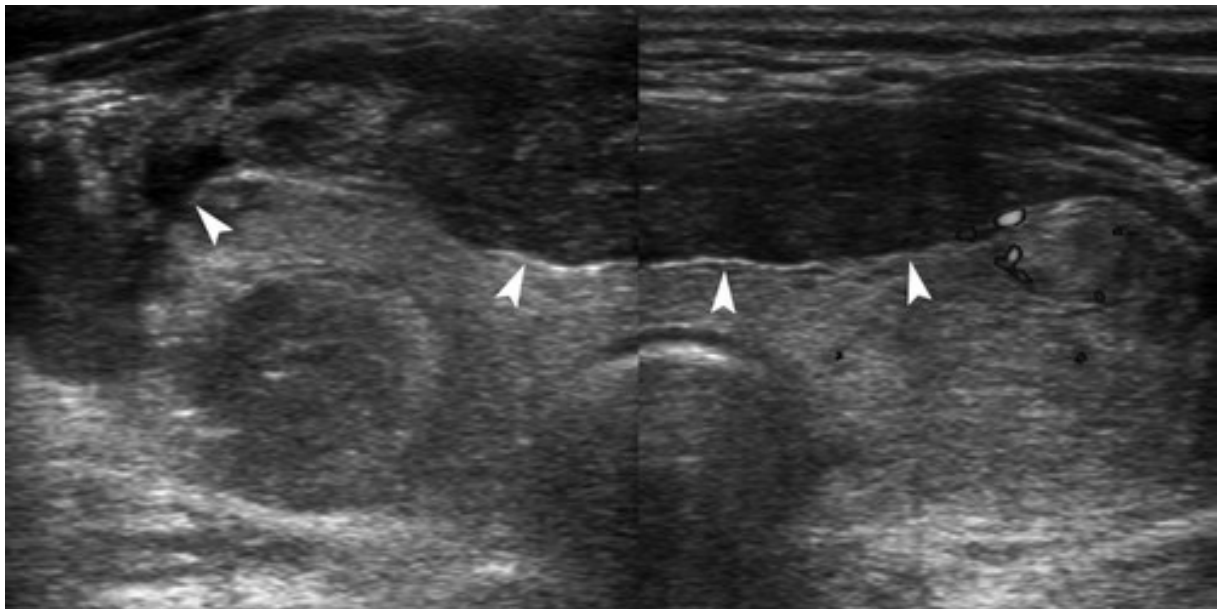


Abbildung 13: Subkapsuläres Hämatom

Transversaler Ultraschall zeigt ein großes subkapsuläres Hämatom das sich durch die Elektrodeninsertion entwickelt hat. Beide Schilddrüsenlappen (Pfeilspitzen) werden durch das Hämatom komprimiert.⁴⁶

Die Knotenruptur ist eine potentielle späte Komplikation nach RFA, die etwa 1 Monat post Therapie auftritt. Definiert ist sie als anatomische Unterbrechung der Schilddrüsenkapsel und als Verbindung zwischen dem intra- und extrathyreoidalen Gewebersraum.⁴⁷ Sie wird klinisch manifest durch eine plötzlich auftretende Vorwölbung im Halsbereich und Schmerzen.^{5,39} Vor der Knotenruptur kommt es meist bereits zu einer Schrumpfung des Knotens.

Ultraschalluntersuchungen zeigen eine Schädigung der anterioren Schilddrüsenkapsel und die Bildung eines Infiltrates ventral davon. Spät auftretende perinoduläre Blutungen können die Ursache für eine Knotenruptur sein. Eine spontane Remission ist möglich, muss aber unter Antibiotikatherapie erfolgen um eine Abszessbildung zu vermeiden. Im Falle eines Abszesses ist eine chirurgische Intervention notwendig.^{5,39}

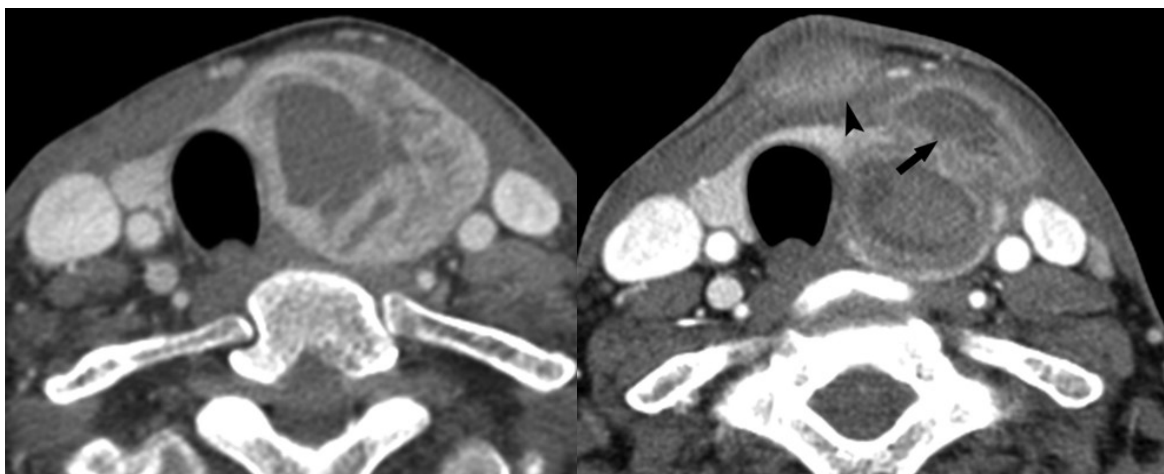


Abbildung 14: Abszessbildung und Knotenruptur nach RFA

Axiale CT-Bilder vor und 22 Tage nach RFA. Der ablatierte linke Schilddrüsenknoten schrumpft, aber neue hyperdense (Pfeilspitze) und hypodense (Pfeil) Läsionen treten in den anterioren Weichteilen und im Muskel auf.⁴⁶

Über vorübergehende Thyreotoxikose direkt nach der RFA wurde berichtet, wobei alle betroffenen PatientInnen asymptomatisch waren und sich die Schilddrüsenwerte innerhalb eines Monats ohne Therapie normalisierten.³⁹ Auch eine Hypothyreose nach RFA ist prinzipiell möglich - sowohl nach der Behandlung von nicht-toxischen Knoten, als auch nach der Ablation von autonomen Adenomen.⁵

Die Korean Society of Thyroid Radiology evaluierte die Komplikationen und Nebenwirkungen der RFA von benignen Schilddrüsenknoten anhand der Ergebnisse einer Multicenterstudie bei der 13 koreanische Krankenhäuser teilnahmen (1459 PatientInnen) und publizierte wie folgt: Komplikationen traten bei

48 PatientInnen auf (3.3%) und schwerwiegende Komplikationen bei 20 (1.4%), (siehe untenstehende Tabelle).⁴⁶ Es gab keinen mit der RFA in Verbindung stehenden Tod und nur sehr wenige Folgeschäden wie Hypothyreose (1 Patient) und Abszessbildung bzw. Knotenruptur (1 Patient).^{5,40} Dabei bleibt die Ursache der permanenten Hypothyreose aufgrund der bereits vor der Ablation erhöhten TPO-Antikörper letztlich unklar.⁴⁸

Lebensbedrohliche Komplikationen traten nur bei der RFA anderer Organe als der Schilddrüse auf.⁵

Komplikationen	Zahl der Komplikationen (%)
Schwerwiegende Komplikationen	20 (1.4)
Stimmveränderungen	15 (1.02)
Knotenruptur	2 (0.14)
Knotenruptur mit Abszessbildung*	1 (0.07)
Hypothyreose*	1 (0.07)
Verletzungen des Plexus brachialis	1 (0.07)
Leichte Komplikationen	28 (1.92)
Hämatom	15 (1.02)
Emesis	9 (0.62)
Brennen der Haut	4 (0.27)
Nebenwirkungen	46 (3.15)
Schmerzen	38 (2.6)
Vasovagale Reaktion	5 (0.34)
Husten	3 (0.21)

Tabelle 1: Komplikationen und Nebenwirkungen der RFA

innerhalb einer Multicenterstudie der Korean Society of Thyroid Radiology, die 1459 PatientInnen umfasste.

Anmerkung: Die in der runden Klammer stehende Zahl ist der Prozentsatz der aufgetretenen Komplikationen. *Komplikationen mit Folgeschäden.

1.6.5.6 Bisherige klinische Resultate

Die Resultate der RFA werden über den Rückgang des sonographisch ermittelten Knotenvolumens und die Verbesserung der klinischen Symptomatik ermittelt.⁴¹

Die Reduktion des Knotenvolumens nach der RFA schwankt zwischen 33-58% im ersten Monat und zwischen 51-85% nach 6 Monaten.^{41,45,49}

Am größten ist der Rückgang des Knotenvolumens im ersten Monat nach der RFA während die Schrumpfung danach langsamer voranschreitet.⁴¹

	Patienten	Knoten	Knotenart	Feste Komponente (%)	Nachsorgezeit (Monate)	V initial (mL)	VR1 (%)	VR6 (%)	VRletzte (%)	Sitzungen
Kim et al., 2006 ¹⁶	35	30	kalt	0-100	1-18	6,3	47	64	-	1
Jeong et al., 2008 ¹¹	302	236	kalt	0-100	1-41	6,13	58	85	84	1-6 (1,4)
Deandrea et al., 2008 ¹⁷	33	31	kalt + AFTN	>30	6	27,7	33	51	-	1
Spiezia et al., 2009 ¹⁸	94	94	kalt + AFTN	>30	12-24	24,5	54	-	79	1-3 (1,4)
Baek et al., 2009 ¹⁹	9	9	AFTN	60-100	6-17	15	36	71	75	1-4 (2,2)
Baek et al., 2010 ¹⁰	15	15	kalt	>50	6-8	7,5	49	80	-	1
Lee et al., 2010 ¹⁵	27	27	kalt	10-50	6-38	14	-	92	97	1-4 (1,6)

Tabelle 2: Therapieresultate nach RFA⁴¹

AFTN=autonomously functioning thyroid nodule, V= Volumen, VR= Volumenreduktion

Feste Komponente = solider Knotenanteil

Die Wirksamkeit der RFA bei der Behandlung von benignen, vorwiegend soliden Schilddrüsenknoten hat sich in prospektiven randomisierten Studien gezeigt, welche die RFA mit einer konservativen Behandlung verglichen.⁴⁹

Die erste Studie zur RFA aus dem Jahr 2006 zeigte eine signifikante Volumenreduktion und eine Verbesserung der Symptome.⁵⁰ Diese Ergebnisse wurden von Jeong et al.⁴⁵ bestätigt.

Bereits Sitzungen mit nur einer RFA-Behandlung zeigten die Wirksamkeit der RFA sowohl bei kalten Knoten als auch autonomen Adenomen.⁵¹ Die therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von autonomen Adenomen zeigt sich nicht nur in der Volumenreduktion, sondern vor allem in der Normalisierung der Schilddrüsenfunktion.⁴¹ PatientInnen mit Hyperthyreose benötigten nach

erfolgreicher RFA weniger oder keine thyreostatische Therapie.⁵²

Die RFA zeigt sich auch wirksam bei PatientInnen mit persistierenden klinischen Symptomen nach einer Alkoholablation.⁴⁹ Diese Studie hebt hervor, dass Alkoholablation in 80% der Schilddrüsenknoten wirksam ist (bei zystischen Anteilen über 50%). Allerdings zeigten 20% der PatientInnen auch nach einer Alkoholablation klinische Symptome aufgrund solider Restknoten, die effektiv mit einer RFA therapiert werden konnten.

Zystische Knoten schrumpfen initial schneller als heterogene oder solide Knoten, aber es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Volumsreduktion zwischen den Knotentypen 6 Monate nach RFA. Diese Resultate belegen, dass die RFA unabhängig vom Prozentsatz des soliden Knotenanteils effektiv ist.^{45,49}

Aktuellere Berichte, die bereits Langzeitergebnisse über die Wirksamkeit der RFA beinhalten, ergaben eine durchschnittliche Schrumpfung der Knoten im Ausmaß von 93.5% über einen Zeitraum von 4 Jahren. Es wird in dieser Studie außerdem empfohlen größere Knoten in mehreren Sitzungen zu therapieren, um den gleichen Therapieerfolg wie bei kleineren Knoten zu erzielen.⁵³

Die erste Studie zur Verbesserung der Lebensqualität durch die RFA wurde in der Zeitschrift "Endocrine Practice" veröffentlicht und kommt aus Italien von Prof. Valcavi. In dieser retrospektiven Studie mit 40 PatientInnen die ein vor der RFA mittleres Knotenvolumen von 30 ml hatten, handelt es sich mit einer durchschnittlichen Volumenreduktion von 55% nach 6 Monaten und 80% nach 2 Jahren um ähnliche Effektivitätszahlen wie in den meisten Zentren. Kein Patient wurde mehr als einer Behandlung unterzogen und die Lebensqualität wurde mittels Short-Form-12 evaluiert, die sowohl die physische wie auch mentale Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einbezog. Beide Qualitäten zeigten signifikante Verbesserungen, wobei die mentale Komponente deutlich höhere Werte erzielte als die physische.

Weitere Ergebnisse von Studien zusammenfassend kann gesagt werden, dass generell über eine mittlere Volumenreduktion von Knoten im Ausmaß von 56 bis 93%, ein komplettes Verschwinden der Knoten in 42 bis 58,2%, über einen „therapeutischen Erfolg“ bei 75 bis 91.6%, Verbesserung der lokalen Halssymptomatik bei 64% der PatientInnen und eine Verminderung des Serum-Thyreoglobulinspiegels bei dem Großteil der PatientInnen berichtet wurde.⁴²

1.6.5.7 Operation versus RFA

Derzeit gilt die Operation der Schilddrüse bzw. die subtotale oder totale Thyreoidektomie als allgemein anerkannte Behandlungsstrategie von Schilddrüsenpathologien. Etwa 90.000 PatientInnen werden in Deutschland jährlich wegen Schilddrüsenknoten chirurgisch behandelt.⁵⁴ Die meisten PatientInnen werden dabei partiell oder total thyreoidektomiert. Allerdings haben sich in den letzten Jahren minimalinvasive therapeutische Möglichkeiten entwickelt, die sich aus mehreren Gründen noch nicht etabliert haben. Bei der Behandlung von gutartigen Knoten mit Symptomen wie Druck- oder Engegefühl, kosmetischen Problem oder bei Schluckbeschwerden wäre eine Behandlungsstrategie, die die Funktion der Schilddrüse erhält, prinzipiell wünschenswert. Vor allem bei nicht-operationstauglichen PatientInnen ist eine Therapie ohne Narkoserisiko das Mittel der Wahl. Die deutschen Chirurgen Nada Reyes, Daniel Seehofer und Peter Neuhaus an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité in Berlin fordern anhand einer neuen Studie häufiger eine partielle Schilddrüsenentfernung anstatt der totalen Thyreoidektomie durchzuführen, um Komplikationen zu minimieren. Peter Goretzki, Leiter der Chirurgischen Klinik I am Lukaskrankenhaus in Neuss, empfiehlt mittels umfangreicherer Diagnostik die OP-Zahlen zu senken. Sonographie und Feinnadelbiopsie sollen dazu beitragen etwa 50% der Strumen als benigne zu identifizieren. Durch eine molekularbiologische Analyse der Genexpression der Knoten könnte hochgerechnet wahrscheinlich bei weiteren 25% eine Operation vermieden werden. Damit könnten die OP-Zahlen von etwa 90.000 pro Jahr um 75% gesenkt werden. Letztlich sind „nur“ etwa 3500 der 90.000 PatientInnen tatsächlich von einem Karzinom betroffen ($<4/100$). In jedem Fall muss natürlich bei Malignität operiert werden. Darauf berufen sich auch einige Chirurgen. Die Möglichkeit einen malignen Knoten zu übersehen, vermindert sich natürlich mit breit gestellter OP-Indikation. Allerdings gibt es nach der Operation auch Komplikationen. Bis zu 10% der Nebenschilddrüsen werden bei operativer Therapie verletzt, so die erwähnten Chirurgen. Dadurch kommt es zu einer Hypokalziämie und zu einem lebenslang zu behandelnden Hypoparathyreoidismus. Die Erhaltung von zumindest einer der Nebenschilddrüsen ist bei einer OP nach Dunhill wahrscheinlicher, bei der neben einer Lobektomie kontralateral nur eine subtotale Lobektomie erfolgt. Auch die

Gefahr der Recurrensparese ist bei operativen Eingriffen gegeben. Die lebenslange Thyroxinsubstitution ist je nach Operationsausmaß bei sehr vielen PatientInnen nach partieller/totaler Thyreoidektomie notwendig, aber auch die gestaltet sich als leichter wenn zumindest Reste der Schilddrüse vorhanden sind.

Es gibt nur kärgliche Literatur betreffend einen Vergleich der Ergebnisse einer RFA mit einer Schilddrüsenoperation. Ein direkter Vergleich der beiden Methoden ist aus folgenden Gründen problematisch. Im Falle einer Schilddrüsenoperation wird ein Knoten „in toto“ und damit zumindest der ganze Lappen oder die gesamte Schilddrüse entfernt. Bei der RFA wird der Knoten hingegen dauerhaft deutlich verkleinert und bindegewebig umgewandelt. Die konzeptionell unterschiedliche Qualität des Endpunktes („alles-oder-nichts“ im Falle der Operation versus „Miniaturisierung und Transformierung“ des Knotens in einen bindegewebigen Rest bei der RFA) lässt sich nicht zufriedenstellend in vergleichende Zahlen gießen, ähnlich wie sich die „nicht-erforderliche oder notwendige Operation, Narkose, Narbe, Rekonvaleszenz, lebenslange Schilddrüsen Hormontherapie“ auf Seite der RFA nur einseitig erfassen lassen. Was hingegen als gemeinsamer Nenner bleibt, sind messbare Unterschiede bei den Komplikationen sowie den Behandlungs- und Nachbehandlungskosten.

So verglich eine aktuelle Studie von Y. Che⁵⁵ in 2015 die Therapieergebnisse von 200 OPs (Gruppe A) mit 200 RFAs (Gruppe B). Alle RFA-PatientInnen erfüllten zumindest eines der folgende Einschlusskriterien: vorhandenes kosmetisches Problem, knoten-assoziierte Symptomatik, autonome Aktivität eines Knotens im Zusammenhang mit einer Thyreotoxikose oder Ablehnung einer Operation. Die PatientInnen der Gruppe A wurden unter Allgemeinanästhesie operiert und die Operationen wurden von Chirurgen mit einer klinischen Erfahrung von über 8 Jahren durchgeführt. Die Operationsmethoden der Wahl waren eine totale Thyreoidektomie oder eine Lobektomie.

Beide Gruppen wurden mittels Ultraschall nach 1, 6 und 12 Monaten kontrolliert. In der Gruppe A wurde eine Untersuchung der Schilddrüsenfunktion durchgeführt, um die Levothyroxindosis 1 Monat nach der OP anzupassen. Bei Abnormitäten wurde die Schilddrüsenfunktion jeden Monat reevaluiert bis zur Normalisierung.

	OP (n=200)	RFA (n=200)	P Wert
residuale Knoten (%)	11.9%	2.9%	0.004
Rezidivrate (%)	2.5%	0.05%	0.1
Komplikationsrate (%)	6%	1%	0.002
Postoperative Medikation (%)	71.5%	0	0.002
Hospitalisierung (Tage)	6.6 ± 1.6	2.1 ± 0.9	0

Tabelle 3: Operation versus RFA

Knotenresiduen waren in der OP- signifikant häufiger als in der RFA-Gruppe (11,9% vs. 2,9%). Bezüglich der Sicherheit war die RFA der Operation ebenfalls überlegen (6% vs.1%). Über vorübergehende Heiserkeit wurde bei 3 PatientInnen der OP-Gruppe und nur einem PatientInnen in der RFA-Gruppe berichtet. Zwei PatientInnen mit hingegen permanenter unilateraler Recurrensparese waren in der OP-Gruppe zu beklagen, wie auch weitere 6 PatientInnen mit transientem Hypoparathyreoidismus. Ein Patient der RFA-Gruppe erlitt eine Knotenruptur, aber diese war innerhalb von 2 Wochen spontan reversibel. Bezüglich Schilddrüsenfunktion und Medikation zeigte die OP-Gruppe eine wesentlich höhere postoperative Medikationsrate als die RFA-Gruppe. In ersterer hatten 71,5% der PatientInnen postoperativ eine Hypothyreose, welche täglich mit Euthyrox behandelt werden musste. In der RFA-Gruppe hatten 93% der PatientInnen normale T3, T4 und TSH-Konzentrationen. Nur 7% der PatientInnen zeigten einen verminderten TSH-Wert ohne Erhöhung von T3 oder T4 und ohne Zeichen der Hyperthyreose. Die Spontanfunktion der Schilddrüse erhöhte sich bei diesen PatientInnen innerhalb des ersten Monats ohne Therapie. Die RFA sollte laut dieser Studie als first-line Therapie für benigne Knotenerkrankungen in Erwägung gezogen werden.⁵⁵

Die Radiofrequenzablation ist minimal-invasiv und erlaubt eine gezielte Entfernung der Schilddrüsenknoten bei bestmöglicher Erhaltung von gesundem, paranodulärem Gewebe, welches auch nach therapeutischer Intervention normal Schilddrüsenhormone produziert. Somit ist in aller Regel keine lebenslange Schilddrüsenmedikation notwendig, was nicht nur physiologischer ist, sondern auch die Lebensqualität des/der PatientIn erhält. Vor allem bei multiplen Läsionen

in beiden Lappen ist eine punktuelle Ablation gewebeschonender als die vollständige Entfernung des Organs.

Die perkutane RFA hat auch den Vorteil der prinzipiell wiederholbaren Intervention mit praktisch fehlender Narbenbildung. Sie erspart mögliche Komplikationen einer Narkose. Da die RFA in Lokalanästhesie bei wachem Bewusstsein des/der PatientIn durchgeführt wird, ist eine Operationstauglichkeit keine Voraussetzung und somit bei älteren PatientInnen oder jenen mit Komorbiditäten und anderen klinischen oder sozialen Unwägbarkeiten bzw. Hindernissen von Vorteil.

Des Weiteren ist bei komplikationslosem Eingriff nach kurzzeitiger Überwachung eine stationäre Aufnahme des/der PatientIn nicht notwendig, was eine schnellere Genesung ermöglicht. Die meisten berufstätigen PatientInnen nehmen sich einen Krankenstandstag und sich auch körperlich in kurzer Zeit wieder belastbar. Das wiederum bedeutet geringere Kosten für das Gesundheitssystem.

Es ist offensichtlich, dass der Vorteil der Operation in der endgültigen histologischen Aufbereitung des Präparates liegt und somit eine sichere Diagnose und Therapie erlaubt. Das akzidentell gefundene Mikrokarzinom nach einer Operation sollte klinisch keinen eindeutigen Vorteil gegenüber nicht-entdeckten Mikrokarzinomen bei der RFA darstellen, da man heute davon ausgeht, dass die meisten der Mikrokarzinome einen benignen Verlauf zeigen und mit einer Operation wahrscheinlich übertherapiert sind.⁵⁶ Es ist jedoch sicher wichtig, die Langzeitergebnisse der RFA hinsichtlich möglich später entdeckter maligner Knoten und deren klinischen Verlauf abzuwarten. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht auch interessant über eine neue Studie⁵⁷ zu berichten, bei der 92 PatientInnen mit low-risk Mikrokarzinomen (≤ 1 cm Durchmesser) mittels RFA behandelt wurden. Nachfolgende Stanzbiopsien nach 18 Monaten aus dem ehemaligen Tumor- und perinodalem Gewebe zeigten in keinem einzigen Fall einen Hinweis auf einen residualen Tumor bzw. ein Rezidiv, obwohl auch in dieser klinischen Konstellation entsprechende Langzeitergebnisse abzuwarten bleiben.

1.6.5.8 Guidelines

Die Österreichische Schilddrüsengesellschaft nahm 2016 in einem Statement nachfolgend auf ein interdisziplinär besetztes Mittagssymposium zur RFA von Schilddrüsenknoten und -zysten wie folgt Stellung⁵⁸:

- 1) Die Schilddrüsenoperation bzw. Radiojodtherapie stellt derzeit die Standardtherapie bei der Behandlung symptomatischer Knoten/Zysten bzw. autonomer Knotenbildung dar.
- 2) Bei Kontraindikation bzw. Ablehnung der Standardtherapie durch den/die PatientIn stellt die RFA von Schilddrüsenknoten eine ambulante Therapieoption mit hoher Effektivität und niedriger Komplikationsrate dar. Sie erweitert das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten und erlaubt im gegebenen Fall eine individuelle Therapieplanung.
- 3) Die RFA bedarf zur Durchführung einer speziellen Ausbildung und Einrichtung. Eine teilweise Rückvergütung seitens der Kassen gibt es derzeit entweder nicht oder nur auf sporadischer Basis.

Die neuen 2016 Guidelines der American Association of Clinical Endocrinologists, des American College of Endocrinology und der Associazione Medici Endocrinologi⁵⁹ Medical schreiben wie folgt:

„...US-guided thermal ablation treatments may be considered for solid or mixed symptomatic benign thyroid nodules.

...Altogether, RFA may offer a less expensive and less invasive alternative to thyroid surgery, without the risk of subsequent cutaneous scar or hypothyroidism, for patients with steadily growing benign thyroid nodules who warrant treatment for cosmetic reasons or local symptoms“.

2 Material und Methoden

Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war die Evaluation der Effektivität der Radiofrequenzablation sowie die Erfassung von Komplikationen und Nebenwirkungen.

Hauptzielgröße

Als Hauptzielgröße diente der Rückgang des sonographisch ermittelten Knotenvolumens in Prozent 3 und 12 Monate nach der RFA und das Ausmaß der Normalisierung der spontanen Schilddrüsenfunktion nach Behandlung autonomer Knoten. Eine Volumenreduktion von $\geq 50\%$ wurde entsprechend internationaler Maßstäbe als erfolgreiche Ablation gewertet.

Nebenzielparameter

Als Nebenzielparameter wurden der Rückgang im Symptomatic Score, Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses und Erfassung der Nebenwirkungen bzw. Komplikationen des Verfahrens herangezogen.

Patienten

Als Grundlage der Arbeit diente die Analyse prospektiv bereits festgelegter Zielvariablen erhoben im Schilddrüsen Endokrinologie Osteoporose Institut Dobnig. Dabei handelt es sich um die Auswertung der ersten österreichischen Daten bezüglich Radiofrequenzablation bei benignen Schilddrüsenknoten. Von 158 PatientInnen (119 Frauen, 39 Männer) mit 205 Schilddrüsenknoten wurden die Patientenakten analysiert, die Daten zu den a priori definierten Outcome-Variablen extrahiert, in eine Datenbank eingegeben und anschließend ausgewertet.

Bei jedem dieser PatientInnen wurde mindestens ein Schilddrüsenknoten mittels Radiofrequenzablation behandelt.

88.7% der PatientInnen kamen über Eigeninitiative in das Institut (zumeist über Internetrecherchen), 2.6% wurden von Haus- oder Fachärzten unterschiedlicher Disziplinen und 8.6% von Schilddrüsen spezialisten mit der spezifischen Fragestellung zugewiesen, ob eine RFA im vorliegenden Fall möglich wäre. Bei

120 von 158 PatientInnen (76%) war eine Indikation zu einer Schilddrüsenoperation in schriftlicher Form vorliegend.

Das Alter der PatientInnen lag bei 53 ± 13 Jahren und erstreckte sich von 22 bis 84 Jahren.

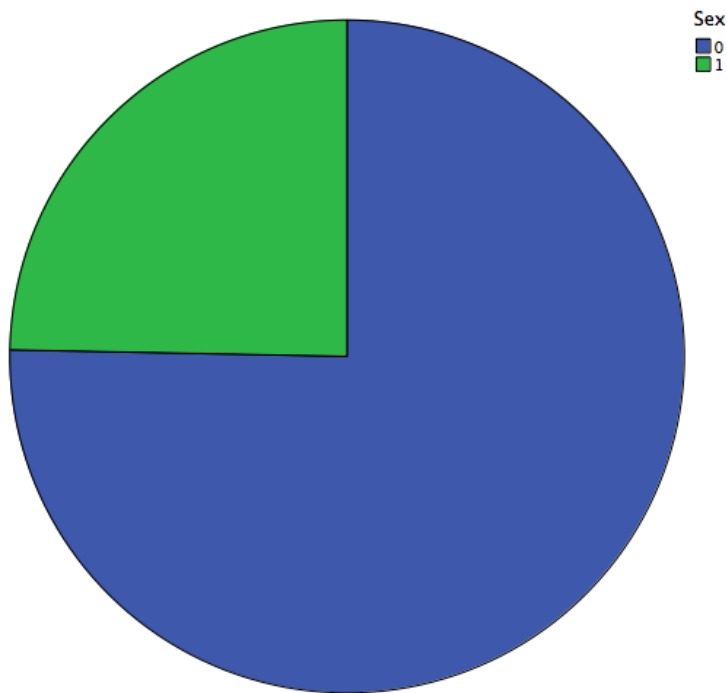


Abbildung 15: Geschlechtsverteilung in unserer Kohorte von 158 PatientInnen
0=weiblich 1=männlich

Von insgesamt 170 dominanten Knotenbildungen (100%) wurde eine gezielte Feinnadelpunktion (FNP) in 25.9% der Fälle auswärts durchgeführt und musste wegen Konkordanz zum insuspekten sonographischen Befund nicht wiederholt werden. Bei 55.3% wurde eine gezielte Feinnadelkapillarzytologie (FNCC) durchgeführt (2-fach pro Knoten) und in weiteren 18.2% für nicht notwendig erachtet wegen eines eindeutig benignen Ultraschallaspektes oder einer fokalen Mehrspeicherung in der Szintigraphie (heiße Knoten haben ein Malignitätsrisiko im Promillebereich und werden generell nicht punktiert). Eine Patientin war selbst Ärztin und lehnte trotz Empfehlung die FNCC auf eigene Verantwortung ab (0.6%). Die restlichen Knotenbildungen waren sonographisch unauffällige, solide oder zystische Knoten, die während der Behandlung des dominanten Knoten mittherapiert werden konnten.

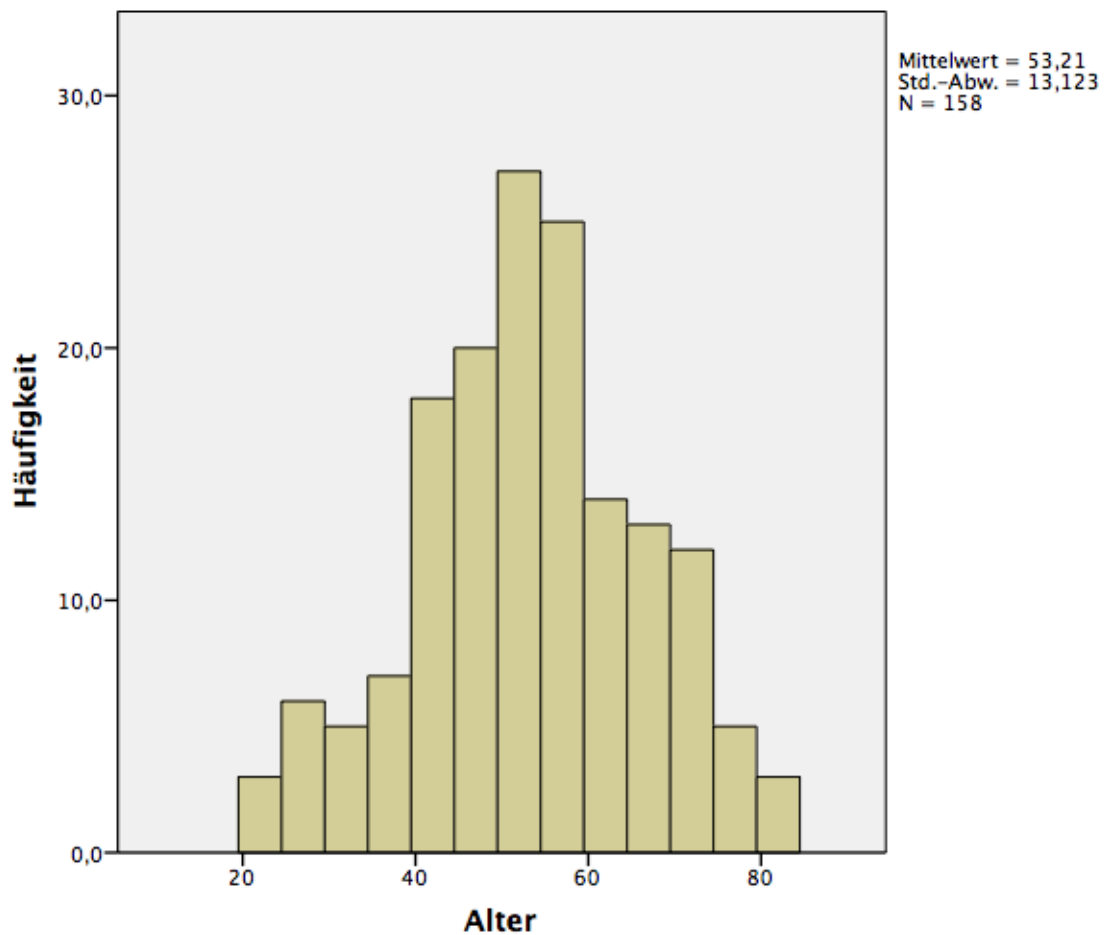


Abbildung 16: Altersverteilung in unserer Kohorte von 158 PatientInnen

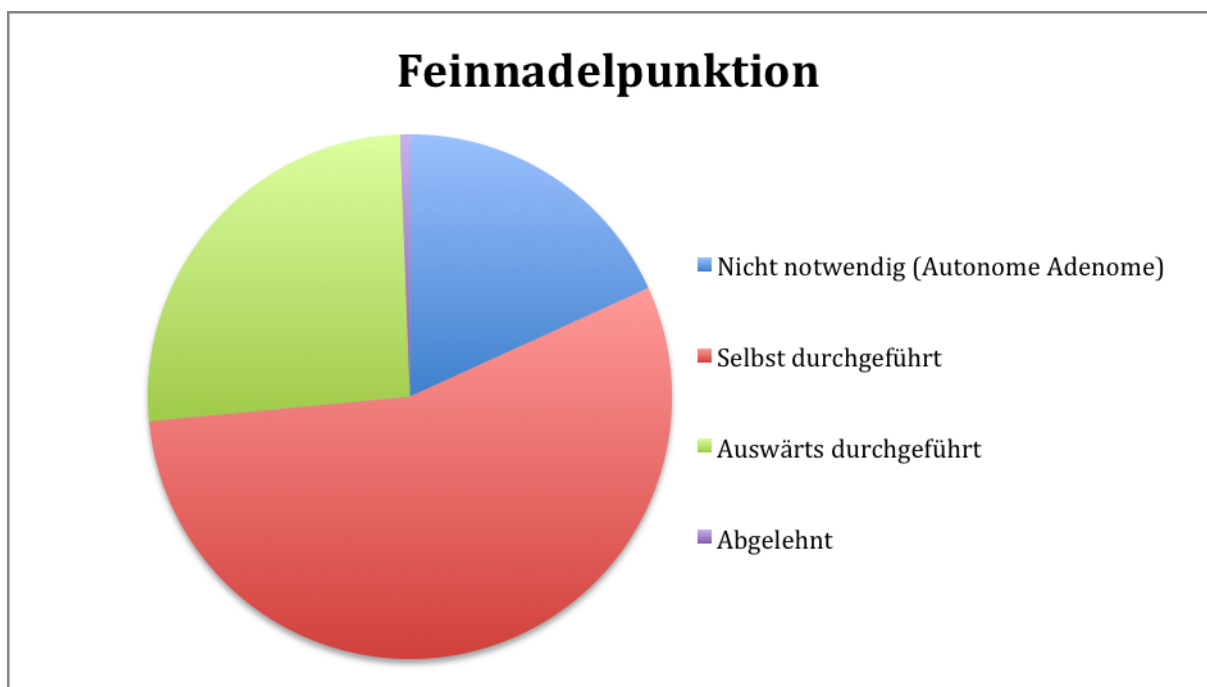


Abbildung 17: Aufteilung der Abklärung von 170 dominanten Knoten mittels Feinnadelpunktion bzw. Feinnadelkapillarzytologie.

Radiofrequenzablation

Die RFA wurde ultraschallgezielt und einmalig durchgeführt. Die PatientInnen wurden generell alle monitorisiert (pO₂, EKG, Atemfrequenz, Blutdruck) und die Vitalparameter von einer Intensivschwester laufend beobachtet und protokolliert. In unmittelbarer Nähe stehen bzw. befinden sich eine Sauerstoffflasche, ein Defibrillator, Intubationsbesteck und Notfallmedikamente.

Vor der Behandlung wurden die PatientInnen mit 2%igem Xylocain lokal anästhesiert. Pro Patient wurde im Durchschnitt 13.7ml der Injektionslösung verwendet mit einem Minimum von 3ml und einem Maximum von 32ml, dies hauptsächlich in Abhängigkeit von der Knotengröße.

Es wurde ein RF Generator der Firma VIVA RF System mit angeschlossener wassergekühlter RF Sonde benützt. Die Sonden hatten einen Durchmesser von 18G und eine Länge von 7 bzw. 10cm. Die verwendete Nadellänge wurde je nach Knotenlage und Größe der Knotenbildung variiert. Bei 95.1% kam die Nadellänge von 7cm und bei 4.9% jene mit 10cm Länge zum Einsatz. Am eingeführten Ende der Sonde gibt es zudem variable, sogenannte „active tips“, also unterschiedlich lange Endstrecken (5-15mm), aus denen die Radiowellen austreten. So wurden mit zunehmender Knotengröße Sonden mit längeren active tips verwendet. Bei 23% betrug diese Länge 5mm, bei 43.5% 7mm, bei 30.4% 10mm und bei 3.1% 15mm.

Die initial eingestellte Leistung des Generators lag bei 40 Watt und wurde, je nach Bildung eines hyperechogenen Hofes im Ultraschall nach wenigen Sekunden, entweder belassen oder in 10- bis 20 Watt-Schritten erhöht. Die notwendige Wattzahl hing in erster Linie mit der Beschaffenheit des Knotens und dem Vorkommen zystischer Hohlräume zusammen.

Es wurden zwischen 25 und 120 Watt zur Ablation der Knoten benötigt, wobei der Durchschnitt bei 52±17 Watt lag.

Die durch die Radiowellen verabreichte Wärmemenge lag zwischen 0.1 und 49 kcal mit einem Durchschnittswert von 4.6±6.0 kcal pro behandeltem Knoten.

Die Elektrode wurde für mehr Sicherheit und Halt im Gewebe entlang der transisthmischen Achse in die Schilddrüse eingeführt. Zystische Komponenten wurden vor der RFA punktiert.

Sehr kleine Knoten konnten ablatiert werden ohne die Elektrode zu bewegen. Größere Knoten wurden in kleine Kompartimente unterteilt und diese mittels „moving-shot“ Technik mit ultraschallgezielten Bewegungen der Elektrode so behandelt, dass der Knoten in seiner gesamten räumlichen Ausdehnung erfasst wurde.

Der Knotendurchmesser der behandelten Knoten lag im Durchschnitt bei 3.5 ± 1.4 cm. Der größte Knotendurchmesser lag bei 9.1 cm und der kleinste bei 0.7 cm.

Während der RFA wurden die PatientInnen mehrmals nach ihrem Wohlbefinden befragt um etwaige Stimmveränderungen frühzeitig zu erkennen.

Statistische Methoden:

Die meisten Daten dieser Studie werden deskriptiv dargestellt. Unterschiede wurden nur innerhalb von bestimmten PatientInnengruppen (wie z.B. Ausgangsknotengröße „klein“) und nicht zwischen den Gruppen berechnet. Für parametrische Variablen wurde der Student's T test und für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Benutzt wurde SPSS Version 24.0.

3 Ergebnisse – Resultate

Allgemeines

Die Studienkohorte bestand aus 158 PatientInnen, die insgesamt 205 Schilddrüsenknoten aufwiesen und 53 ± 13 Jahre alt waren. Der Beginn der Behandlungen lag im April 2014. Alle wurden mit einer einmaligen RFA unter Lokalanästhesie im Schilddrüsen Endokrinologie Osteoporose Institut Dobnig behandelt. 75% der PatientInnen waren Frauen und in 87% die PatientInnen Selbstzuweiser. In 75%, 21% und 4% wurden in der Sitzung ein, zwei oder drei Knoten ablatiert, in 14% war der Eingriff bilateral. Heiße Knoten waren bei 21 PatientInnen vorhanden. Eine Operationsempfehlung eines auswärtigen Zentrums lag bei 76% der PatientInnen in schriftlicher Form vor.

Der Großteil der Schilddrüsenknoten war mit 66.3% überwiegend solide. Bei den restlichen zystischen oder überwiegend zystischen Knoten wurde meist der Inhalt der zystischen Komponente zuerst punktiert um die Größe für die RFA zu reduzieren. Bei zähflüssigen Inhalten sogenannter Kolloidzysten wurde ein Vakuum-Absauggerät in Verbindung mit deutlich dickeren 16G oder 18G Nadeln zum Einsatz gebracht bevor die RFA durchgeführt wurde.



Abbildung 18: Knotenstruktur in Abhängigkeit der zystischen Komponente

Überwiegend solide Knoten (0-30% zystisch) bei 66,3%

Gemischte Knoten (30,1-69,9% zystisch) bei 20,1%

Überwiegend zystische Knoten (70-100% zystisch) bei 13,6%.

Die RFA Behandlung dauerte im Schnitt 43 ± 16 Minuten und umfasste die Zeit von Beginn der Hautdesinfektion bis zum Auflegen des Kühlpads nach erfolgreichem Eingriff. Die reine „Generatorzeit“, also die Zeit während der die Energie über die Sondenspitze abgegeben wurde, betrug im Durchschnitt 8.5 ± 5.9 Minuten pro Knoten.

Bei 87.3% der PatientInnen konnte die RFA ohne Unterbrechung mit einmaliger lokaler Betäubung durchgeführt werden. Bei 9.5% musste ein Lokalanästhetikum 1 bis 2 Mal, bei 3.2% der PatientInnen 3 Mal nachgespritzt werden. In keinem der Fälle musste die RFA abgebrochen werden.

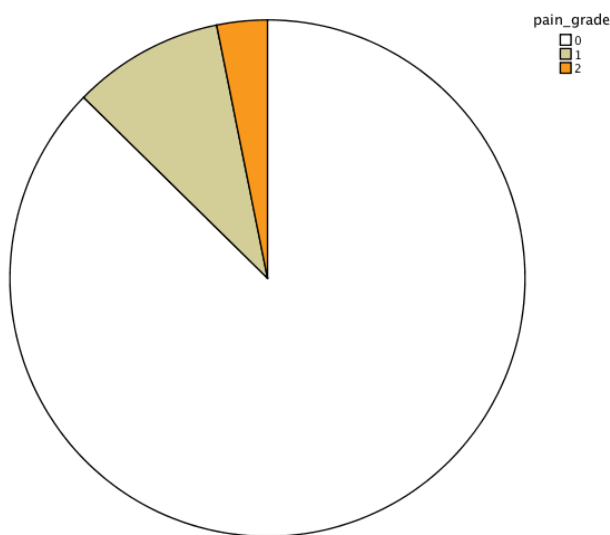


Abbildung 19: Periinterventionelle Beschwerden

Weiß= Praktisch keine Beschwerden; leicht brennender Schmerz bei Anästhesie
 Grün= RFA wurde 1-2 Mal unterbrochen, nachgespritzt
 Orange= RFA wurde ≥ 3 Mal unterbrochen, nachgespritzt

Bei 17.7% aller PatientInnen wurde mittels Szintigraphie eine Autonomie eines Schilddrüsenknotens diagnostiziert. 13.2% der PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Szintigraphie hyperthyreot oder euthyreot unter entsprechender thyreostatischer Therapie.

Volumenreduktion

Der cut-off für die Ermittlung der Volumenreduktion als Hauptzielparameter der Studie lag, laut internationalem Standard, bei einem prospektiv definierten Wert von 50%. Alles von 50% Volumsreduktion oder darüber wurde daher als therapeutischer Erfolg gewertet.

Das initiale Knotenvolumen betrug zwischen 0.1-157ml mit einem Durchschnitt von 15.8 ± 20.3 ml.

Follow-up Ultraschallergebnisse liegen von 152 PatientInnen von 204 Knoten zum 3 Monate- und von 33 Knoten zum 12-Monate Zeitpunkt vor.

Wir verglichen die Veränderung des Knotenvolumens in Abhängigkeit der Ausgangsknotengröße sowie in Abhängigkeit der Knotenzusammensetzung, wobei wir beide Bewertungskategorien in jeweils drei Gruppen unterteilten.

Bewertung nach Ausgangsknotengröße

Kleine Knoten hatten definitionsgemäß ein Volumen zwischen 0-10ml, mittelgroße 10-20ml und große Knoten Volumina von über 20ml (siehe Tabelle).

	0-10 ml	N	10-20 ml	N	>20 ml	N
Baseline	4.0±2.6	105	13.3±2.2	43	41.7±25.1***	52
3 Monate	1.2±1.0***	83	5.1±2.5***	32	19.7±18.1***	41
12 Monate	0.8±1.0**	12	3.8±2.7**	8	10.2±9.6**	12

Tabelle 4: Veränderung des Knotenvolumens (ml) in Abhängigkeit der Ausgangsknotengröße **P<0.01, ***P<0.005

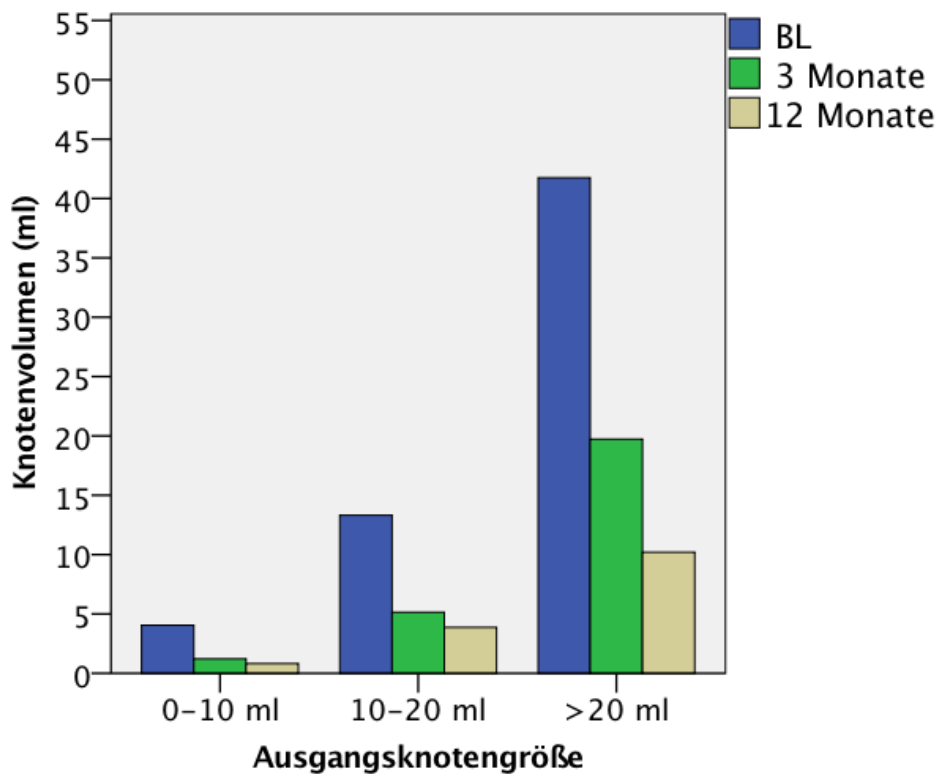


Abbildung 20: Knotenvolumen in ml in Abhängigkeit der Ausgangsknotengröße

Es zeigt sich eine Volumenreduktion bei Knoten aller Kategorien unabhängig von der Ausgangsgröße. Die RFA war somit bei jeder Knotengröße erfolgreich.

Prozentuell gesehen schrumpften kleine Knoten nach 3 Monaten um $70.4 \pm 17.9\%$ und nach 12 Monaten um $85.8 \pm 12.4\%$. Mittelhohe Knoten zeigten eine Volumenreduktion von $61.9 \pm 15.1\%$ nach 3 Monaten und nach 12 Monaten eine Reduktion von $70.5 \pm 20.7\%$. Große Knoten schrumpften auf $57.4 \pm 13.7\%$ bei der ersten Nachsorge und zeigten in der letzten Kontrolle eine Volumenreduktion von $75.7 \pm 14.5\%$ der Ausgangsgröße (siehe Tabelle).

Besonders wirksam erwies sich die RFA prozentuell gesehen bei kleinen Knoten, wobei aber auch bei großen Knoten eine erhebliche prozentuelle Volumenreduktion erreicht werden konnte.

	0-10 ml	N	10-20 ml	N	>20 ml	N
3 Monate	70.4±17.9***	83	61.9±15.1***	32	57.4±13.7***	40
12 Monate	85.8±12.4***	12	70.5±20.7***	8	75.7±14.5***	12

Tabelle 5: Veränderung des Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit von der Ausgangsknotengröße ***P<0.005

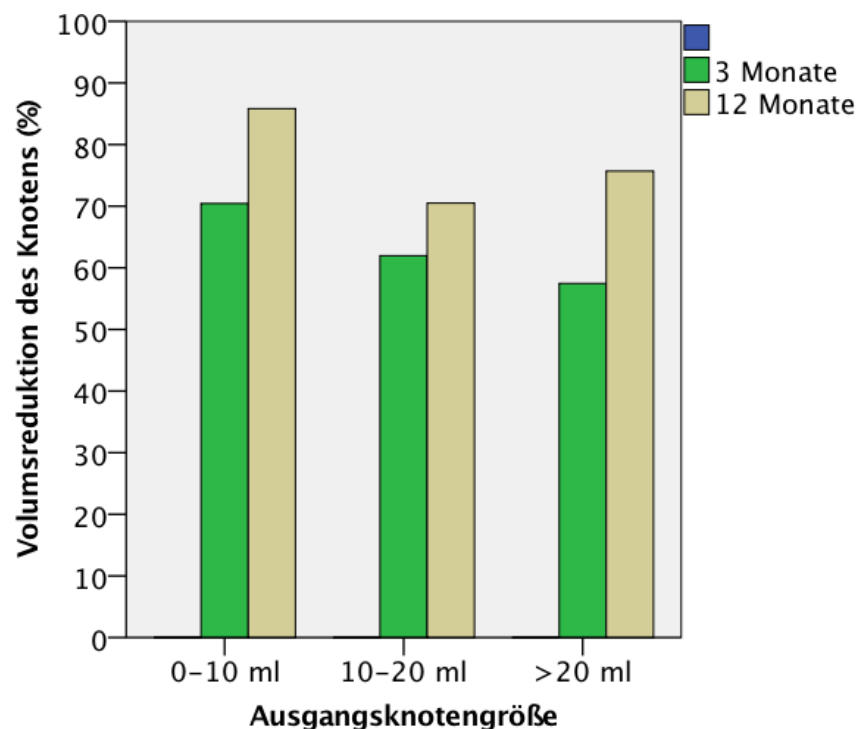


Abbildung 21: Veränderung des Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit der Ausgangsgröße

Bewertung nach Knotenzusammensetzung

In Abhängigkeit vom zystischen Knotenanteil wurden die Knoten wie oben angeführt in "solide", "gemischt" und "zystisch" eingeteilt.

Überwiegend **solide Knoten** wurden von einer Durchschnittsgröße von 15.2±20.2ml nach 12 Monaten auf 5.3±5.0ml reduziert mit einer prozentuellen Volumenreduktion von 75.8±13.3%.

Gemischte Knoten zeigten eine Größenverringerung von 13.4±16.5ml auf 3.3±2.9ml nach 12 Monaten mit einer Veränderung des Knotenvolumens um durchschnittlich 70.3±21.2% über diesen Zeitraum.

Überwiegend zystische Knoten verkleinerten sich von $21.3 \pm 23.6 \text{ ml}$ auf $5.9 \pm 12.6 \text{ ml}$, was einer Volumenreduktion von $89.5 \pm 14.2\%$ nach 12 Monaten entspricht (siehe Tabelle).

	0-30%	N	30-70%	N	70-100%	N
Baseline	15.2 ± 20.2	151	13.4 ± 16.5	22	21.3 ± 23.6	27
3 Monate	$7.0 \pm 11.7^{***}$	118	7.5 ± 17.0	19	$5.3 \pm 9.6^*$	19
12 Monate	$5.3 \pm 5.0^{***}$	18	$3.3 \pm 2.9^*$	6	5.9 ± 12.6	8

Tabelle 6: Veränderung des Knotenvolumens in Abhängigkeit des zystischen Knotenanteils in ml *P<0.05, ***P<0.005

	0-30%	N	30-70%	N	70-100%	N
3 Monate	$62.4 \pm 16.5^{***}$	118	$66.1 \pm 15.9^{***}$	18	$82.6 \pm 12.7^{***}$	19
12 Monate	$75.8 \pm 13.3^{***}$	18	$70.3 \pm 21.5^{***}$	6	$89.5 \pm 14.2^{***}$	8

Tabelle 7: Veränderung des Knotenvolumens in Abhängigkeit des zystischen Knotenanteils in Prozent. ***P<0.005

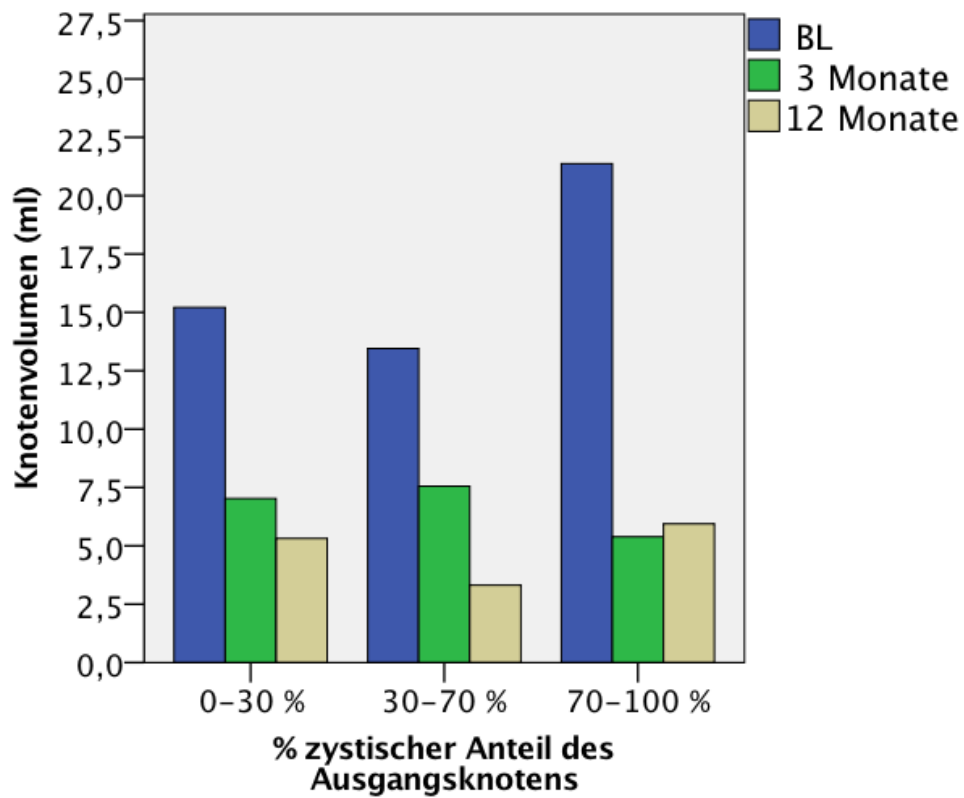


Abbildung 22: Veränderung des Knotenvolumens (ml) in Abhängigkeit der zystischen Komponente

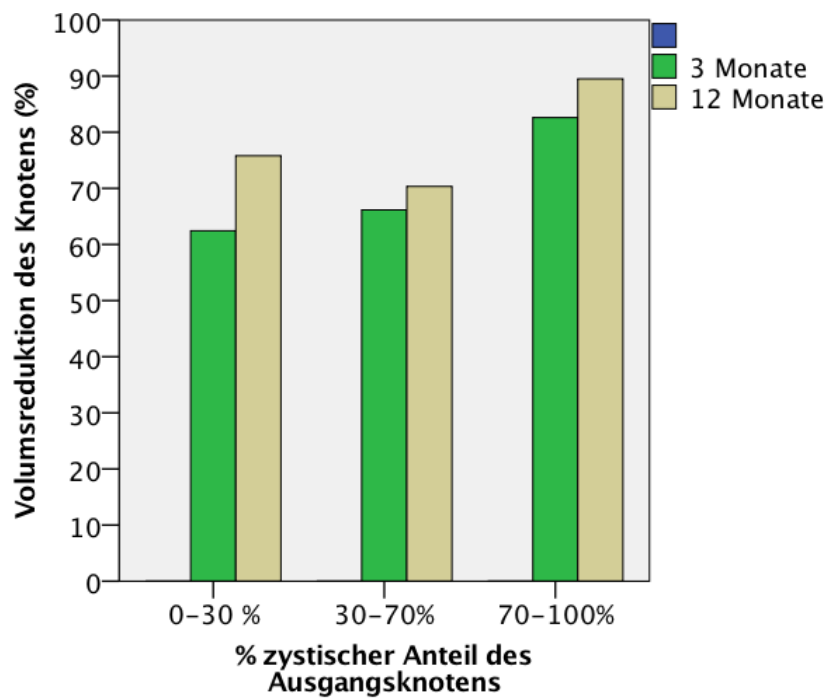


Abbildung 23: Veränderung des Knotenvolumens (%) in Abhängigkeit der zystischen Komponente

Das Gesamtvolumen der Schilddrüse reduzierte sich nach 1 Jahr von durchschnittlich gemessenen $35.2 \pm 25 \text{ ml}$ auf $16.7 \pm 6.2 \text{ ml}$. Das ipsilaterale Lappenvolumen auf Seite des dominanten Knoten konnte von $26.9 \pm 22.9 \text{ ml}$ auf $9.9 \pm 4.4 \text{ ml}$ gesenkt werden, während das kontralaterale Lappenvolumen von $8.7 \pm 5.5 \text{ ml}$ auf $6.7 \pm 2.8 \text{ ml}$ in 12 Monaten zurückging. Alle diese Veränderungen waren hochsignifikant unterschiedlich zum Ausgangswert.

Die Erklärung für den leichten, jedoch signifikanten Rückgang auch des kontralateralen Schilddrüsenlappenvolumens dürfte darin liegen, dass 14% der PatientInnen einen bilateralen Eingriff hatten, also nicht nur die dominante Seite behandelt wurde.

Autonome Knoten

Im Hinblick auf autonome Knoten konnte eine Größenreduktion von durchschnittlichen $8.6 \pm 14.4 \text{ ml}$ auf $1.4 \pm 1.5 \text{ ml}$ nach 12 Monaten erreicht werden mit einer prozentuellen Volumenreduktion von $86.0 \pm 11.6\%$. Diese Veränderungen waren nicht signifikant unterschiedlich. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Fallzahl hier deutlich kleiner gegenüber der Gruppe mit „kalten“ Knoten war. Nicht-autonome Knoten schrumpften im Vergleich von $16.1 \pm 18.1 \text{ ml}$ auf $5.8 \pm 7.6 \text{ ml}$ was einem Prozentsatz von $77 \pm 17\%$ entsprach.

	„kalte“ Knoten	N	heiße Knoten	N
Baseline	16.1 ± 18.1	172	8.6 ± 14.4	27
3 Monate	$6.5 \pm 9.4^{***}$	135	5.5 ± 16.6	21
12 Monate	$5.8 \pm 7.6^{***}$	27	1.4 ± 1.5	4

Tabelle 8: Veränderung des Knotenvolumens autonomer vs. nicht-autonomer Knoten in ml
Die Veränderungen in der Gruppe mit heißen Knoten nach 3 und 12 Monaten war nicht signifikant ($P=0,15$) *** $P<0.005$

	“kalte“ Knoten	N	heiße Knoten	N
3 Monate	65.8±17***	135	62.2±18.7***	20
12 Monate	77.0±17***	27	86.0±11.6***	4

Tabelle 9: Veränderung des Knotenvolumens autonomer vs. nicht-autonomer Knoten in Prozent. *P<0.005**

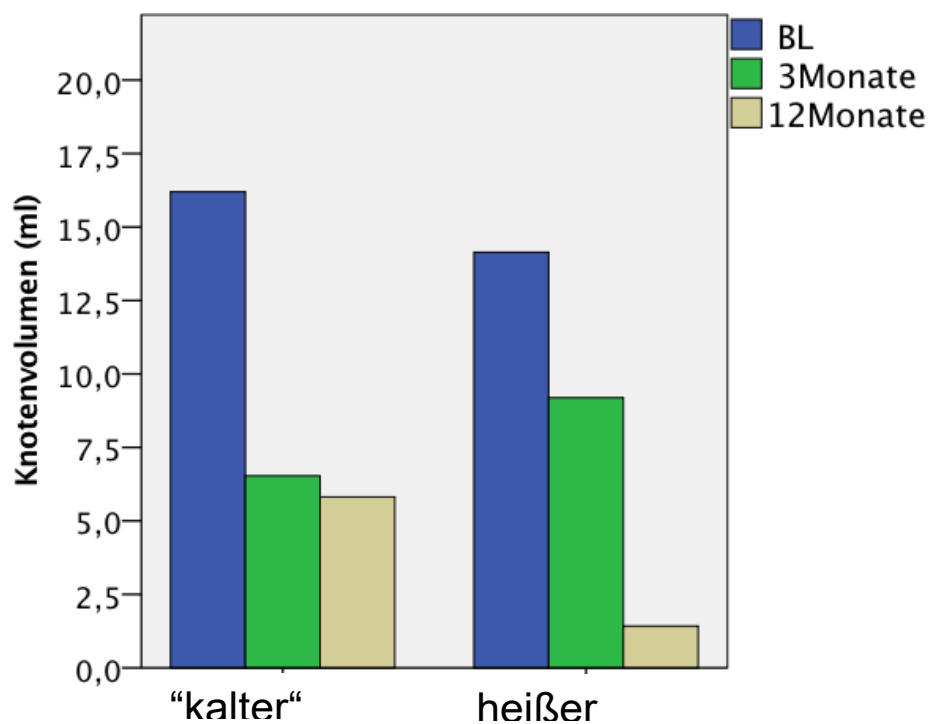


Abbildung 24: Veränderung des Knotenvolumens (ml) bei autonomen vs. nicht-autonomen Knoten

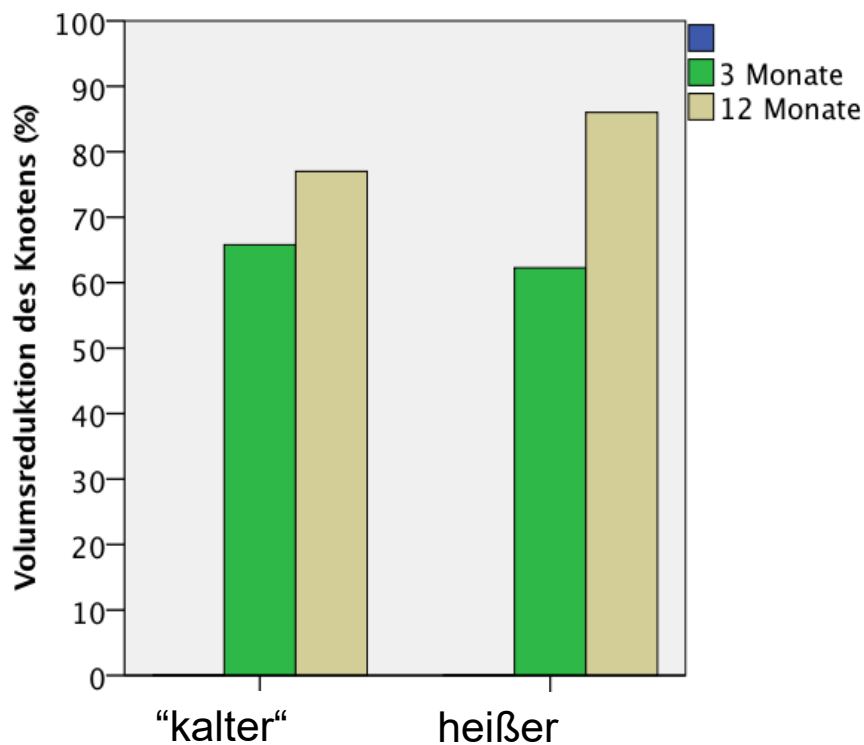


Abbildung 25: Veränderung des Knotenvolumens (ml) bei autonomen vs. nicht-autonomen Knoten

21 PatientInnen hatten autonome Knotenbildungen laut Szintigramm. Alle PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung bei uns entweder eine Hyperthyreose oder wurden mittels Thyreostatika therapiert.

Für 14 dieser PatientInnen lagen 3 Monatsergebnisse nach RFA vor.

12 der PatientInnen (86%) waren zu diesem Zeitpunkt euthyreot ohne Einnahme von Medikation. 2 PatientInnen waren latent hyperthyreot ohne Thyreostatikaeinnahme.

Bei einem der Patienten wurde ein zuvor nicht sichtbares (da vom größeren autonomen Adenom „überstrahlt“) und somit ein neues, autonomes Adenom diagnostiziert, wobei das ursprünglich behandelte sich in der Szintigraphie nicht mehr darstellte. Das autonome Adenom des zweiten Patienten ist in der Szintigraphie nicht mehr sichtbar, der TSH Wert jedoch niedrig. Manchmal kann jedoch eine TSH Normalisierung mehr als 3 Monate Zeit in Anspruch nehmen, u.U. ist also auch dieser Patient suffizient therapiert worden.

Cosmetic Score

Die kosmetischen Ergebnisse der RFA wurden anhand eines „Cosmetic Scores“ beurteilt, in den haptische wie auch visuelle Eindrücke eingehen.

Dieser Score wird wie folgt definiert:

0= nicht palpabler Knoten

1= palpabler Knoten

2= nur beim Schlucken, oder bei Reklination des Kopfes sichtbar

3= bereits mit freiem Auge sichtbar

	PatientInnenzahl	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Baseline	244	25.3	15.6	16.9	42.2
3 Monate	113	47.8	36.3	10.6	5.3
12 Monate	27	51.9	37.0	7.4	3.7

Tabelle 10: Cosmetic Score im Verlauf nach 3 und 12 Monaten (in % der PatientInnen)

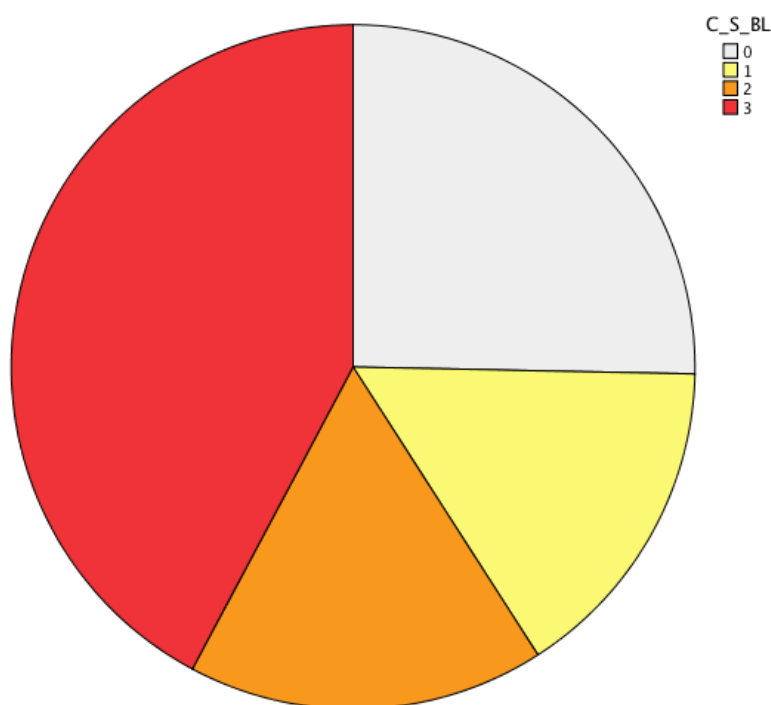


Abbildung 26: Cosmetic Score vor RFA

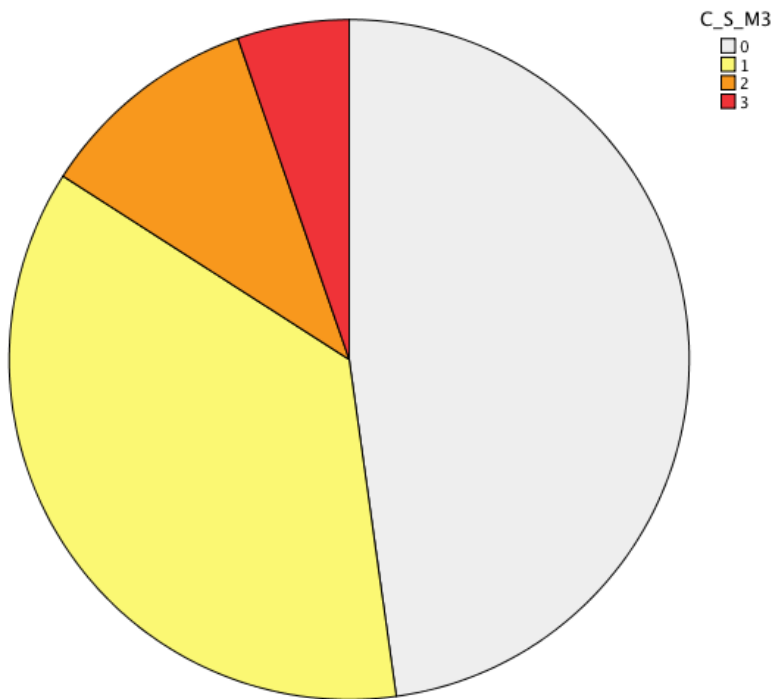


Abbildung 27: Cosmetic Score nach RFA

Dabei zeigte sich bereits nach 3 Monaten eine hochsignifikante ($P < 0,001$) Verbesserung dieses Scores mit deutlichem Rückgang visuell spontan oder beim Schlucken sichtbarer Knoten.

Knoten-assoziierte Beschwerden und Symptomatic Score

Vor der RFA hatten, gemessen mit der Visual Analogue Scale (VAS), 51% der PatientInnen einen Score von 3 oder darüber, also eindeutig Knoten-assoziierte Beschwerden. Nach 3 Monaten lag nur noch 1% der PatientInnen bei einem Score von >3 . Nach 12 Monaten gaben 3.7% Beschwerden mit einem identen cut-off in der VAS Skala an.

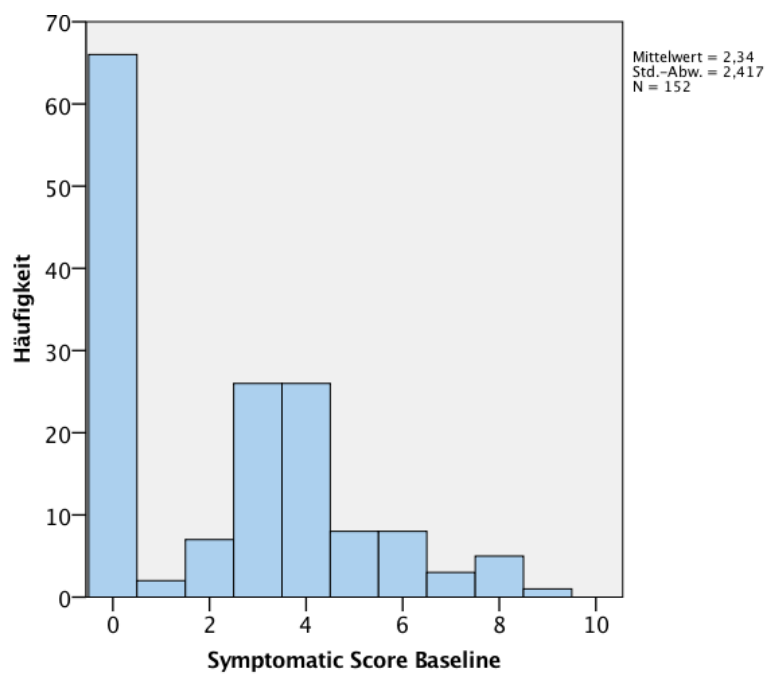


Abbildung 28: Symptomatic Score vor RFA

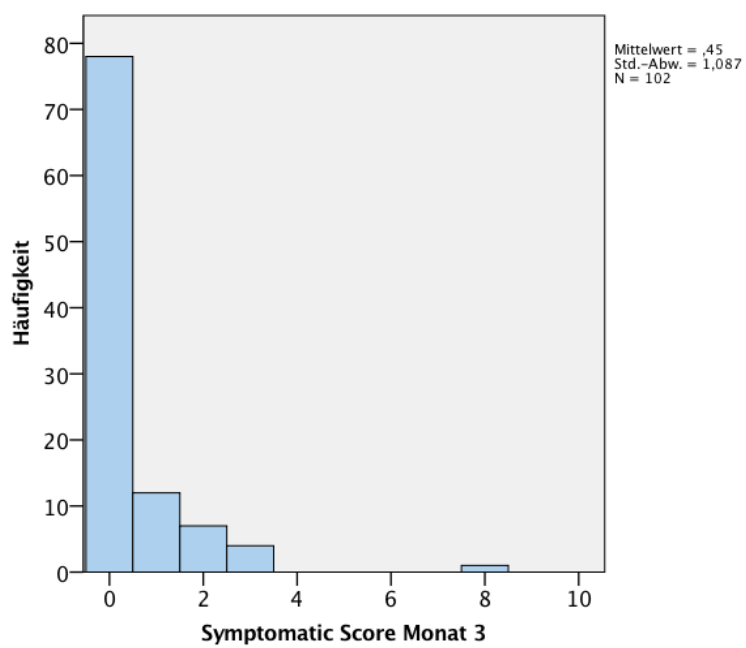


Abbildung 29: Symptomatic Score nach RFA

Komplikationen

Die RFA verlief in der Nachbeobachtung bei 85.2% der PatientInnen komplikationslos und ohne Auftreten von Beschwerden in den Tagen nach dem Eingriff. Bei 11.8% traten minimale Komplikationen auf und bei 2.4% mäßig ausgeprägte Komplikationen, welche jedoch in allen Fällen reversibel waren. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer Wundinfektion mit nachfolgender Abszessoperation, was als schwerwiegende, irreversible Komplikation gewertet wurde.

Eine sofort und damit noch während des Eingriffs bemerkbare Recurrensparese trat bei 2 PatientInnen auf. Diese stellten sich jedoch als temporär und damit als reversible Nebenwirkung heraus, da sie bei der ersten 3-Monatskontrolle nicht mehr vorhanden waren.

Die Art und Häufigkeit der Komplikationen ist in unten stehender Tabelle dargestellt.

Komplikationen nach RFA	Häufigkeit
Keine	85.2%
Minimal und reversibel	11.8%
subcutanes Hämatom	6.4% (10)
HWS Beschwerden	1.2% (2)
subfebrile Temperatur	1.2% (2)
Schluckbeschwerden	1.2% (2)
Schmerzen	1.2% (2)
Druckgefühl im Hals	0.6% (1)
Mäßig und reversibel	2.4%
Heiserkeit temporär	1.2% (2)
passagere Hyperthyreose	0.6% (1)
Wundinfektion, Antibiose	0.6% (1)
Irreversibel	0.6%
Wundinfektion, Abszessoperation	0.6% (1)

Tabelle 11: Art und Häufigkeit der Komplikationen

TSH und freie Schilddrüsenhormone

	„kalte“ Knoten	N=	„heiße“ Knoten	N=
TSH BL	1.35±0.77	123	0.84±0.86	21
TSH 3 Mon	1.81±1.10***	81	1.57±0.72***	13
TSH 12 Mon	1.83±0.94***	19	1.38±0.45*	3
fT4 BL	14.9±2.6	113	15.1±6.9	19
fT4 3 Mon	15.1±3.2***	76	13.6±1.6***	13
fT4 12 Mon	15.1±1.6***	18	12.0±0.0	2
fT3 BL	4.75±0.57	98	5.80±2.78	19
fT3 3 Mon	4.87±0.74***	75	4.90±0.42***	13
fT3 12 Mon	4.82±0.47***	18	4.45±0.49*	2

Tabelle 12: TSH und freie Schilddrüsenhormone *P<0.05, ***P<0.001

Als Verlaufsparemeter und zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion wurden das TSH sowie die freien Schilddrüsenhormone fT4 und fT3 herangezogen. In der Tabelle sind die Werte für PatientInnen mit und ohne autonome Knotenbildungen getrennt dargestellt. Zu bedenken gilt, dass zahlreiche PatientInnen in der Gruppe mit heißen Knotenbildungen zum Zeitpunkt der Blutabnahme bereits eine laufende thyreostatische Therapie hatten.

Interessant ist jedenfalls, dass beide Patientengruppen gegenläufige Veränderungen in den einzelnen Parametern zeigten. So ist davon auszugehen,

dass bei PatientInnen mit „normalen“, also nicht-autonomen Knotenbildungen die Ablation, also Zerstörung von Schilddrüsengewebe, welches geringfügig noch aktiv gewesen sein muss, den TSH Wert leicht ansteigen ließ und damit auch die freien Schilddrüsenhormone. Bei den autonomen Adenomen kam es zu den erwarteten Absenkungen der freien Schilddrüsenhormone mit konsekutivem, signifikanten TSH Anstieg.

4 Diskussion

Schilddrüsenknoten sind ein häufiges klinisches Problem und wenngleich die meisten Knoten asymptomatisch sind und keiner Therapie bedürfen, so gibt es doch aufgrund der hohen Prävalenz zahlreiche Knoten in der Bevölkerung, die entweder Symptome verursachen, kosmetisch als störend empfunden werden, oder auch rasch wachsen und dennoch gutartiger Natur sind. Auch wenn die operative Entfernung der Schilddrüse eine endgültige Lösung für derartige Probleme und die bisher einzige Therapieform darstellte (mit Ausnahme weniger Fälle die mit Radiojod behandelt wurden), ist es dem medizinischen Fortschritt zu verdanken, dass es, ähnlich anderen Gebieten der Medizin, möglich wird, immer individuellere und organschonendere Behandlungskonzepte (Stichwort "personalisierte Medizin") auch außerhalb klassisch chirurgischer Interventionen anzubieten. Auch sind PatientInnen heutzutage aufgrund der Möglichkeiten des Internets immer aktiver in Ihrem Bestreben auch andere Behandlungsformen zu finden. Sie begrüßen Alternativen zur Schilddrüsenoperation, wenn diese weniger invasiv sind, ambulant durchgeführt werden können und mit höherer Lebensqualität einhergehen. Doch sind diese auch effektiv und sicher genug, um als wahre neue Errungenschaft bewertet werden zu können? Es gibt zwar zahlreiche überwiegend Beobachtungsstudien mit relativ kleinen Fallzahlen (in Summe etwa 1000 PatientInnen weltweit) aber diese Daten wurden meist im fernen Ausland (Korea) und selten - und dann mit deutlich kleineren Fallzahlen - in europäischer Nachbarschaft (Italien) erhoben. Insgesamt wird der RFA in Fachkreisen viel Skepsis entgegengebracht, zumal es keine prominenten amerikanischen oder mitteleuropäischen Verfechter dieser Methode gibt. Daher erschien es von großer Wichtigkeit die prospektiv definierten und gesammelten Daten im Rahmen einer Diplomarbeit entsprechend zusammenzufassen um so

auch eine gute Grundlage für eine zukünftige Veröffentlichung zu schaffen.

Diese Studie diene dem Ziel die ersten österreichischen RFA Behandlungsergebnisse von Schilddrüsenknoten zusammenzufassen. Aufgrund der PatientInnenanzahl gehört die vorliegende Erhebung zu den international größten Studien auf diesem Gebiet.

Erstrangig wurde die Effektivität der RFA hinsichtlich Volumenreduktion der Knotenbildungen analysiert, und neben dem Verlauf objektiver (Cosmetic Score) und subjektiver (Symptomatic Score) Auffälligkeiten bzw. Beschwerden auch auf die Erfassung periinterventioneller Nebenwirkungen, bzw. Komplikationen Wert gelegt.

Die durchschnittliche Volumenreduktion von 78% nach 12 Monaten belegt die in anderen Studien angeführte Effizienz der RFA eindrücklich. Die größte Volumenreduktion fand in den ersten Monaten statt, während die Knotenverkleinerung später langsamer voranschritt. Basierend auf bisherigen Studien ist anzunehmen, dass nach einem Jahr noch weitere minimale Volumenreduktionen stattfinden, die darauf zurückzuführen sind, dass die kollagenen Fibrillen des bindegewebig transformierten Knotenrestes immer dichter "gepackt" werden, doch insgesamt sind diese Veränderungen nur als minimal zu bezeichnen.

Knoten mit überwiegend zystischen Anteilen zeigten im 3-Monats-Follow-up die besten Ergebnisse mit einer Volumenreduktion von 82% gegenüber 62% bei soliden Knoten. Allerdings schienen zystische Knoten vor allem in den ersten Monaten zu schrumpfen während solide Knoten einen kontinuierlicheren Rückgang zeigten. Nach 12 Monaten waren zystische Knoten um 90% und solide Knoten um 76% kleiner.

In Bezug auf die Ausgangsknotengröße lies sich keine definitive Aussage im Hinblick auf unterschiedliche Effizienz treffen. Knoten aller Größen zeigten eine hochsignifikante Volumenreduktion. Es waren keine eindeutigen Trends erkennbar und sowohl autonome wie auch nicht-autonome Knoten schrumpften in etwa gleichem Ausmaß.

Parallel zum Volumenrückgang haben sich auch die anderen erhobenen Scores über die Zeit deutlich verändert. Obwohl es a priori klar zu sein scheint, dass eine deutliche Knotenverkleinerung auch weniger sichtbar bzw. palpabel sein sollte und zu weniger Beschwerden Anlass gibt, hat es sich doch durchgesetzt diese vom Ultraschall unabhängig gesammelten Befundqualitäten separat auszuweisen. So zeigte z.B. die Veränderung im Cosmetic Score, dass bereits nach 3 Monaten nur noch ein sehr kleiner Patientenanteil eine sichtbare Knotenbildung hatte. Die ebenfalls deutliche signifikante Verbesserung im Symptomatic Score lässt auch auf eine verbesserte Lebensqualität der PatientInnen schließen.

Verschiedene andere Aspekte wurden bei unserer Erhebung zahlenmäßig erhoben, aber nicht statistisch dargestellt. Sie haben aber sicher auch zum Erhalt der Lebensqualität der PatientInnen beigetragen. Zahlreiche PatientInnen hatten signifikante Komorbiditäten, oder waren schon über 70 Jahre alt und froh sich eine Narkose und einen stationären Aufenthalt ersparen zu können. Andere hatten schon eine Schilddrüsenoperation in der Vergangenheit, Verpflichtungen gegenüber Kleinst- und Schulkindern, oder pflegebedürftigen Angehörigen, stillten, waren besonders besorgt um ihre Stimme, oder hatten über Familie oder Freunde über Erfahrung von Schilddrüsenoperierten gehört, die sie vermeiden wollten. Auch wenn vielleicht manche dieser Einwände für einen Außenstehenden aus der Luft gegriffen erscheinen mögen, so sind sie doch für den PatientInnen real und in dieser Situation wichtig. Ähnlich verhält sich es mit PatientInnen, die eine Radiojodtherapie eines autonomen Adenoms auch nach eingehender Aufklärung ablehnen, weil ihnen diese Behandlungsform ein Unbehagen verursacht.

Ein weiterer in Zahlen nicht leicht zu fassender Vorteil ist der, dass die kleine Punktionsstelle im Halsbereich im Gegensatz zu einer Narbe nach einer Operation in der Regel rasch und spurlos verheilt. Dieser Punkt ist natürlich für Frauen und hier vor allem bei den jüngeren von größerer Wichtigkeit als bei den Männern beispielsweise.

Wie bei jeder invasiven Maßnahme können auch bei der RFA unterschiedliche Komplikationen auftreten, allerdings ist es möglich, diese durch vorsichtige Handhabung und Erfahrung auf ein Minimum zu reduzieren.

Subkutane Hämatome waren mit einer Inzidenz von 5.6% die häufigste Komplikation, wobei ihre Entstehung bereits unmittelbar nach der RFA durch Kompression mit einem Kühlpad versucht wird zu minimieren. Bei manchen PatientInnen werden jedoch kleinste subkutan gelegene Gefäße - meist Venen - verletzt, die bereits während der RFA zu kleinen oberflächlichen Einblutungen führen. In aller Regel sind die Hämatome aber nur mit einem "tauben" oder "dumpfen" Gefühl vergesellschaftet, selten mit Schmerzen und heilen nach 1-2 Wochen spontan ab.

Schmerzen sind in der überwiegenden Mehrzahl der PatientInnen kein Problem und die Intervention nur mit kleinem lokalen Diskomfort verbunden - ähnlich zum Setzen einer Lokalanästhesie bei einem zahnärztlichen Eingriff. Bei 9% der PatientInnen wurde die RFA wegen Schmerzen unterbrochen, woraufhin diese auch gleich sistierten. Nachdem eine kleine weitere Menge Xylocain verabreicht wurde, war die RFA problemlos fortzusetzen. Bei insgesamt 3% musste 3 Mal nachgespritzt werden. In keinem Fall musste die RFA vorzeitig abgebrochen werden. Bei 1,2% traten nach dem Eingriff zuhause tolerierbare Schmerzen auf, die gut auf ein orales Analgetikum ansprachen.

Verletzungen anderer kritischer Strukturen im Halsbereich, insbesondere dem Nervus laryngeus recurrens, sind durch die ständige Nadelobservanz im Ultraschall insgesamt selten, aber durch die etwas variable Lage des Nerven nicht vollständig eliminierbar. In unserer Studie gab es 2 Fälle von Recurrensparesen, welche jedoch beide Male innerhalb von 3 Monaten reversibel waren.

Die physiologische Schilddrüsenfunktion wurde durch die RFA nur minimal beeinflusst. Über einzelne Fälle von Hypothyreose wurde bereits von anderen Zentren berichtet und auch in unserer Kohorte zeigte sich ein Antikörperanstieg bei 2 PatientInnen, welcher mit einer Thyreoiditis assoziiert wurde. Allerdings werden Antikörperdaten hauptsächlich bei der Jahreskontrolle erhoben, sodass zu diesem Punkt diesbezüglich noch keine endgültige Stellungnahme abgegeben werden kann. Allerdings kann durch die RFA die Schilddrüsenfunktion und damit die physiologische Hormonsekretion erhalten werden, was einen definitiven Vorteil gegenüber der Operation darstellt, welche postoperativ oftmals eine

Hormonsubstitution notwendig macht. In keinem einzigen Fall war bei unseren PatientInnen nach der RFA eine Schilddrüsenhormonsubstitution notwendig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die RFA bei benignen autonomen und nicht-autonomen Knoten eine sehr effektive und sichere Alternative zur chirurgischen Intervention darstellt und auch im niedergelassenen Bereich als ambulanter Eingriff gut durchführbar ist. Die RFA bedarf aber einer speziellen Ausbildung und Ausrüstung technischer und personeller Art.

Sie ist in Österreich, wie auch in vielen anderen Ländern nur wenig bekannt, was auch dazu führt, dass der RFA mit relativer Skepsis begegnet wird. Die vorliegenden Ergebnisse sollen beitragen helfen diese Vorurteile abzubauen und dieser Methode den Stellenwert einzuräumen der ihr aufgrund der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung zusteht.

Diese Schlussfolgerung wird auch durch die Beobachtung gestützt, wonach bereits zwei amerikanische, eine italienische, eine koreanische und eine österreichische Schilddrüsengesellschaft sich positiv zu den Möglichkeiten der RFA geäußert haben.

5 Literaturverzeichnis

1. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Ultrasonography-based thyroidal and perithyroidal anatomy and its clinical significance. *Korean J Radiol.* 2015;16(4):749-766. doi:10.3348/kjr.2015.16.4.749.
2. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):1-14. doi:10.3348/kjr.2011.12.1.1.
3. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926-935. doi:10.1001/jama.2015.0956.
4. Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Boyd Gillespie M. Radiofrequency Ablation for Treatment of Benign Thyroid Nodules: Systematic Review. *Lev Evid NA Laryngoscope.* 2014;124(January):346-353. doi:10.1002/lary.24406.
5. Na DG, Lee JH, Jung SL, et al. Radiofrequency ablation of benign Thyroid nodules and recurrent Thyroid cancers: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2012;13(2):117-125. doi:10.3348/kjr.2012.13.2.117.
6. Barczyski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Cicho S, Nowak W. Five-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy versus Dunhill Operation versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Nontoxic Goiter. *World J Surg.* 2010;34(6):1203-1213. doi:10.1007/s00268-010-0491-7.
7. Friguglietti CUM, Lin CS, Kulcsar M a V. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1820-1826.
8. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: An evidence-based review of the literature. In: *World Journal of Surgery.* Vol 32. ; 2008:1301-1312. doi:10.1007/s00268-008-9477-0.
9. Frasoldati A, Pedroni C, Valcavi R, Barbieri V. Prognostic Factors Affecting Neck Lymph Node Recurrence and Distant Metastasis in Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Results of a Study in 445 Patients. *Thyroid.* 2009;19(7):707-716. doi:10.1089/thy.2008.0270.
10. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003;133(2):180-185. doi:10.1067/msy.2003.61.
11. Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Kamer E, Dericci H, Issever H. Does near total thyroidectomy offer advantage over total thyroidectomy in terms of postoperative hypocalcemia? *Int J Surg.* 2009;7(2):120-125. doi:10.1016/j.ijsu.2008.12.003.
12. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):667-673. doi:10.1007/s00423-008-0366-7.
13. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;6:CD004098. doi:10.1002/14651858.CD004098.pub2.
14. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J*

- Endocrinol.* 1997;136(3):240-250.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100545>.
15. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pr.* 2004;10(3):276-283. doi:10.4158/EP.10.3.276.
 16. Bennedbæk FN, Nielsen LK, Hegedüs L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: A randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):830-835. doi:10.1210/jc.83.3.830.
 17. Bennedbaek F, Hegedüs L. Alcohol sclerotherapy for benign solitary solid cold thyroid nodules. *Lancet.* 1995;346(8984):1227. doi:10.1016/S0140-6736(95)92930-4.
 18. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *EurJEndocrinol.* 1997;136(3):240-250.
 19. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid.* 2004;14(2):125-131. doi:10.1089/105072504322880364.
 20. Monzani F, Caraccio N, Basolo F, Iaconi P, LiVolsi V, Miccoli P. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. *Thyroid.* 2000;10(12):1087-1092.
 21. Pomorski L, Bartos M. Histologic changes in thyroid nodules after percutaneous ethanol injection in patients subsequently operated on due to new focal thyroid lesions. *APMIS.* 2002;110(2):172-176. doi:10.1034/j.1600-0463.2002.100208.x.
 22. Bennedbaek FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid.* 1999;9(3):225-233.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211597>.
 23. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Treatment of Recurrent Thyroid Cysts with Ethanol: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5773-5777. doi:10.1210/jc.2003-031000.
 24. Watt T, Hegedüs L, Groenvold M, et al. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):161-167. doi:10.1530/EJE-09-0521.
 25. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3949-3957. doi:10.1210/jc.2013-1806.
 26. Yano Y, Sugino K, Akaishi J, et al. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: Radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med.* 2011;25(10):749-754. doi:10.1007/s12149-011-0526-7.
 27. Ju Ha E, Hwan Baek J, Won Kim K, et al. Comparative Efficacy of Radiofrequency and Laser Ablation for the Treatment of Benign Thyroid Nodules: Systematic Review Including Traditional Pooling and Bayesian Network Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;23(6):jc.2014-4077. doi:10.1210/jc.2014-4077.
 28. Papini E, Pacella CM, Hegedus L. Diagnosis of endocrine disease: Thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: From the shadows into an array of applications. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):133-146. doi:10.1530/EJE-13-0917.

29. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;6(6):CD004098. doi:10.1002/14651858.CD004098.pub2.
30. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid*. 2007;17(3):229-235. doi:10.1089/thy.2006.0204.
31. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - A randomised study. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):341-345. doi:10.1530/eje.1.01865.
32. Døssing H, Bennedbæk FN, Hegedüs L. Interstitial laser photocoagulation (ILP) of benign cystic thyroid nodules - A prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7). doi:10.1210/jc.2013-1503.
33. Spiezia S, Vitale G, Di Somma C, et al. Ultrasound-guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter. *Thyroid*. 2003;13(10):941-947. doi:10.1089/105072503322511346.
34. Cakir B, Ugras NS, Gul K, Ersoy R, Korukluoglu B. Initial report of the results of percutaneous laser ablation of benign cold thyroid nodules: Evaluation of histopathological changes after 2 years. *Endocr Pathol*. 2009;20(3):170-176. doi:10.1007/s12022-009-9081-3.
35. Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation of an autonomous thyroid nodule: the introduction of a novel alternative. *Thyroid*. 2003;13(9):885-888. doi:10.1089/105072503322401104.
36. Barbaro D, Orsini P, Lapi P, et al. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter. *Endocr Pr*. 2007;13(1):30-36. doi:M866R1151R262272 [pii].
37. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology*. 2004;232(1):272-280. doi:10.1148/radiol.2321021368.
38. Døssing H, Bennedbæk FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedüs L. Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):95-100. doi:10.1530/EJE-07-0094.
39. Wong KP, Lang BHH. Use of radiofrequency ablation in benign thyroid nodules: A literature review and updates. *Int J Endocrinol*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/428363.
40. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(5):310-314. doi:10.1097/MED.0b013e32834a9168.
41. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal ablation for benign thyroid nodules: Radiofrequency and laser. *Korean J Radiol*. 2011;12(5):525-540. doi:10.3348/kjr.2011.12.5.525.
42. Shin JE, Baek JH, Lee JH. Radiofrequency and ethanol ablation for the treatment of recurrent thyroid cancers. *Curr Opin Oncol*. 2012;25(1):1. doi:10.1097/CCO.0b013e32835a583d.
43. Shin JH, Baek JH, Ha EJ, Lee JH. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: Basic principles and clinical application. *Int J Endocrinol*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/919650.

44. Baek JH, Kim YS, Lee D, Huh JY, Lee JH. Benign predominantly solid thyroid nodules: Prospective study of efficacy of sonographically guided radiofrequency ablation versus control condition. *Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1137-1142. doi:10.2214/AJR.09.3372.
45. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: Safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol*. 2008;18(6):1244-1250. doi:10.1007/s00330-008-0880-6.
46. Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications Encountered in the Treatment of Benign Thyroid Nodules with US-guided Radiofrequency Ablation: A Multicenter Study. *Radiology*. 2012;262(1):335-342. doi:10.1148/radiol.11110416.
47. Shin JH, Jung SL, Baek JH, Kim J-H. Rupture of benign thyroid tumors after radio-frequency ablation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):2165-2169. doi:10.3174/ajnr.A2661.
48. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules does not affect thyroid function in patients with previous lobectomy. *Thyroid*. 2013;23(3):289-293. doi:10.1089/thy.2012.0171.
49. Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). *World J Surg*. 2010;34(7):1488-1493. doi:10.1007/s00268-010-0565-6.
50. Kim Y-S, Rhim H, Tae K, Park DW, Kim ST. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience. *Thyroid*. 2006;16(4):361-367. doi:10.1089/thy.2006.16.361.
51. Deandrea M, Limone P, Basso E, et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(5):784-791. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.018.
52. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid*. 2009;19(3):219-225. doi:10.1089/thy.2008.0202.
53. Lim HK, Lee JH, Ha EJ, Sung JY, Kim JK, Baek JH. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients. *Eur Radiol*. 2013;23(4):1044-1049. doi:10.1007/s00330-012-2671-3.
54. Gärtner R. Struma nodosa : Umsichtige Indikation zur Operation. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):169-170. doi:10.3238/arztebl.2014.0169.
55. Che Y, Jin S, Shi C, et al. Treatment of benign thyroid nodules: Comparison of surgery with radiofrequency ablation. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(7):1321-1325. doi:10.3174/ajnr.A4276.
56. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/934595.
57. Zhang M, Lou Y, Zhang Y, Tang J. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Treating Low-Risk Papillary Thy. 2016.
58. Zechmann W. Mitteilung der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft / Austrian Thyroid Association Schilddrüsensdialog Seefeld. 2016.
59. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. 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;22(5):622-639. doi:10.4158/EP161208.GL.

