

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter:  
Aktuelle Diagnostik, Wachstumsverhalten und Malignität**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Kristin Feix  
aus Westerland

Datum der Promotion: 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>III. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>IV. Zusammenfassung .....</b>	<b>10</b>
<b>V. Abstract.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>14</b>
1.1 Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen.....	14
1.1.1 Definition und Epidemiologie .....	14
1.1.2 Risikofaktoren .....	16
1.1.3 Initiale Evaluation.....	19
1.1.4 Sonographie und weitere bildgebende Verfahren.....	20
1.1.5 Feinnadelaspirationsbiopsie .....	22
1.1.6 Molekulargenetische Diagnostik.....	23
1.1.7 Therapie und Follow-up .....	24
1.2 Zielsetzung und Fragestellungen .....	27
<b>2. Methodik.....</b>	<b>29</b>
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	29
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
2.3 Datenerfassung .....	29
2.4 Erfasste Daten .....	30
2.5 Datenauswertung .....	32
2.5.1 Gesamt- und Follow-up-Kohorte .....	32
2.5.2 Evaluation der Schilddrüsenknoten im Follow-up.....	33
2.5.2.1 Analyse des Knotenwachstumsverhaltens.....	34
2.5.2.2 Analyse der Knotenwachstumsphasen .....	36
2.6 Statistische Analyse .....	37
2.7 Graphische Darstellung.....	38

2.8 Literatur.....	38
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1 Studienkollektiv.....	39
3.2 Gesamtkohorte .....	40
3.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	40
3.2.2 Vorstellungsgrund.....	41
3.2.3 Knotengröße und -verteilung.....	42
3.3 Follow-up-Kohorte: Analyse der Basischarakteristika .....	43
3.3.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	43
3.3.2 Vorstellungsgrund.....	43
3.3.3 Diagnosespektrum.....	44
3.3.4 Familienanamnese .....	45
3.3.5 Medikamenteneinnahme .....	45
3.3.6 Endokrinologische Laborparameter .....	46
3.3.7 Schilddrüsenvolumen .....	47
3.4 Follow-up-Kohorte: Analyse der Knotencharakteristika.....	48
3.4.1 Multiple Knoten .....	48
3.4.2 Knotengröße und -verteilung.....	48
3.4.3 Knotenwachstumsverhalten .....	49
3.4.4 Knotenwachstumsphasen .....	54
3.5 Zytologische und histologische Auswertung.....	56
3.5.1 Feinnadelaspirationsbiopsie und Operation.....	56
3.5.2 Papilläre Schilddrüsenkarzinome und follikuläre Schilddrüsenadenome .....	59
3.5.3 Wachstumsverhalten der biopsierten und operierten Knoten im Follow-up.....	64
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
4.1 Patienten- und Knotencharakteristika einer pädiatrischen Kohorte aus Berlin .....	67
4.1.1 Das Berliner Patientenkollektiv.....	67
4.1.2 Daten epidemiologischer Studien aus Japan.....	69
4.1.3 Unterschiede des Berliner Kollektivs.....	70

4.1.4 Notwendigkeit spezifischer Empfehlungen für Inzidentalome .....	70
4.1.5 Weitergehende Knotendiagnostik .....	71
4.1.6 Malignitätsrate.....	72
4.2 Pädiatrische Schilddrüsenknoten im Verlauf: Wachstumsverhalten und dessen Einflussfaktoren .....	74
4.2.1 Absolutes Knotenwachstum .....	74
4.2.2 Knotenwachstum relativ zum Schilddrüsenwachstum.....	78
4.2.3 Einflussfaktoren auf das Knotenwachstum .....	78
4.3 Maligne und benigne pädiatrische Schilddrüsenknoten im Vergleich.....	80
4.4 Methodenkritik und Limitationen .....	83
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick .....	86
<b>VI. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>VII. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>95</b>
<b>VIII. Lebenslauf .....</b>	<b>96</b>
<b>IX. Danksagung .....</b>	<b>98</b>

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Initiale Evaluation, Therapie und Follow-up pädiatrischer Schilddrüsenknoten ...	24
Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Knotenauswahl bei multiplen Knoten mit Größenzunahme .....	33
Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der Knotenauswahl bei multiplen Knoten mit identischem Wachstumsverhalten.....	34
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung eines Knotens mit absoluter Größenzunahme .....	35
Abbildung 5: Exemplarische Darstellung eines Knotens mit absoluter Größenabnahme .....	35
Abbildung 6: Exemplarische Darstellung eines Knotens ohne absolute Größenänderung.....	36
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Knotens der Wachstumsphasenanalyse .....	37
Abbildung 8: Fließdiagramm Studienkollektiv.....	39
Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte .....	40
Abbildung 10: Indikationen für eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung innerhalb der Gesamtkohorte....	41
Abbildung 11: Kategorisierte Knotengröße bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte .....	42
Abbildung 12: Knotengröße alters- und geschlechtsabhängig bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte .....	42
Abbildung 13: Indikationen für eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung innerhalb der Follow-up- Kohorte .....	43
Abbildung 14: Endokrinologisches Diagnosespektrum innerhalb der Follow-up-Kohorte.....	44
Abbildung 15: Familienanamnese innerhalb der Follow-up-Kohorte .....	45
Abbildung 16: Medikamenteneinnahme innerhalb der Follow-up-Kohorte .....	45
Abbildung 17: Mittlere TSH-, fT3- und fT4-Werte innerhalb der Follow-up-Kohorte .....	46
Abbildung 18: Autoantikörper der Schilddrüse innerhalb der Follow-up-Kohorte.....	46
Abbildung 19: Schilddrüsenvolumen alters- und geschlechtsabhängig innerhalb der Follow-up- Kohorte .....	47
Abbildung 20: Knotengröße bei Diagnosestellung nach Geschlecht innerhalb der Follow-up- Kohorte .....	48
Abbildung 21: Knotenwachstumsverhalten innerhalb der Follow-up-Kohorte .....	49
Abbildung 22: Knotenwachstumsverhalten abgebildet in drei Gruppen innerhalb der Follow-up- Kohorte .....	50
Abbildung 23: Absolute Knotengröße der Gruppe A relativ zum Schilddrüsenvolumen innerhalb der Follow-up-Kohorte .....	52
Abbildung 24: Differenzen in Abhängigkeit der Gruppe D (positives Wachstum) und der Gruppe E (kein positives Wachstum) innerhalb der Follow-up-Kohorte.....	55

Abbildung 25: OP-Indikation nach Erstvorstellung .....	56
Abbildung 26: Biopsie-Indikation im Follow-up.....	57
Abbildung 27: OP-Indikation im Follow-up .....	58
Abbildung 28: Zeitpunkt der FNAB im Follow-up .....	58
Abbildung 29: Zytologisch bzw. histologisch gesicherte Diagnosen im Follow-up.....	64
Abbildung 30: Wachstumsverhalten der Knoten mit zytologisch bzw. histologisch gesicherter Diagnose im Follow-up .....	65

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sonographische Charakteristika von Schilddrüsenknoten.....	31
Tabelle 2: Verteilung der multiplen Knoten.....	48
Tabelle 3: Eigenschaften der Gruppen A, B und C .....	51
Tabelle 4: Eigenschaften der Gruppen a, b und c.....	53
Tabelle 5: Eigenschaften der Gruppen D und E.....	55
Tabelle 6: Darstellung der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom .....	59
Tabelle 7: Darstellung der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenadenom .....	61
Tabelle 8: Eigenschaften der papillären Schilddrüsenkarzinome und follikulären Schilddrüsenadenome .....	63

### III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIT	Autoimmunthyreoiditis
ATA	American Thyroid Association
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid cancer)
FA	Follikuläres Schilddrüsenadenom
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (follicular thyroid cancer)
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
J	Jugenduntersuchung
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
m	männlich
MEN	multiple endokrine Neoplasie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer)
n	Patientenanzahl
<i>n</i>	Anzahl Knotenwachstumsphasen
N	Knotenanzahl
OP	Operation
p	p-Wert
Pat.-Nr.	Patientennummer
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit CT
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (papillary thyroid cancer)
Sd	Schilddrüse
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
Tab.	Tabelle
TBSRTC	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TI-RADS	Thyroid Imaging Reporting and Data System
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper

TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
w	weiblich
$\geq$	größer gleich
$>$	größer
$\leq$	kleiner gleich
$<$	kleiner
%	Prozent
$\Delta$	Differenz (Delta)

## IV. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der häufige Einsatz hochauflösender Ultraschall diagnostik in der täglichen pädiatrischen Praxis könnte zu einem deutlich höheren Anteil an zufällig diagnostizierten kleinen Schilddrüsenknoten führen. Es existieren jedoch bisher kaum Studiendaten, welche diese Knoten erfasst und untersucht haben, sodass das diagnostische Prozedere sowie ein adäquates Follow-up, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche maligne Erkrankung dieser zufällig diagnostizierten Knoten, eine Herausforderung darstellen.

**Methoden:** Um den natürlichen Wachstumsverlauf, dessen Einflussfaktoren und die Malignitätsrate hauptsächlich sonographisch festgestellter Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die sich auf die initiale diagnostische Abklärung und das Follow-up von Schilddrüsenknoten jeglicher Größe bezog. Daten von 111 Studienteilnehmern ( $\leq 18$  Jahre), die in zwei Referenzzentren für pädiatrische Schilddrüsenerkrankungen in Berlin im Zeitraum vom 01. Mai 2012 bis zum 31. Juli 2016 erfasst werden konnten, wurden ausgewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 154 Schilddrüsenknoten bei 111 Patienten in die Analysen eingeschlossen. Hiervon waren 71,2 % weiblich, das mediane Alter lag bei 13 Jahren und der mediane Knotendurchmesser betrug 7 mm. In 93,7 % der Fälle wurden die Schilddrüsenknoten zufällig sonographisch als Inzidentalome entdeckt. Während des Follow-ups wurden 78 Kinder und Jugendliche mit 103 Knoten im Median 26,8 Monate nachbeobachtet. Im Rahmen der initialen diagnostischen Evaluation konnte bei 6 Knoten und im Follow-up bei 3 weiteren der 103 Knoten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) diagnostiziert werden. Es ergab sich somit eine niedrige Malignitätsrate von 5,8 %. Unterschiede zwischen histopathologisch bestätigten malignen und benignen Knoten konnten nicht festgestellt werden. Eine detaillierte Wachstumsanalyse von 78 Knoten im Follow-up zeigte sehr heterogene Wachstumsverläufe, die sich durch die untersuchten Einflussfaktoren nicht erklären ließen. Die umfangreiche Auswertung der einzelnen Wachstumsphasen der Knoten ergab, dass ein höherer Serumwert des freien Thyroxins (fT4) mit einem Knotenwachstum negativ korrelierte ( $p=0,018$ ). Im Rahmen der Wachstumsanalyse wiesen 39,7 % der Knoten eine absolute Größenzunahme auf, während bei Betrachtung der Knotengröße in Relation zum Schilddrüsenvolumen nur

23,1 % der Knoten ein relatives Wachstum, überproportional zur Schilddrüsengrößenzunahme, zeigten. Insgesamt 15,4 % der Knoten waren im Verlauf nicht mehr nachweisbar.

**Schlussfolgerungen:** Pädiatrische Schilddrüsenknoten, welche zufällig sonographisch diagnostiziert werden (Inzidentalome), haben im Gegensatz zu primär klinisch auffallenden Knoten (Inspektion/Palpation), einen geringeren Durchmesser, eine niedrigere Malignitätsrate und zeigen in der Mehrzahl keine Größenzunahme. Die hier ermittelten Daten legen daher nahe, dass bei pädiatrischen Inzidentalomen der Schilddrüse sowohl initial als auch im Follow-up ein eher abwartendes Vorgehen gerechtfertigt ist.

## V. Abstract

**Background:** Frequent use of high-resolution ultrasound in daily pediatric diagnostics might clearly increase the detection rate of incidentally diagnosed small thyroid nodules. However, there is a lack of data available on these nodules making the diagnosis and the appropriate follow-up in regard to a potentially malignant disease of these incidentally diagnosed nodules challenging.

**Methods:** To determine the natural nodule growth, its influencing factors and the malignancy rate of principally ultrasonographically detected thyroid nodules in children, a retrospective cohort study was performed focusing on initial diagnostic results and the follow-up of thyroid nodules of any size. Data of 111 patients ( $\leq 18$  years) being recorded at two pediatric thyroid reference centers in Berlin during the observation period of May 1, 2012 to July 31, 2016 were analysed.

**Results:** In total 154 thyroid nodules in 111 patients were included in the analysis. Thereof, 71.2 % were female, the median age was 13 years and the median nodule diameter amounted to 7 mm. In 93.7 % of the cases the nodules were detected incidentally by ultrasound. During follow-up, 78 children with 103 nodules were monitored for a median of 26.8 months. At the initial assessment, 6 nodules were diagnosed with papillary thyroid cancer (PTC), while during follow-up, 3 more out of 103 nodules turned out to be malignant (PTC). Thus, a low malignancy rate of 5.8 % was recorded. Differences between malignant and benign nodules confirmed by histopathology could not be identified. A detailed growth analysis on 78 nodules during follow-up resulted in a remarkable variability of nodule growth which could not be explained by studied potential influencing factors. An extensive evaluation of individual growth-phases showed that a higher serum level of free thyroxine (fT4) was negatively correlated to nodule growth ( $p=0,018$ ). Regarding nodule growth, 39.7 % of the nodules showed an absolute increase in size, while, when considering nodule size in relation to thyroid volume, only 23.1 % of the nodules revealed relative growth that was over-proportionate to thyroid volume increase. In total 15.4 % of the nodules disappeared during follow-up.

**Conclusions:** Pediatric thyroid nodules which are incidentally detected by ultrasound rather than clinically (inspection/palpation) are smaller in diameter, have a lower malignancy rate and show in the majority no increase in size. Therefore, the here obtained data suggest that for incidentally detected pediatric thyroid nodules initially and during follow-up a cautious behavior is justified.

## 1. Einleitung

### 1.1 Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen

Der Nachweis von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter führt zu einem klinischen Dilemma: Es besteht die dringende Notwendigkeit, die selten vorliegenden malignen Knoten zu erkennen, während gleichzeitig Kinder und Jugendliche, die von deutlich häufiger vorkommenden benignen Knoten betroffen sind, vor einer invasiven Diagnostik, einer chirurgischen Therapie mit möglichen Komplikationen sowie einer lebenslänglichen Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen geschützt werden müssen [1, 2].

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Dissertationsarbeit klinische Daten einer großen Gruppe von Schilddrüsenknoten, die in zwei Referenzzentren für endokrinologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wurden, untersucht.

Zunächst soll einleitend das aktuelle Wissen zu pädiatrischen Schilddrüsenknoten dargestellt werden.

#### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Ein Schilddrüsenknoten ist eine diskrete, lokalisierte geweibige - nicht zystische - Läsion innerhalb der Schilddrüse, welche sich visuell oder palpatorisch von der homogenen Architektur des normalen Schilddrüsenparenchyms abgrenzen lässt [3].

Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen sind selten [4]. Ihre Inzidenz zeigte sich jedoch in aktuellen Studien zunehmend [5, 6]. Zum Teil wird ein Knoten durch den Patienten<sup>1</sup> selbst getastet oder durch Inspektion entdeckt. Häufiger wird die Diagnose eines Schilddrüsenknotens entweder im Rahmen der körperlichen Untersuchung durch Palpation, die eine einfache und günstige, jedoch unsensitive Untersuchungsmethode darstellt, oder zufällig mittels bildgebender Verfahren gestellt. Diese als Inzidentalome bezeichneten nicht tastbaren Schilddrüsenknoten werden zumeist während sonographischer „Routine-Untersuchungen“ durch den heutzutage häufigen Einsatz

---

<sup>1</sup> Zur besseren Lesbarkeit werden in dieser Dissertation durchgehend männliche Formen verwendet. Hiermit sind selbstverständlich sowohl Frauen als auch Männer gemeint.

dieser mittlerweile genauen und kosteneffektiven Untersuchungstechnik im klinischen Alltag diagnostiziert [7].

Abhängig von der Screening-Methode, der untersuchten Population und entsprechender Risikofaktoren ergeben sich unterschiedlichste Prävalenzen [8]. In der Erwachsenenmedizin wurden diese bereits umfassend analysiert. Während die Prävalenz durch palpatorische Untersuchung auf 2 - 6 % geschätzt wird, liegt sie sonographisch zwischen 19 % und 35 % und bei Post Mortem Analysen zwischen 8 % und 68 % [9]. Pädiatrische Kollektive wurden hingegen weniger umfassend untersucht. Eine große epidemiologische Studie aus den USA fand eine Prävalenz von tastbaren Knoten von 1,8 % [10]. Bei sonographisch diagnostizierten Schilddrüsenknoten liegt die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0,2 % und 5,1 % [4, 11, 12]. Eine in Berlin analysierte pädiatrische Kohorte mit guter Jodversorgung wies eine Knoten-Prävalenz von 0,5 % auf [13]. Dies entspricht bei 13,5 Millionen in Deutschland lebenden Kindern und Jugendlichen im Jahr 2019 dem Vorhandensein von ungefähr 75.000 Schilddrüsenknoten<sup>2</sup>. Daten auf Grundlage von Autopsie-Ergebnissen stammen ausschließlich aus älteren Studien, welche die Prävalenz auf 5 - 20 % schätzen [14, 15]. Insgesamt zeigt sich, dass die Knoten-Prävalenz vom Kindes- zum Jugendalter hin zunimmt. Während Kinder vor dem 10. Lebensjahr kaum betroffen sind, steigt die Wahrscheinlichkeit für vorhandene Schilddrüsenknoten ab der Pubertät an. Durch alle Altersklassen hinweg sind zudem Mädchen häufiger betroffen [16].

Schilddrüsenkarzinome machen in der pädiatrischen Bevölkerung die häufigste endokrinologische Tumorerkrankung aus und stellen 0,5 - 3 % aller kindlichen malignen Erkrankungen dar [17].

Abhängig von der Screening-Methode und insbesondere abhängig von der jeweils untersuchten Größe der Knoten in einer Kohorte ergeben sich unterschiedliche Karzinom-Prävalenzen. In Studien, die hauptsächlich klinisch diagnostizierte Schilddrüsenknoten mit einer Mindestgröße von meist 1 cm analysierten, wurden Malignitätsraten von bis zu 25 % dokumentiert, die somit deutlich höher waren verglichen mit ungefähr 10 % an malignen Knoten in der Erwachsenenmedizin [4, 8, 16, 18-22]. Bei der Einbeziehung von kleinen Knoten unter 1 cm, die meist als Inzidentalome

---

<sup>2</sup> <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/197783/umfrage/minderjaehrige-kinder-in-deutschland/>, 19.02.2021

diagnostiziert wurden, legten Studien niedrigere Malignitätsraten dar. Bei einer in Turin (Italien) analysierten Kohorte mit einem Anteil an sonographisch entdeckten Knoten von 44 % lag die Rate an malignen Schilddrüsenknoten bei 16 %, wobei bei alleiniger Betrachtung der Knoten unter 1 cm diese nur 4,2 % betrug [23]. Ähnlich niedrige Malignitätsraten zwischen 0,5 % und 10 % konnten japanische Studien zeigen, welche auf großen Ultraschall-basierten Populations-Screening-Untersuchungen mit bis zu knapp 300.000 untersuchten Kindern und Jugendlichen mit Knoten, die durchschnittlich kleiner als 1 cm groß waren, beruhten [24, 25].

Insgesamt zeigen die bisher publizierten Daten, dass pädiatrische Schilddrüsenknoten, die primär durch hoch-auflösende Sonographie diagnostiziert werden, kleiner sind und niedrigere Malignitätsraten aufweisen als klinisch-palpatorisch aufgefallene Knoten [26].

Schilddrüsenkarzinome im Kindes- und Jugendalter sind fast immer gut differenzierte Tumoren (DTC). Innerhalb dieser Dignität machen papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC) 80 - 95 % aller Fälle aus, wohingegen follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC) in 5 - 15 % auftreten. Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) sind sehr selten, anaplastische Schilddrüsenkarzinome treten fast nie auf [27]. Im Vergleich zu Erwachsenen sind die differenzierten Karzinome meist weiter fortgeschritten und weisen bereits in frühen Stadien zu 70 % Metastasen in den Lymphknoten sowie zu 15 % Fernmetastasen hauptsächlich in der Lunge auf [1, 28]. Diagnosen vor dem 10. Lebensjahr neigen häufiger zu Rezidiven und sind zudem mit höheren Mortalitätsraten assoziiert. Insgesamt zeigen Langzeit-Follow-up-Daten jedoch eine sehr gute 30-Jahres-Überlebensrate von 90 - 99 % bei Kindern mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [2]. Die Geschlechterverteilung von Schilddrüsenmalignomen unterscheidet sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Bei Erwachsenen ergibt sich ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 4:1, wohingegen das Verhältnis von Mädchen zu Jungen vor dem 15. Lebensjahr 1,5:1 und bei Patienten zwischen 15 und 20 Jahren 3:1 beträgt [4].

### 1.1.2 Risikofaktoren

Bei ungefähr 40 % der Kinder und Jugendlichen mit einem Schilddrüsenknoten finden sich Schilddrüsenerkrankungen in der Familie [29]. Das Risiko, ein DTC zu entwickeln, ist bei Vorliegen einer benignen Schilddrüsenerkrankung innerhalb der Familie 2,5-fach erhöht, wohingegen das Risiko bei einer malignen Erkrankung der Schilddrüse im

Familienkreis sogar 4-mal so hoch ist [30, 31]. Ein familiär gehäuftes Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen wird in ungefähr 5 % der Fälle bei Ursprung in den Zellen des Follikelepithels und in 25 % bei Ursprung in den parafollikulären C-Zellen beobachtet. Diese familiär bedingten MTCs weisen eine Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen auf und treten entweder isoliert oder als Teil eines multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Syndroms Typ 2 oder Typ 3 auf [32, 33].

Schilddrüsenknoten treten gehäuft bei Vorliegen weiterer Schilddrüsenerkrankungen auf, was einen kausalen Zusammenhang vermuten lässt [4]. Besonders gut ist dies für die Autoimmunthyreoiditis (AIT) mit oder ohne Struma belegt, bei welcher in ungefähr 15 - 30 % der Fälle gleichzeitig Schilddrüsenknoten diagnostiziert werden [34, 35]. Ein Morbus Basedow stellt insbesondere im Erwachsenenalter einen bekannten Risikofaktor dar [36], wobei bisher wenige pädiatrische Studien bezüglich dieses Zusammenhangs durchgeführt wurden [37]. Eine konnatale Hypothyreose kann durch hormonelle Dysregulation oder durch einen Jod-Transporter-Defekt aufgrund einer über einen längeren Zeitraum bestehenden Erhöhung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) eine Knotenbildung und eine neoplastische Transformation bedingen [4]. Äußerst seltene Risikofaktoren sind eine mediane Halszyste sowie eine Schilddrüsen-Dysgenese [38, 39].

Der Einfluss der Höhe des TSH-Wertes wird zunehmend untersucht. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Schilddrüsenknoten und TSH-Werten im oberen Drittel des Referenzbereiches ein minimal höheres Risiko für die Entwicklung eines DTC haben können [40, 41].

Ein Jodmangel bedingt eine Stimulation des Schilddrüsengewebes mit daraus resultierender Zunahme des Schilddrüsenvolumens. Ein chronischer Mangel kann zu einer Struma mit nachfolgender Schilddrüsen-Dysfunktion und der Entwicklung von Schilddrüsenknoten führen [11, 42]. Die Ergebnisse des Jodmonitorings im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) von 2006 zeigten jedoch, dass in Deutschland, das bis dahin als Jodmangelgebiet galt, eine niedrig normale Jodversorgung etabliert werden konnte [43].

Kinder und Jugendliche, bei welchen eine therapeutische Bestrahlung im Halsbereich durchgeführt wurde, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko Schilddrüsenknoten oder -karzinome zu entwickeln [44]. Erstmals wurde dieser Zusammenhang in den 1950er Jahren als Folge einer vorangegangenen Bestrahlungstherapie aufgrund hypertropher Tonsillen, Akne und Hämangiomen deutlich [45]. Aktuell stellen pädiatrisch-onkologische Patienten, die im Hals- und Kopfbereich bestrahlt wurden, eine wichtige Risikogruppe dar. Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten sekundären Tumorerkrankungen bei Kindern nach Erkrankung an Leukämien, Hodgkin-Lymphomen oder Tumoren des zentralen Nervensystems und nach Stammzelltransplantationen. Sie treten nach einer mittleren Latenz von 10 Jahren auf. Besonders hoch ist das Risiko bei einer Bestrahlung vor dem 10. Lebensjahr und bei einer Dosis bis 30 Gray, wohingegen bei höheren Dosen das Risiko aufgrund des zelltötenden Effekts sinkt [46].

Eine weitere Gruppe von Schilddrüsenkarzinomen nach Strahlenexposition im Kindes- und Jugendalter machen Tumoren nach atomaren Unfällen mit radioaktiver Jodaufnahme aus [47]. Insbesondere kleine Kinder unter 2 Jahren wiesen das höchste Risiko für ein strahleninduziertes PTC nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl auf [48].

Einige seltene genetische Syndrome wie z. B. Intestinale Polyposis Syndrome (APC Genmutation), der Carney Komplex (PRKAR1A Genmutation), PTEN Hamartom Tumorsyndrome (PTEN Genmutation), das Werner Syndrom (WRN Genmutation) und DICER1-assoziierte Tumorsyndrome (DICER1 Genmutation) können sowohl mit benignen als auch mit malignen Schilddrüsenknoten assoziiert sein [27].

Inwiefern ernährungs- und umweltbedingte sowie hormonelle Faktoren Einfluss auf die Entwicklung von Schilddrüsenknoten haben, ist aktueller Gegenstand der Forschung und noch nicht abschließend untersucht.

Die von der American Thyroid Association (ATA) veröffentlichte Leitlinie zum Umgang mit Schilddrüsenknoten und -karzinomen im Kindes- und Jugendalter empfiehlt eine jährliche palpatorische Untersuchung der Schilddrüse für alle Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren. Routinemäßige sonographische Screenings werden nicht als notwendig erachtet, da bisher keine Daten vorliegen, die ein besseres Outcome subklinisch diagnostizierter Knoten im Vergleich zur Gesamtheit an DTCs mit exzellenter Prognose zeigen konnten. Bei Vorliegen tastbarer Knoten, einer Asymmetrie der Schilddrüse

und/oder einer zervikalen Lymphadenopathie in der körperlichen Untersuchung sollte sich jedoch eine zusätzliche Schilddrüsenultraschalluntersuchung anschließen [27].

### 1.1.3 Initiale Evaluation

Die ATA-Leitlinie beschreibt das Vorgehen bei Nachweis eines pädiatrischen Schilddrüsenknotens und empfiehlt die Betreuung in einem Referenzzentrum für endokrinologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter [27].

Eine ausführliche Anamnese mit Erfassung möglicher oben genannter Risikofaktoren ist ein wichtiger erster Schritt, bevor eine weiterführende Abklärung mit körperlicher und laborchemischer Untersuchung erfolgt [8].

Anamnestisch erhobene Beschwerden wie zum z. B. Heiserkeit, Schmerzen, Dysphagie oder Dyspnoe als Hinweis auf eine lokale Kompression oder Symptome einer Hypo- oder Hyperthyreose werden von jungen Patienten mit Schilddrüsenknoten kaum berichtet [49]. Abhängig von der Erfahrung des Untersuchers erlaubt die Palpation eine erste Aussage bezüglich der Größe, der Lokalisation, der Konsistenz, der Druckdolenz und der Beweglichkeit der Schilddrüsenknoten. Meist sind Knoten ab einer Größe von 1,5 cm tastbar. Eine zervikale Lymphadenopathie als Hinweis auf eine mögliche lokale Metastasierung wird ebenfalls palpatorisch erfasst [8].

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion werden laborchemisch TSH, freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) bestimmt. Bei Verdacht auf eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung erfolgt die weitere Abklärung anhand der Messung von Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-AK), Thyreoglobulin-Antikörpern (Tg-AK) und TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) [4]. Die Bestimmung von Calcitonin wird kontrovers diskutiert. Deutlich erhöhte Werte bei Vorliegen eines Schilddrüsenknotens sind ein sicheres Zeichen für ein MTC. Schwierig zu bewerten sind grenzwertige Calcitonin-Befunde [50, 51]. Es wird empfohlen, dieses zu bestimmen, sobald das familiäre Auftreten einer MEN Typ 2 oder Typ 3 vorliegt oder vermutet wird [52]. Der frühzeitige RET-Mutationsnachweis bei diesen Kindern und die mutationsgesteuerte prophylaktische Thyreoidektomie haben das diagnostische Vorgehen in diesen seltenen speziellen Situationen wesentlich verbessert [53].

#### 1.1.4 Sonographie und weitere bildgebende Verfahren

Die bildgebende Darstellung von Schilddrüsenknoten stellt einen der wesentlichen Anteile des Diagnosealgorithmus der ATA-Leitlinie dar. Als hochsensitive, nichtinvasive, sichere, weitverbreitete und günstige Methode ist die Sonographie als initiale radiologische Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen mit Schilddrüsenknoten empfohlen und soll Knotengröße und -lokalisierung sowie Knoteneigenschaften, anhand derer eine Stratifizierung hinsichtlich des Malignitätsrisikos erfolgt, erfassen [27]. Sämtliche Klassifikationen für diese Stratifizierung wurden weltweit zunächst für das erwachsene Patientenkollektiv entwickelt [52, 54-59]. Häufig zur Anwendung kommen folgende zwei Einteilungen: „The American Thyroid Association (ATA) risk stratification method“ [52] und „The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS)“ [56]. Anhand von fünf sonographischen Knoteneigenschaften, welche die Zusammensetzung, die Echogenität, Form und Rand sowie das Vorhandensein und die Art von Verkalkungen umfassen, erfolgt die Einteilung in fünf Kategorien. Zusätzlich wird häufig auch die Durchblutung eines Knotens evaluiert. Die ATA-Klassifikation wendet ein qualitatives System an, das die sonographisch erhobenen Eigenschaften anhand ihres Malignitätsrisikos in die Gruppen *high suspicion*, *intermediate suspicion*, *low suspicion*, *very low suspicion* und *benign* einteilt [52]. Bei der TI-RADS-Klassifikation, die von verschiedenen Arbeitsgruppen jeweils mit minimalen Unterschieden Anwendung findet, handelt es sich um ein quantitatives System, welches einen Knoten anhand der Anzahl an malignitätsverdächtigen sonographischen Merkmalen und der erreichten Punktzahl in die Gruppen (TI-RADS 5) *highly suspicious*, (TI-RADS 4) *moderately suspicious*, (TI-RADS 3) *midly suspicious*, (TI-RADS 2) *not suspicious* und (TI-RADS 1) *benign* einteilt [56, 60].

Die ATA-Leitlinie für Kinder und Jugendliche übernahm 2015 die für die erwachsene Bevölkerung entwickelten sonographischen Merkmale zur Knotenevaluation mit der Annahme, dass malignitätsverdächtige Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen ähnlich seien [27]. Diese umfassen eine solide Zusammensetzung, ein echoarmes Verhalten, eine „taller-than-wide“ Form, einen irregulären Rand sowie Mikroverkalkungen und eine erhöhte Durchblutung der Knoten [61]. Eine Vielzahl an Studien hat diese Eigenschaften in den vergangenen Jahren für das pädiatrische Kollektiv untersucht und weitestgehend bestätigt [21, 23, 62, 63]. In einer der neuesten Studien wird die TI-RADS-Klassifikation aufgrund von 22,1 % nicht als maligne erkannten Knoten bei Erstvorstellung als ungeeignet für den Einsatz in der Pädiatrie gewertet [64]. Andere

Studien hingegen befürworten den Einsatz beider Klassifikationssysteme, betonen jedoch, dass keine der ultraschall-basierten Methoden sicher zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten unterscheiden kann, sodass weiterhin der Einsatz der FNAB bei verdächtigen Knoten empfohlen wird [60, 65-68].

Neben der Sonographie der Schilddrüse werden die zervikalen Lymphknoten, insbesondere im Kindes- und Jugendalter aufgrund des häufigeren Auftretens von lokalen Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu Erwachsenen, ebenfalls sonographisch untersucht und deren Erscheinungsbild mit in den Entscheidungsprozess für das weitere Vorgehen eingebunden [27].

Die Elastographie ist ein neues, nichtinvasives sonographisches Verfahren zur Messung der Gewebesteifigkeit bzw. -elastizität, die eine bessere Aussage hinsichtlich der Malignitätsbeurteilung erbringen soll [69]. Lediglich wenige Studien haben pädiatrische Schilddrüsenknoten mittels Elastographie untersucht. Sie konnten zeigen, dass eine hohe Elastizität mit einem niedrigen Malignitätsrisiko assoziiert ist und empfehlen diese bildgebende Methode als Ergänzung zur herkömmlichen Sonographie [70, 71]. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um dies genauer zu untersuchen.

Im Zeitalter der hochauflösenden Sonographie hat die Szintigraphie mehr und mehr an Bedeutung verloren. Anwendung findet sie nur noch bei der Evaluation eines pädiatrischen Schilddrüsenknotens mit gleichzeitig supprimiertem TSH-Wert. Eine erhöhte Aufnahme von <sup>99m</sup>Tc-Technetium-Per technetat oder <sup>123</sup>I-Jod sprechen für ein eher selten vorkommendes autonomes Adenom [27].

Weder eine Computertomographie (CT) noch eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Positronen-Emissions-Tomographie mit CT (PET-CT) sind empfohlene bildgebende Maßnahmen im Diagnosealgorithmus pädiatrischer Schilddrüsenknoten. Sie spielen allerdings eine Rolle in der Beurteilung von lokalen Metastasen, im präoperativen Staging bei Malignitätsverdacht oder in der Nachsorge eines nachgewiesenen Karzinoms [72, 73].

### 1.1.5 Feinnadelaspirationsbiopsie

Die FNAB hat mittlerweile die zentrale Rolle in der Differenzierung benigner von malignen Schilddrüsenknoten eingenommen. Eine Meta-Analyse beschrieb eine hohe Spezifität und Sensitivität von je 81 % und 94 % bei der Analyse pädiatrischer Schilddrüsenknoten [74]. Während in der Erwachsenenmedizin die Indikation zur FNAB abhängig von den sonographischen Merkmalen in Kombination mit der Größe des Knotens gestellt wird, empfiehlt sich in der Pädiatrie ein modifiziertes Vorgehen. Im Kindes- und Jugendalter kommt es physiologisch zu einer Änderung des Schilddrüsenvolumens mit zunehmendem Alter [13]. Somit sollte die Größe eines Schilddrüsenknotens in diesem Lebensabschnitt relativ zum Volumen der Schilddrüse betrachtet werden, sodass ein absolutes Größenkriterium für die Biopsie-Indikation ungeeignet ist [23, 27]. Zudem konnten aktuelle Studien zeigen, dass die Knotengröße keinen Indikator für einen malignen Knoten darstellt [19, 63, 65, 66, 75, 76]. Es empfiehlt sich dementsprechend, den klinischen Kontext sowie das sonographische Aussehen primär als Entscheidungsgrundlage heranzuziehen, um diese Knoten zu identifizieren, welche eine FNAB benötigen. Die ATA-Leitlinie spricht sich nichtsdestotrotz dafür aus, dass solide oder gemischt zystisch-solide pädiatrische Schilddrüsenknoten ab einer Größe von 1 cm bzw. unabhängig von ihrer Größe alle Schilddrüsenknoten bei Vorhandensein weiterer malignitätsverdächtiger sonographischer Besonderheiten sonographisch gesteuert punktiert werden sollten [27].

Im Jahr 2007 wurde „The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology“ (TBSRTC) für das erwachsene Patientenkollektiv entwickelt, um die Interpretation der zytologischen Befunde der FNAB zu vereinheitlichen. Diese werden in sechs diagnostische Kategorien eingeteilt: (I) *nondiagnostic or unsatisfactory*, (II) *benign*, (III) *atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)*; (IV) *follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm*, (V) *suspicious for malignancy* und (VI) *malignant*. Die Kategorien III, IV und V werden zudem als „nicht eindeutig“ zusammengefasst. Das sich an die FNAB anschließende diagnostische und therapeutische Prozedere hängt von der jeweiligen Bethesda-Kategorie und ihrem angenommenen Malignitätsrisiko ab [77]. Obwohl TBSRTC primär für den Einsatz in der Erwachsenenmedizin entwickelt wurde, empfiehlt die ATA-Leitlinie eine identische Einteilung der Schilddrüsenknoten von Kindern und Jugendlichen [27]. Einige pädiatrische Studien konnten deren Nutzen zeigen und beschrieben, dass benigne

Knoten meist korrekt erkannt werden, in den anderen Kategorien, insbesondere in denen als „nicht eindeutig“ zusammengefasst, die Malignitätsrate jedoch höher ist als in der erwachsenen Bevölkerung [78-80]. Hieraus resultierte die Empfehlung, die Knoten der Kategorien III, IV und V im Kindes- und Jugendalter primär chirurgisch zu entfernen, anstatt eine wiederholte zytologische Beurteilung mittels FNAB durchzuführen [27]. Aktuellste Studien zeigen verschiedenste Bemühungen, einer operativen Übertherapie entgegenzuwirken. Während Cherella et al. eine weitere Differenzierung der Kategorien III, IV und V empfehlen [22], sprechen sich Arora et al., insbesondere bei der zytologisch heterogenen Kategorie III, für ein Scoring anhand der TI-RADS-Klassifikation zur Beurteilung des Malignitätsrisikos innerhalb dieser Kategorie aus [81]. Zudem wird eine molekulargenetische Untersuchung der „nicht eindeutigen“ Kategorien empfohlen [20].

#### 1.1.6 Molekulargenetische Diagnostik

Aktuell lautet die Empfehlung, die zytologisch in die TBSRTC-Kategorie „nicht eindeutig“ eingeteilten Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen einer diagnostischen Lobektomie zuzuführen. Im Falle einer postoperativ bestätigten malignen Läsion schließt sich eine Thyreoidektomie als erneuter operativer Eingriff mit abermals bestehendem Komplikationsrisiko an [27]. Eine molekulargenetische Analyse der durch FNAB gewonnenen Aspiate hinsichtlich der Expression von Genmutationen und -rearrangements hat in der Erwachsenenmedizin einen signifikanten diagnostischen Wert innerhalb der als „nicht eindeutig“ befundeten Knoten und erweist sich als effektives Tool, um das weitere klinische Vorgehen für diese Patienten festzulegen [82]. Bei Veröffentlichung der ATA-Leitlinie für Kinder und Jugendliche im Jahr 2015 war wenig bezüglich des diagnostischen Stellenwertes dieser molekulargenetischen Analyse im pädiatrischen Kollektiv bekannt, sodass bis heute keine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz in der Kinder- und Jugendmedizin vorliegt [27]. In den letzten Jahren sind jedoch einige Studien erschienen, welche sich zunehmend für den Einsatz dieser Diagnostik in der Pädiatrie aussprachen [80, 83-86].

### 1.1.7 Therapie und Follow-up

Das finale therapeutische Management eines Schilddrüsenknotens im Kindes- und Jugendalter ergibt sich aus einem detaillierten diagnostischen Stufenplan, um das Malignitätsrisiko optimal abschätzen und unnötige operative Eingriffe vermeiden zu können [16].

Abbildung 1 fasst das Vorgehen bei Nachweis eines Schilddrüsenknotens im Kindes- und Jugendalter abhängig vom Ergebnis der FNAB zusammen.

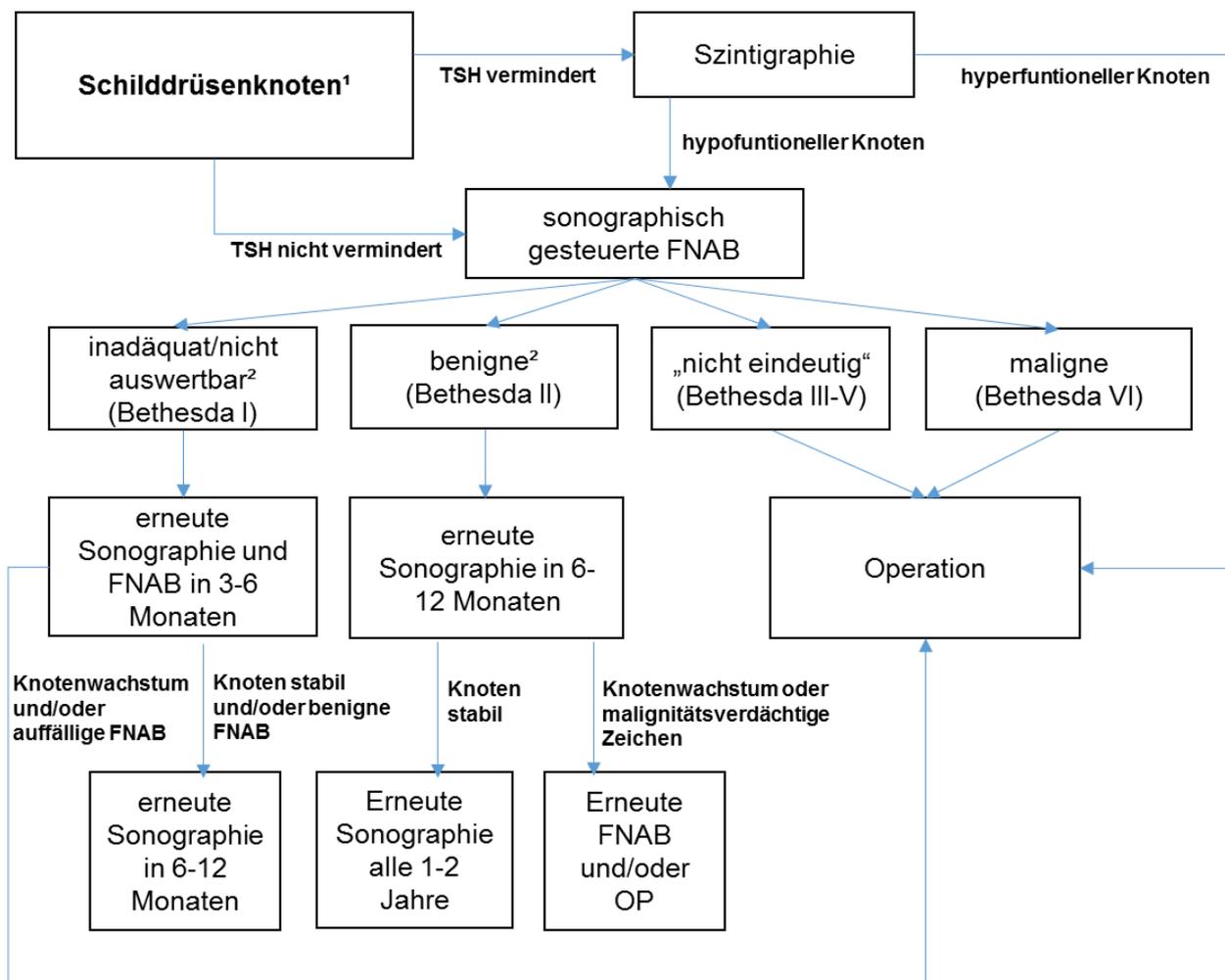


Abbildung 1: Initiale Evaluation, Therapie und Follow-up pädiatrischer Schilddrüsenknoten; modifiziert nach Francis et. al. [27]; <sup>1</sup> (a) solider oder gemischt zystisch-solider Knoten  $\geq 1$  cm oder (b) Knoten jeglicher Größe mit weiteren malignitätsverdächtigen sonographischen Merkmalen; <sup>2</sup> OP-Indikation (meist Lobektomie) kann jederzeit bei malignitätsverdächtigen sonographischen Merkmalen, klinischen Auffälligkeiten, Patienten-/Elternwunsch, Knotengröße  $> 4$  cm gestellt werden; OP = Operation, FNAB = Feinnadelaspirationsbiopsie.

Benigne Zytologien weisen lediglich in 3 - 5 % der Fälle ein falsch-negatives Ergebnis auf, so dass ein sonographisches Follow-up auch in aktuellen Studien als adäquat eingestuft wird [87, 88]. Lediglich Knoten > 4 cm, insbesondere bei solider Zusammensetzung, sollen primär operativ entfernt werden, da die FNAB in diesem Fall eine deutlich geringere Sensitivität aufweist [16].

Zusätzlich zur kontinuierlichen Risikostratifizierung mittels Sonographie soll, insbesondere auch laut ATA-Leitlinie, ein Knotenwachstum als Indikator für mögliche Malignität evaluiert werden [23, 27, 87, 88]. Neben den bereits erwähnten Arbeiten, die keine Assoziation zwischen Knotengröße und Malignität zeigen [19, 63, 65, 66, 75, 76], gibt es jedoch auch Gegenstimmen, welche in der vollständigen Knotenevaluation Beachtung finden müssen [16, 20, 21, 62].

Für die Knoten der Bethesda Kategorien III – V ist eine Lobektomie und abhängig von der Lage des Knotens häufig auch eine Entfernung des Isthmus mit intraoperativem Schnellschnitt empfohlen [27]. Im Schnellschnitt kann ein klassisches PTC eindeutig diagnostiziert werden, wohingegen eine follikuläre Variante des PTC oder ein FTC erst in der histologischen Aufarbeitung postoperativ erkannt werden können [89].

Eine totale Thyreoidektomie ist bei einer malignen Zytologie oder sekundär bei maligner Histologie bzw. bei entsprechend vorliegenden speziellen Indikationen vorgesehen [27].

Für ein adäquates Follow-up eines nicht punktierten Knotens gibt es bis dato keine Empfehlungen für das pädiatrische Kollektiv. Dies gilt insbesondere für kleine Knoten unter 1 cm. Insgesamt ist sehr wenig zum Wachstumsverhalten, zu Einflussfaktoren, die die weitere Größenentwicklung beeinflussen, und zu einer möglichen sekundär auftretenden malignen Veränderung von Knoten im Kindes- und Jugendalter erforscht. Aus Studien der Erwachsenenmedizin ist bekannt, dass Knoten mit initial wenigen oder keinen malignitätsverdächtigen sonographischen Merkmalen im Verlauf kaum Veränderungen zeigen und für diese das Malignitätsrisiko äußerst gering ist [52, 90]. Zudem gibt es abhängig von der TI-RADS-Klassifikation für das erwachsene Patientenkollektiv genaue Empfehlungen hinsichtlich der Nachsorge [56]. Ob sich das Follow-up der pädiatrischen nicht punktierten Knoten an den Empfehlungen für Verlaufskontrollen nach benigner Zytologie im Kindes- und Jugendalter oder an dem Vorgehen in der Erwachsenenmedizin orientieren kann, ist ebenfalls nicht bekannt und bedarf weiterer Studien.

Eine Behandlung benigner Schilddrüsenknoten mit L-Thyroxin wird aufgrund der unzureichenden Datenlage von der ATA-Leitlinie weder befürwortet noch komplett abgelehnt. Generell kann davon ausgegangen werden, dass eine Therapie mit L-Thyroxin zu einer Volumenreduktion von Schilddrüsenknoten führt [27]. Dies konnte sowohl in einem großen Kollektiv erwachsener Patienten [91] als auch in einer pädiatrischen Studie dargelegt werden [92]. Zudem fand L-Thyroxin Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit Strahlen-induzierten Knoten und konnte die Entwicklung weiterer Knoten reduzieren [93]. Es ist jedoch unklar, ob diese Daten auf spontane pädiatrische Schilddrüsenknoten übertragen werden können [27]. Außerdem gibt es, insbesondere auch in der Erwachsenenmedizin, kaum Langzeitdaten, welche den klinischen Vorteil dieser Suppressionstherapie und deren Sicherheit belegen und mögliche Nebenwirkungen beschreiben [8, 94, 95]. Daher bedarf es auch für die Klärung der Frage nach einer L-Thyroxin Therapie bei benignen Schilddrüsenknoten in der Kinder- und Jugendmedizin weiterer Studien.

## 1.2 Zielsetzung und Fragestellungen

Insbesondere im Kindes- und Jugendalter scheint bei Diagnosestellung eines Schilddrüsenknotens das richtige und rechtzeitige Erkennen eines malignen Knotens von zentraler Bedeutung zu sein, da eine unnötige Operation bei einem benignen Knoten im Sinne einer Übertherapie unbedingt vermieden werden sollte. Insgesamt wird weiterhin eine höhere Malignitätsrate bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit nachfolgender Notwendigkeit einer invasiveren Diagnostik und sich anschließender Operation angenommen. Dies hat eine hohe Rate an Schilddrüsenoperationen zur Folge. Die in den letzten Jahren verfügbaren Studien zu Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter legen nahe, dass die Rate an malignen Knoten von der initialen Symptomatik abhängt. So sind Knoten, die klinisch auffallen, in der Regel größer (im Durchschnitt 2 cm) und häufiger maligne (20 - 25 %) [16] als Knoten, die zufällig per Routineultraschall und somit als Inzidentalome gefunden werden (< 1 cm und 4 - 10 % Malignität) [23-25].

Auf Grundlage dieser verfügbaren Daten geht die vorliegende Dissertationsarbeit daher von der Hypothese aus, dass bei häufigem Einsatz der hochauflösenden Schilddrüsen-Sonographie in der Routinediagnostik der Anteil kleiner, als Inzidentalome diagnostizierter Knoten, hoch ist und dass diese Knoten mit einer geringen Malignitätsrate einhergehen.

Es wurden daher folgende Fragen untersucht:

1. Wie lassen sich die diagnostizierten Schilddrüsenknoten einer aktuellen in Berlin erhobenen pädiatrischen Kohorte im Hinblick auf deren initiale Symptomatik und Patientencharakteristika kategorisieren?
2. Wie stellen sich die Knotencharakteristika dieser Kohorte dar?
3. Wie viele Knoten werden initial als maligne diagnostiziert?

Im Gegensatz zur Erwachsenenmedizin hat sich die Forschung bisher wenig mit dem natürlichen Wachstumsverlauf, dessen Einflussfaktoren und der abweichenden Malignitätsrate von kleinen (< 1 cm) pädiatrischen Knoten in einer mit dem Kindes- und Jugendalter wachsenden Schilddrüse befasst.

Es wurden daher folgende weitere Fragen untersucht:

4. Wie gestaltet sich das Wachstumsverhalten der initial diagnostizierten Knoten während eines mehrjährigen Follow-ups?
5. Gibt es Faktoren, die das Wachstumsverhalten beeinflussen?
6. Wie viele Knoten zeigen im Verlauf der Nachbeobachtung Hinweise auf Malignität?
7. Hat das Wachstum einen Einfluss auf die Malignitätsrate im Verlauf?

Von besonderer Wichtigkeit im klinischen Alltag ist das Erkennen maligner pädiatrischer Schilddrüsenknoten, um diese zügig einer adäquaten Therapie zuführen zu können.

Es wurde daher folgende abschließende Frage untersucht:

8. Zeigen sich klinisch verwertbare Unterschiede zwischen malignen und benignen Knoten?

## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung und Auswertung von Patientendaten. Diese wurden an zwei Standorten in Berlin, welche als Referenzzentren für Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter gelten, generiert. Hierbei handelt es sich um die Hochschulambulanz und das interdisziplinäre Sozialpädiatrische Zentrum (SPZ) der Pädiatrischen Endokrinologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum sowie um die Pädiatrisch-Endokrinologische Praxis, Dr. Liesenkötter, Berlin. Patienten bis zum vollendeten 19. Lebensjahr mit einem Schilddrüsenknoten, die im Zeitraum vom 1. Mai 2012 bis zum 31. Juli 2016 vorstellig waren, bilden die Grundlage dieser Auswertung.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten (n) mit einem oder mehreren Schilddrüsenknoten (N) jeglicher Größe, welche bei Diagnosestellung unter 19 Jahre alt waren. Kinder- und Jugendliche mit Zysten der Schilddrüse oder lediglich Inhomogenitäten, die keinen umschriebenen Knoten darstellten, wurden ausgeschlossen.

### **2.3 Datenerfassung**

Die Datenerhebung erfolgte unter Wahrung der Datenschutzbestimmungen gemäß des Landeskrankenhausgesetzes Berlin in pseudonymisierter Form. Es wurde die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission eingeholt (EA2/203/20).

Der Zugriff auf die Daten wurde anhand einer Filteranfrage mit der Diagnose „Schilddrüsenknoten“ im elektronischen Patientenmanagementsystem der Charité (Firma SAP®) sowie des praxisinternen Verwaltungssystems der Pädiatrisch-Endokrinologischen Praxis, Dr. Liesenkötter, ermöglicht. Neben der Sichtung aller elektronischen Daten erfolgte zusätzlich die Durchsicht der Patientenakten. Die aktuellen Akten standen im SPZ Endokrinologie und Diabetologie zur Einsicht vor Ort zur Verfügung. Die ausgelagerten Patientenakten wurden nach Ausfüllen des Anforderungsformulars aus den Archiven des Campus Virchow Klinikums in das SPZ zur

Durchsicht bestellt. In der Pädiatrisch-Endokrinologischen Praxis, Dr. Liesenkötter, standen ausschließlich elektronische Patientenakten zur Verfügung.

Die Erfassung der Daten erfolgte in tabellarischer Form in Microsoft® Excel® 2013 (Microsoft Corp., Redmond, USA).

## **2.4 Erfasste Daten**

Zunächst erhielten alle Patienten eine Identifikationsnummer, welche die Anonymisierung sicherstellte.

Für die allgemeine Charakterisierung des Studienkollektivs wurden jeweils das Geburtsdatum und das Geschlecht des Patienten sowie das Diagnosedatum eines oder mehrerer Schilddrüsenknoten und der initiale Vorstellungsgrund erfasst. Zudem wurden Daten zur Familienanamnese, insbesondere im Hinblick auf endokrinologische Erkrankungen, zur Eigenanamnese mit Dokumentation von Vorerkrankungen oder weiterer Diagnosen und zur Einnahme von Medikamenten extrahiert. Bei jeder Vorstellung wurden Größe und Gewicht des Patienten sowie, soweit vorhanden, folgende laborchemische Parameter dokumentiert: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK), Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK), TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) und Calcitonin.

Bei jeder Erst- und Wiedervorstellung erfolgte eine Sonographie der Schilddrüse am liegenden Patienten mit rekliniertem Kopf. Die Untersuchung wurde mit Hochfrequenz-Schallköpfen mit Arraytechnologie (VFX 5-13 MHz, VFX 4-9 MHz, VF 5-13 SP MHz [Siemens Acuson Antares, Erlangen, Germany] und VF 10-5 MHz [Siemens Sonoline G40, Erlangen, Germany]) hauptsächlich durch zwei Experten mit langjähriger Erfahrung in der pädiatrischen Sonographie durchgeführt. Es fand jeweils eine zweidimensionale Graustufenbilddarstellung (B-Bild) sowie eine farbkodierte Dopplersonographie statt. Die systematische Untersuchung der Schilddrüse erfolgte im Querschnitt von kranial nach kaudal und im Längsschnitt von kranialateral nach mediokaudal. Der linke und der rechte Schilddrüsenlappen sowie die Schilddrüsenknoten (anterior-posterior, transversal, sagittal) wurden separat vermessen. Die größte Ausdehnung des Knotens wurde als „Knotengröße/Knotendurchmesser“ definiert und für die Auswertungen und Berechnungen herangezogen.

Für die Berechnung der jeweiligen Volumina von Schilddrüse und Knoten wurde die Rotationsellipsoidformel [90] genutzt:

$$\text{Volumen} = \pi/6 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$$

Jeder Schilddrüsenknoten wurde anhand von Charakteristika, welche in den 2015 veröffentlichten „American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer“ [27] beschrieben sind, detailliert sonographisch evaluiert (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1: Sonographische Charakteristika von Schilddrüsenknoten

<b>Charakteristikum</b>	<b>Beschreibung</b>
Zusammensetzung	zystisch gemischt zystisch-solide solide
Echogenität	echofrei echogleich/-reich echoarm
Form	rund/oval taller-than-wide (ap-Durchmesser größer als die Breite)
Rand	glatt unscharf lobuliert/irregulär
Echogene Foci	keine Makroverkalkungen eierschalenförmige Verkalkung Mikroverkalkungen
Durchblutung	keine Durchblutung periphere Durchblutung zentrale Durchblutung

ap = anterior-posterior.

Die Beschreibung der in Tabelle 1 genannten sonographischen Charakteristika von Schilddrüsenknoten erfolgte jeweils von benignen zu malignen Knoteneigenschaften [21, 88, 96].

Es wurden somit jeweils folgende Parameter der Sonographien erfasst: der Untersuchungszeitpunkt, die Maße der beiden Schilddrüsenlappen sowie deren Einzel- und Gesamtvolumen sowie die Maße der Schilddrüsenknoten, deren jeweiliges Volumen und deren sonographische Charakteristika.

Die FNAB erfolgte in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité oder in der Pädiatrisch-Endokrinologischen Praxis, Dr. Liesenkötter. Die Operation fand mit wenigen Ausnahmen in der Abteilung für Chirurgie der Charité statt. Das entnommene Gewebe wurde jeweils zytologisch und/oder histologisch ausgewertet.

Es erfolgte somit die Erfassung der Zeitpunkte von durchgeführten FNAB und Operationen sowie der Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchungen, die in die Kategorien *benigne*, *maligne* oder *nicht auswertbar* eingeteilt wurden.

Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung variierten die Untersuchungsintervalle und die am Vorstellungstermin durchgeführten Untersuchungen. Trotz einer gewissenhaften und ordentlichen Datenerhebung konnten deshalb nicht immer alle notwendigen Parameter erfasst und alle Fragestellungen detailliert ausgewertet werden.

## **2.5 Datenauswertung**

### **2.5.1 Gesamt- und Follow-up-Kohorte**

Die Auswertung wurde in drei Abschnitten durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde die Gesamtkohorte nach Erfassung aller Daten betrachtet. Im zweiten Schritt erfolgte die Evaluation der Patienten- und Knotendaten, welche aufgrund von Wiedervorstellungen als Follow-up-Kohorte generiert werden konnten. In einem dritten Schritt konnte die gemeinsame Auswertung der zytologischen und histologischen Befunde der Gesamt- und Follow-up-Kohorte durchgeführt werden.

## 2.5.2 Evaluation der Schilddrüsenknoten im Follow-up

Eine besondere Bedeutung kam der Auswertung des Wachstumsverhaltens der Schilddrüsenknoten im Follow-up zu. Eine detaillierte Analyse erfolgte jeweils für einen Knoten pro Patient, um eine Clusterwirkung der Patienten mit multiplen Schilddrüsenknoten zu vermeiden. Bei Kindern und Jugendlichen mit mehreren Knoten wurde die Auswahl des Knotens für die weitere statistische Auswertung anhand folgender Stufen durchgeführt:

- Stufe 1: Es wurde der Knoten ausgewählt, welcher die prozentual größte Größenzu- bzw. Größenabnahme vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur letzten Follow-up Untersuchung mit einem Größenunterschied von mindestens 2 mm aufwies (vgl. Abb. 2).

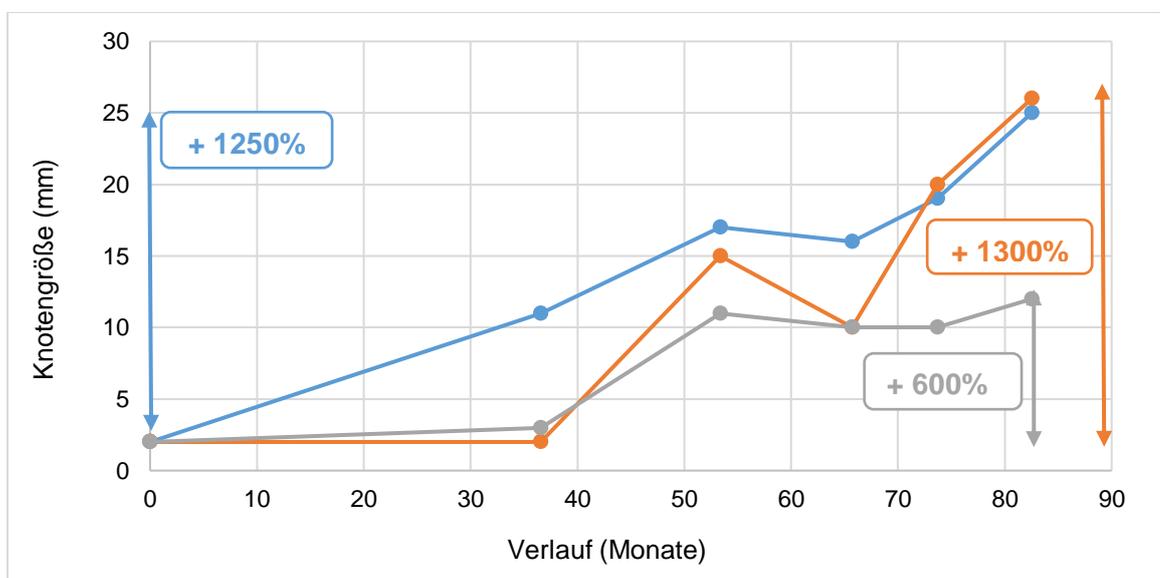


Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Knotenauswahl bei multiplen Knoten mit Größenzunahme; ausgewählt wurde Knoten orange, Punkt = sonographische Untersuchung.

- Stufe 2: Im Falle des identischen prozentualen Wachstums bzw. der identischen prozentualen Größenabnahme multipler Knoten eines Patienten wurde der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung größte Knoten selektioniert (vgl. Abb. 3).

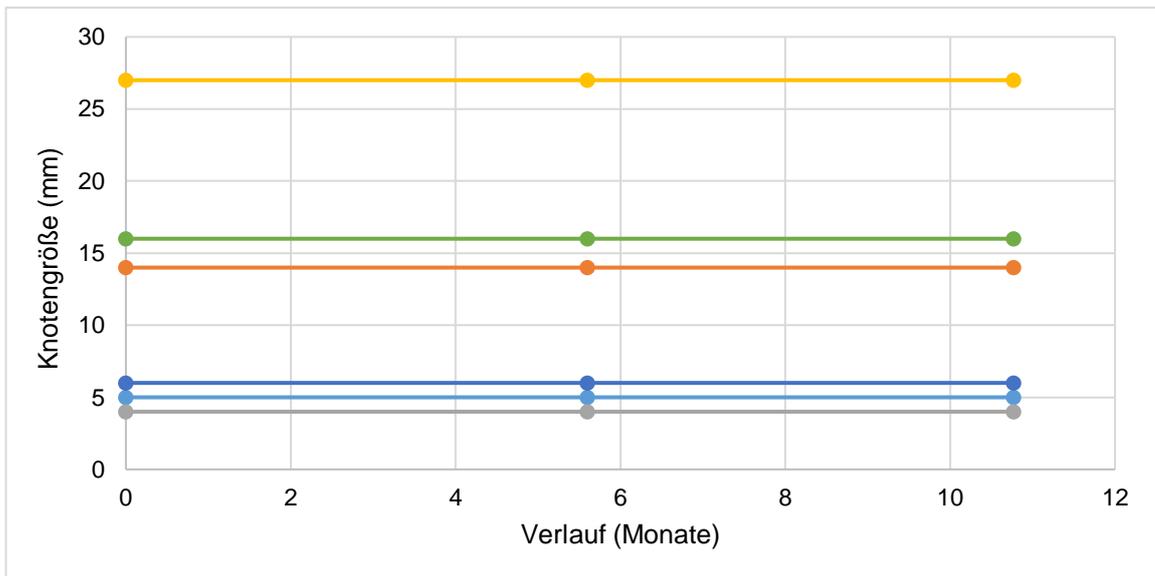


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der Knotenauswahl bei multiplen Knoten mit identischem Wachstumsverhalten; ausgewählt wurde Knoten gelb, Punkt = sonographische Untersuchung.

Nach Auswahl eines Knotens pro Patient schloss sich die weitere Analyse der Follow-up-Knotenkohorte an.

#### 2.5.2.1 Analyse des Knotenwachstumsverhaltens

Von besonderem Interesse war die Begutachtung des Wachstumsverhaltens der Knoten in der Follow-up-Kohorte. Dafür wurden die Knoten, abhängig von der absoluten Größenentwicklung vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum jeweils letzten in dieser Studie erfassten Vorstellungstermin, zunächst in drei Gruppen gemäß folgender Definition eingeteilt:

Ein Knoten wurde als wachsend bzw. kleiner werdend bezeichnet, sobald der Knotendurchmesser eine Größenzu- oder -abnahme von mindestens 20 % [23] aufwies und gleichzeitig eine Größenveränderung des Durchmessers von mindestens 2 mm [90] über den Zeitraum des Follow-ups vorlag.

Im Folgenden werden die Kategorien der vorangegangenen Definition beispielhaft graphisch dargestellt.

Gruppe A bildet die Knoten mit absoluter Größenzunahme ab (vgl. Abb. 4).

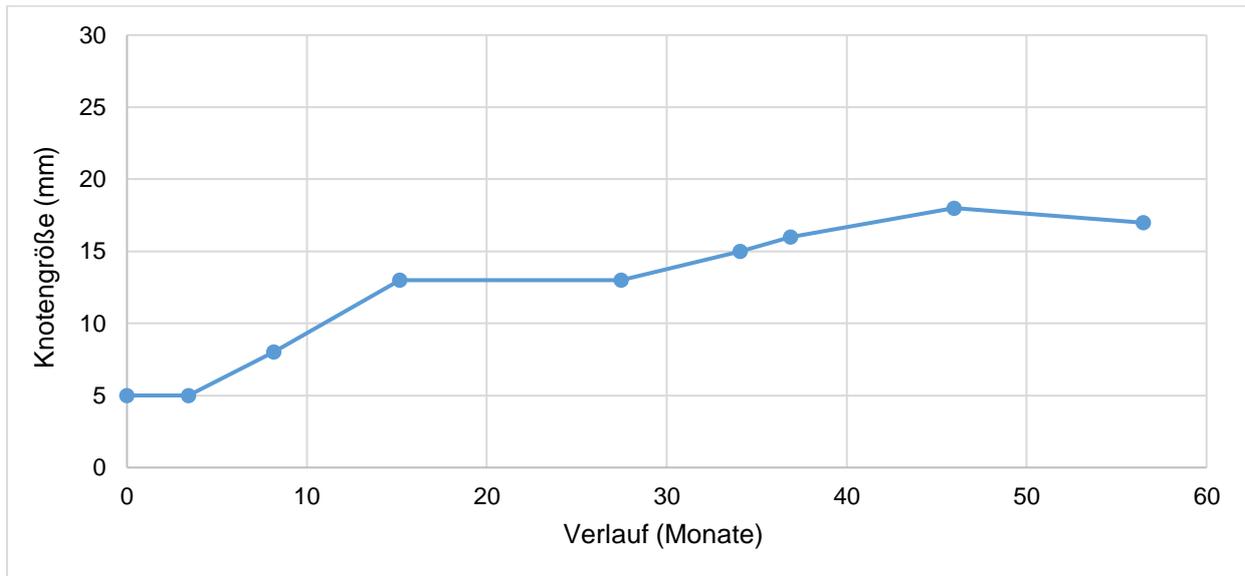


Abbildung 4: Exemplarische Darstellung eines Knotens mit absoluter Größenzunahme, Punkt = sonographische Untersuchung.

Gruppe B bildet die Knoten mit absolute Größenabnahme ab (vgl. Abb. 5).

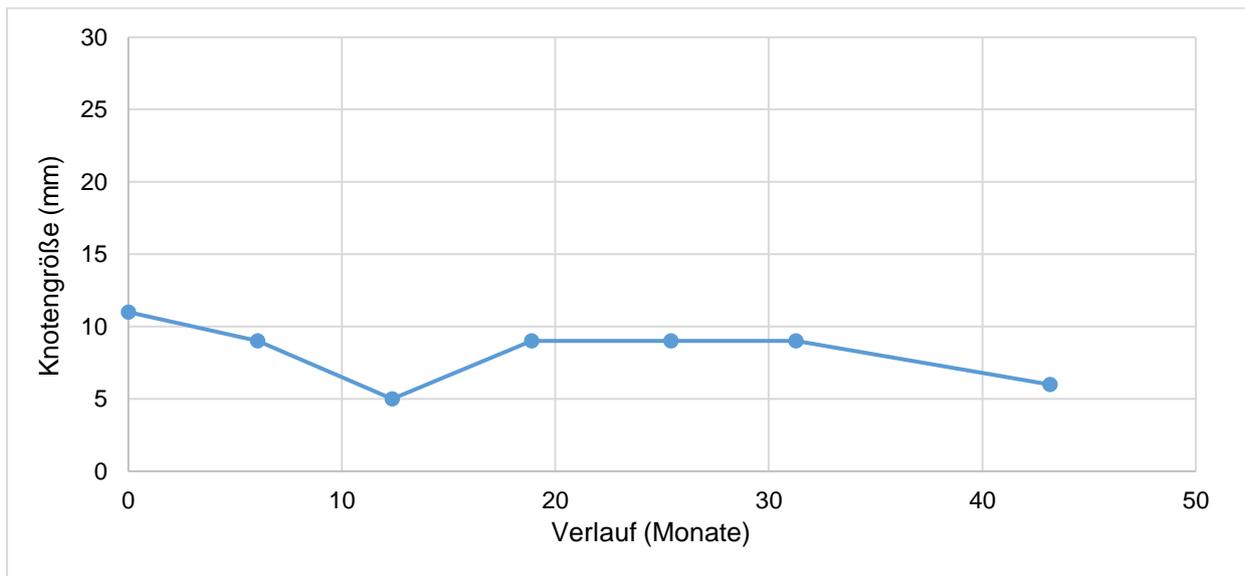


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung eines Knotens mit absoluter Größenabnahme, Punkt = sonographische Untersuchung.

Gruppe C bildet die Knoten ohne absolute Änderung der Knotengröße ab (vgl. Abb. 6).

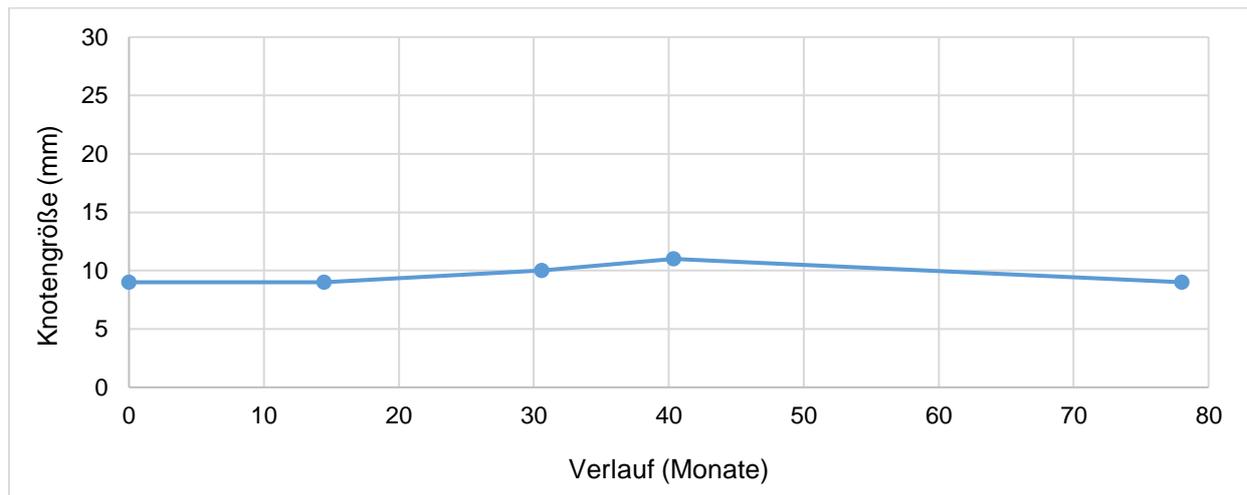


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung eines Knotens ohne absolute Größenänderung, Punkt = sonographische Untersuchung.

Daran anschließend wurde die Änderung des Schilddrüsenvolumens eines sich im Wachstum befindenden Kindes in die Analyse miteinbezogen und die Knotengröße relativ zum Volumen der Schilddrüse betrachtet. Dies erfolgte folgendermaßen:

Zunächst wurde das Verhältnis von Knotengröße zu Schilddrüsenvolumen als Quotient bei im Studienzeitraum erfasster Erst- und Letztvorstellung errechnet. Relatives Wachstum wurde definiert als eine Veränderung dieses Quotienten von mindestens 20 %.

Auf Basis dieser Berechnungen wurden die Knoten der Gruppen A, B und C erneut analysiert, um das Wachstum des Knotens proportional zu der Entwicklung des Schilddrüsenvolumens in den Gruppen a, b und c abzubilden.

Für die Einbeziehung der Laborparameter (TSH, fT3, fT4) in diese Analysen wurde jeweils deren Mittelwert über den Zeitraum der Studie pro Patient herangezogen.

#### 2.5.2.2 Analyse der Knotenwachstumsphasen

Während der Analyse des Wachstumsverhaltens fiel auf, dass die meisten Knoten einen sehr heterogenen Wachstumsverlauf mit Phasen der Größenzu- und -abnahme zeigten. Auf Grundlage dieser Beobachtung erfolgte eine intraindividuelle Phasenanalyse mit

Auswertung des individuellen Wachstums jedes einzelnen Knotens in der Follow-up-Kohorte. In dieser Untersuchung wurde ausschließlich die Entwicklung der Knotengröße zwischen den jeweiligen Sonographie-Zeitpunkten betrachtet.

Eine signifikante Veränderung des Wachstums wurde erneut folgendermaßen definiert:

Eine Phase wurde als Periode des Wachstums bezeichnet, sobald der Knotendurchmesser eine Größenzu- oder -abnahme von mindestens 20 % [23] aufwies und gleichzeitig eine Größenveränderung des Durchmessers von mindestens 2 mm [90] zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten vorlag.

Die errechneten Phasen ( $n$ ) wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Gruppe D bildet die Phasen des positiven Wachstums ab, wohingegen Gruppe E die Perioden ohne positives Wachstum abbildet (vgl. Abb. 7). Gruppe E umfasst somit die Phasen ohne jegliches Wachstum und diejenigen Phasen mit negativem Wachstum.

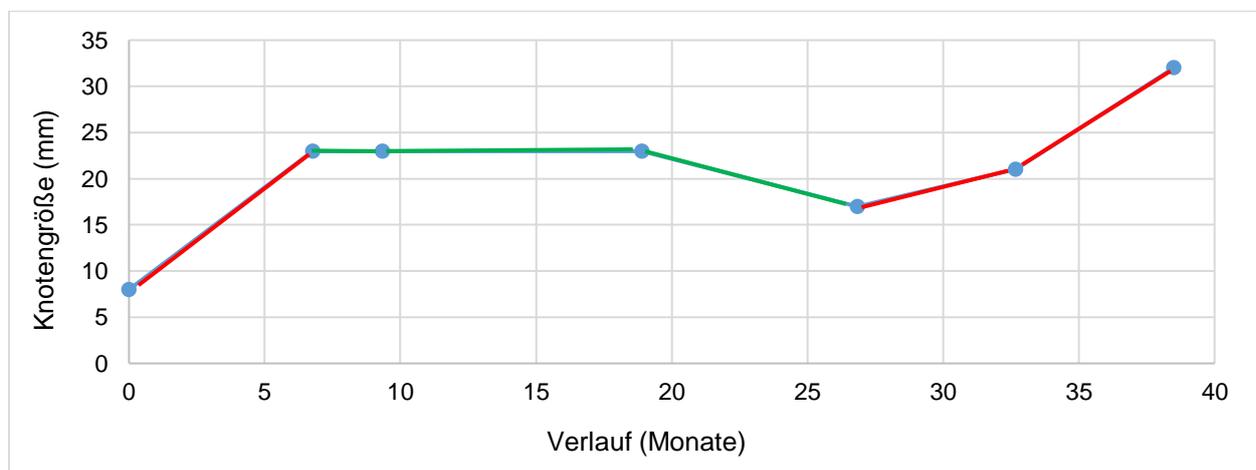


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Knotens der Wachstumsphasenanalyse; rot entspricht Gruppe D (positives Wachstum), grün entspricht Gruppe E (kein positives Wachstum), Punkt = sonographische Untersuchung.

## 2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics® (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) als auch mit Microsoft® Excel® 2013 (Microsoft Corp., Redmond, USA), welches hauptsächlich zur Erstellung von Diagrammen und Tabellen genutzt wurde.

Die kategorialen Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die statistische Analyse der kategorialen Variablen erfolgte durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Fisher-Tests.

Quantitative Variablen wurden bei nicht normalverteilten Daten als Median mit erstem und drittem Quartil (1.; 3. Quartil) sowie anhand der Spannweite präsentiert. Die Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test.

Für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bezüglich einer ordinalen bzw. nicht normalverteilten metrischen Zielgröße wurde der Mann-Whitney-Test verwendet, wohingegen für mehr als zwei unabhängige Stichproben der Kruskal-Wallis-Test herangezogen wurde.

Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman Koeffizienten untersucht. Zur Prüfung des Zusammenhangs zweier metrischer Variablen wurde eine lineare Regression angewandt und relevante Confounder berücksichtigt.

Bei einem Testergebnis mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  wurde die Hypothese der Unabhängigkeit verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet. Bei  $p > 0,05$  wurde das Ergebnis als nicht signifikant gewertet.

## **2.7 Graphische Darstellung**

Die Darstellung erfolgte tabellarisch und graphisch in Balken-, Säulen-, Linien-, Punkt- und Kreisdiagrammen, außerdem in Boxplots, welche sowohl jeweils Median, 1. und 3. Quartil, Interquartilsabstand (IQR), Minimum und Maximum als auch Ausreißer und Extremwerte darstellen. Ausreißer, welche das 1,5- bis 3-fache des IQR betragen, werden durch „°“ markiert, Extremwerte, welche über das 3-fache des IQR hinausgehen, werden durch „\*“ hervorgehoben.

## **2.8 Literatur**

Für die Literaturrecherche wurde die Onlinedatenbank Pubmed verwendet. In regelmäßigen Abständen wurde mehrfach der aktuelle Bestand an Veröffentlichungen anhand der Suchbegriffe „thyroid nodule(s), thyroid cancer, children, pediatric, adolescent“ überprüft. Die Onlinezugänge der Charité und der Universität Regensburg ermöglichten den Zugang zu allen relevanten Publikationen. Die Verwaltung der Literatur sowie das Zitieren erfolgten mit dem Programm Endnote X7.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Zunächst soll eine Übersicht der aktuell diagnostizierten pädiatrischen Schilddrüsenknoten in zwei Referenzzentren für Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter gegeben werden.

Im Zeitraum vom 1. Mai 2012 bis zum 31. Juli 2016 wurden insgesamt 111 Kinder und Jugendliche mit 154 Schilddrüsenknoten in die Auswertung eingeschlossen.

In der Hochschulambulanz und dem interdisziplinären SPZ der Pädiatrischen Endokrinologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum konnten Daten von 74 Patienten (66,7 %) mit 114 Knoten (74 %) miteinbezogen werden. In der Pädiatrisch-Endokrinologischen Praxis, Dr. Liesenkötter, Berlin wurden Daten weiterer 37 Patienten (33,3 %) mit 40 Knoten (26 %) erfasst und in die Studie inkludiert. Diese Gruppe von 111 Kindern und Jugendlichen wurde im Weiteren als „Gesamtkohorte“ bezeichnet und analysiert.

Direkt nach Erstvorstellung wurde bei zehn Patienten (9,0 %) mit 18 Knoten (11,7 %) eine Operation durchgeführt. Bei 78 Patienten (70,3 %) mit 103 Knoten (66,9 %) schloss sich nach der initialen Diagnostik eine Nachbeobachtung an, sodass diese Gruppe als Follow-up-Kohorte ausgewertet wurde. Im Median lag der Beobachtungszeitraum der Follow-up-Kohorte bei 26,8 Monaten (12,1; 39,5) mit drei Folgeuntersuchungen (2; 5) nach Diagnosestellung. Bei 23 Patienten (20,7 %) mit 33 Knoten (21,4 %) konnten keine Follow-up Daten erhoben werden (vgl. Abb. 8).

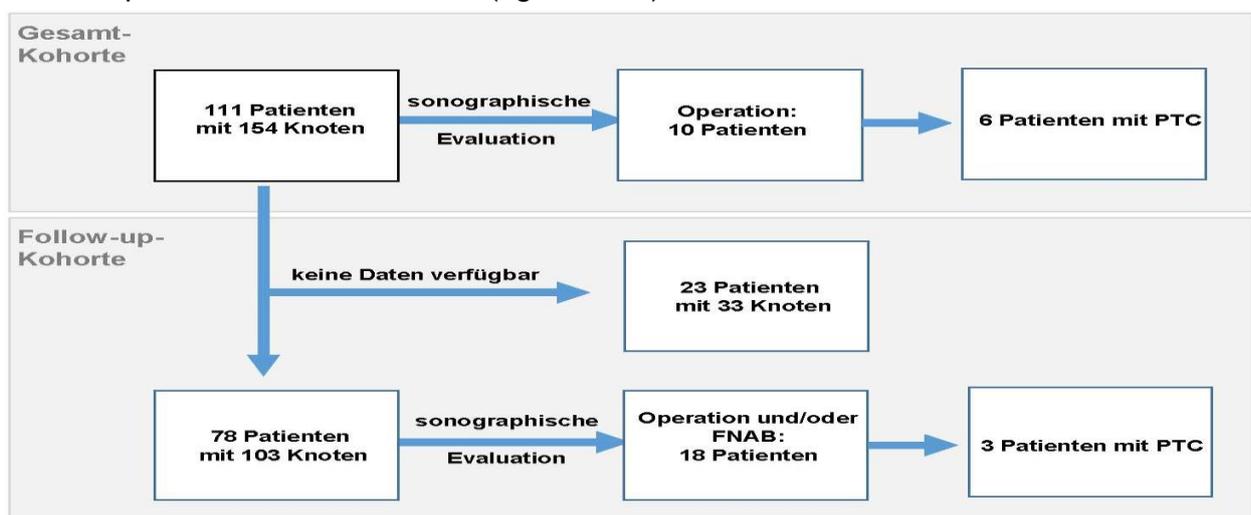


Abbildung 8: Fließdiagramm Studienkollektiv; PTC = papilläres Schilddrüsenkarzinom, FNAB = Feinnadelaspirationsbiopsie.

### 3.2 Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte von insgesamt 111 Patienten mit 154 Schilddrüsenknoten wurde zunächst dahingehend analysiert, bei welchen Kindern und Jugendlichen eine Knotendiagnose gestellt wurde, wie es zur Diagnosestellung kam und wie sich die Größenverteilung der Knoten darstellte.

#### 3.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Innerhalb der Gesamtkohorte von 111 Kindern und Jugendlichen waren 32 (28,8 %) männlich und 79 (71,2 %) weiblich. Dies entspricht einem Verhältnis von männlich zu weiblich von 1:2,5.

Bei Diagnosestellung lag das Alter der Patienten im Median bei 13 Jahren (11; 15), wobei das jüngste eingeschlossene Kind ein Jahr und das älteste 18 Jahre alt waren.

Eine separate Betrachtung der Geschlechter zeigte, dass sowohl bei Mädchen (n=70, 88,6 %) als auch bei Jungen (n=25, 78,1 %) die Diagnose eines Schilddrüsenknotens ab dem Alter von 10 Jahren signifikant häufiger gestellt wurde ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abb. 9).

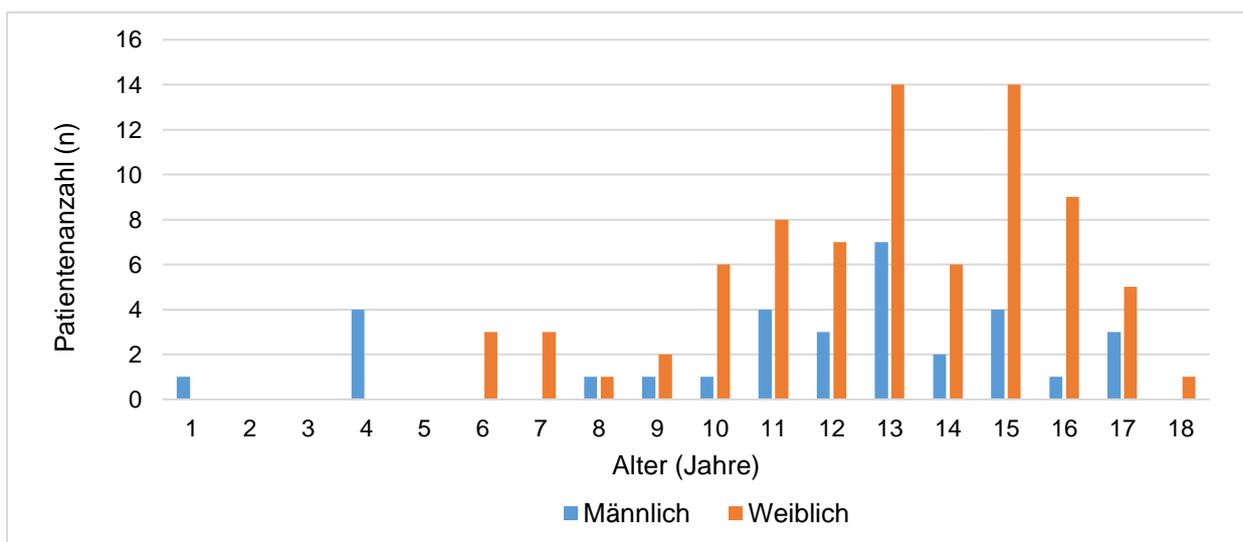


Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte.

### 3.2.2 Vorstellungsgrund

Bei über 90 % der Patienten (n=104) wurden die Schilddrüsenknoten als Zufallsbefund in der Sonographie diagnostiziert, wohingegen lediglich bei 6,3 % der Patienten (n=7) diese durch einen klinischen Tastbefund aufgefallen waren ( $p < 0,001$ ).

Die Indikation zur Durchführung der Schilddrüsenultraschalluntersuchung erfolgte am häufigsten aufgrund von endokrinologischen Laborauffälligkeiten (n=27, 24,4 %) (z. B. Veränderungen von TSH, Schilddrüsenhormonen oder Autoantikörpern). An zweiter und dritter Stelle standen Verlaufssonographien bei einer bekannten Schilddrüsenerkrankung (n=26, 23,4 %) wie z. B. einer Autoimmunthyreoiditis oder einer kongenitalen Hypothyreose und die Vorstellung zur Vorsorgeuntersuchung im Rahmen der Jugenduntersuchung 1 (J1) (n=14, 12,6 %). Im Bereich von jeweils 5 bis 10 % der Sonographie-Indikationen fanden sich ein klinisches Symptom (n=8, 7,2 %) (z. B. Müdigkeit, Gewichtsverlust), eine neu aufgetretene Struma (n=8, 7,2 %) sowie eine onkologische Nachsorge (n=8, 7,2 %) oder eine bekannte endokrinologische Erkrankung (n=7, 6,3 %) (z. B. Adipositas, Ullrich-Turner Syndrom). Nur selten erfolgte die Sonographie aufgrund einer Lymphknotenschwellung (n=4, 3,6 %) oder der Familienanamnese (n=2, 1,8 %) (vgl. Abb. 10).

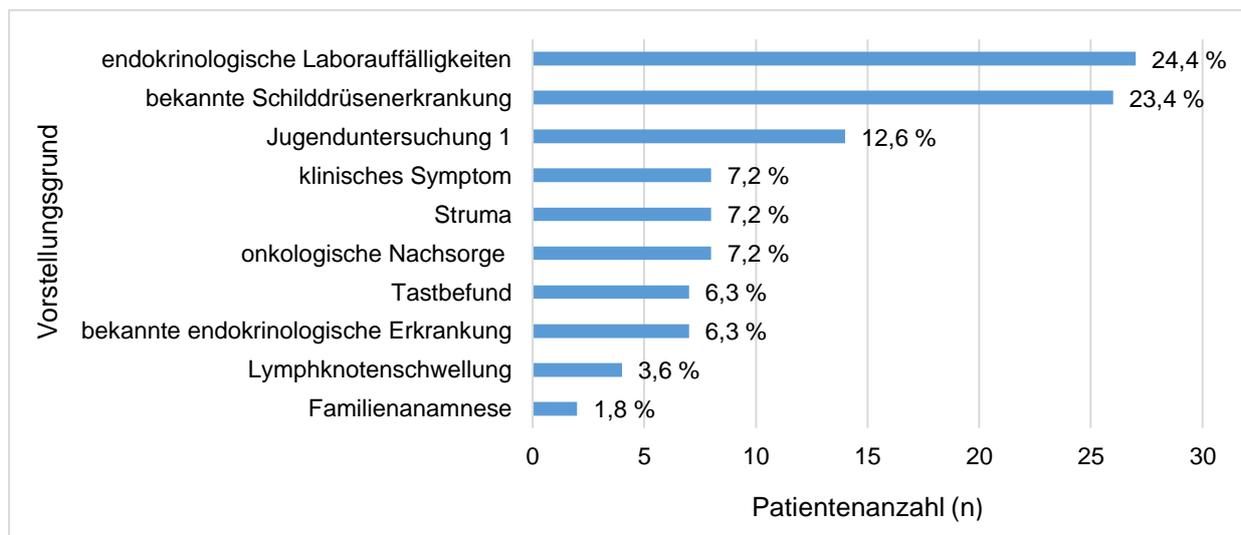


Abbildung 10: Indikationen für eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung innerhalb der Gesamtkohorte.

### 3.2.3 Knotengröße und -verteilung

Bei Diagnosestellung lag der Knotendurchmesser der Gesamtkohorte im Median bei 7 mm (4; 12). Der kleinste Knoten war 2 mm groß, wohingegen der größte eingeschlossene Knoten 53 mm maß.

Bei 13 Knoten (8,4 %) wurde keine initiale Knotengröße dokumentiert.

Eine separate Betrachtung der Knotengrößen ließ erkennen, dass signifikant mehr Knoten (N=102, 72,3 %) einen Knotendurchmesser von bis zu 10 mm aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Lediglich 27,7 % der Knoten (N=39) waren größer als 10 mm (vgl. Abb. 11).

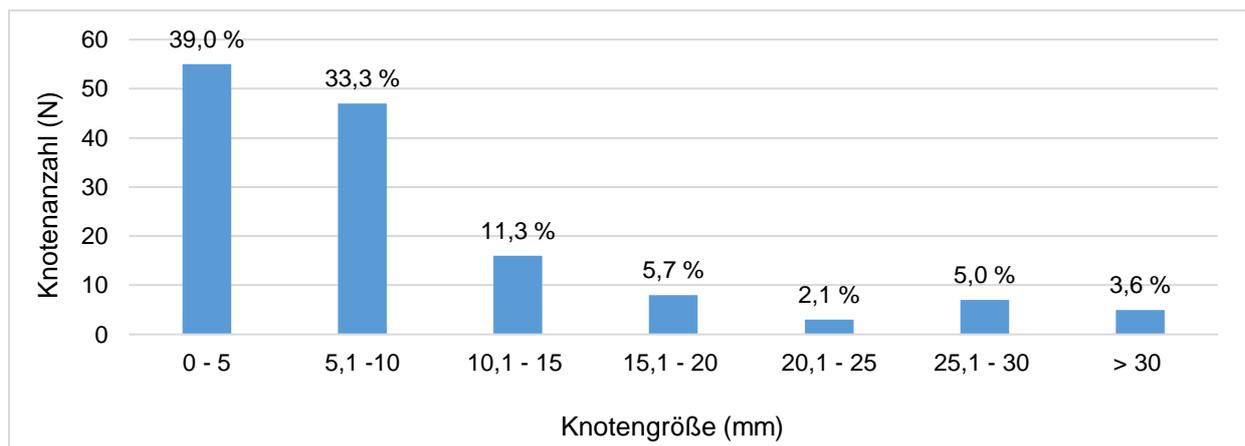


Abbildung 11: Kategorisierte Knotengröße bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte.

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Kindern und Jugendlichen zeigte sich durch alle Altersklassen hinweg das deutlich häufigere Auftreten von kleinen Knoten mit einem Durchmesser von bis zu 10 mm (vgl. Abb. 12).

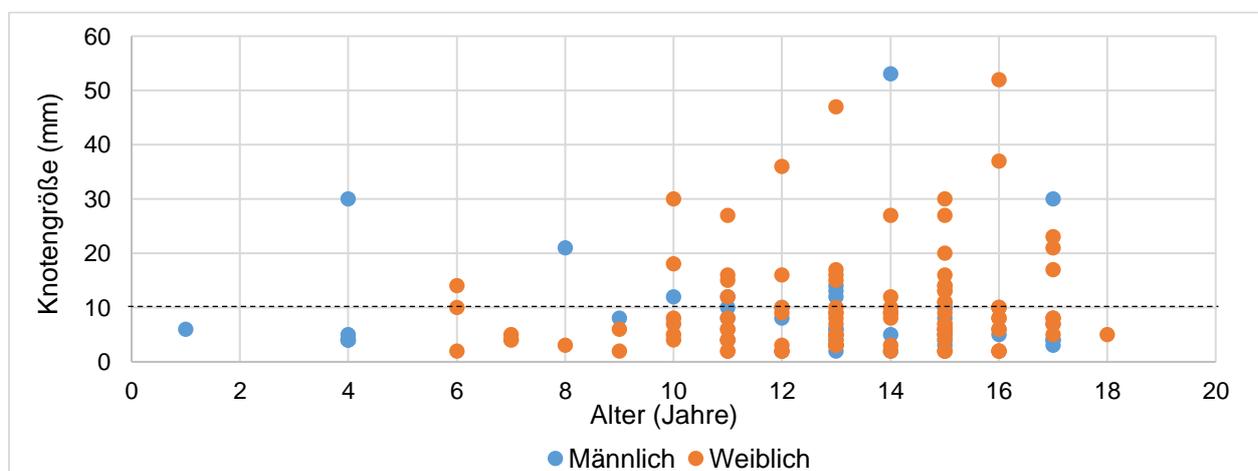


Abbildung 12: Knotengröße alters- und geschlechtsabhängig bei Diagnosestellung innerhalb der Gesamtkohorte.

### 3.3 Follow-up-Kohorte: Analyse der Basischarakteristika

Im folgenden Teil der Arbeit werden die Patientencharakteristika der Follow-up-Kohorte im Detail dargestellt. Insbesondere wurden hierbei die Familien- und Medikamentenanamnese, endokrinologische Laborparameter und die Schilddrüsenvolumina ausgewertet.

#### 3.3.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Follow-up-Kohorte umfasste 78 Kinder und Jugendliche. Es waren 21 (26,9 %) von ihnen männlich und 57 (73,1 %) weiblich, sodass sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 1:2,7 zeigte.

Das Alter dieser Patienten lag im Median bei 13 Jahren (10; 15) mit einer Spannweite von 1 - 18 Jahren. Nur 16,7 % (n=13) waren jünger als 10 Jahre alt. Am häufigsten wurde die Diagnose zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr (n=32, 41,0 %) gestellt. Insgesamt zeigte sich ein ähnliches Bild wie in der Gesamtkohorte.

#### 3.3.2 Vorstellungsgrund

Auch die Häufigkeitsverteilung der Indikationen zur Durchführung der Schilddrüsensonographie in der Follow-up-Kohorte unterschied sich kaum von der in der Gesamtkohorte (vgl. Abb. 13).

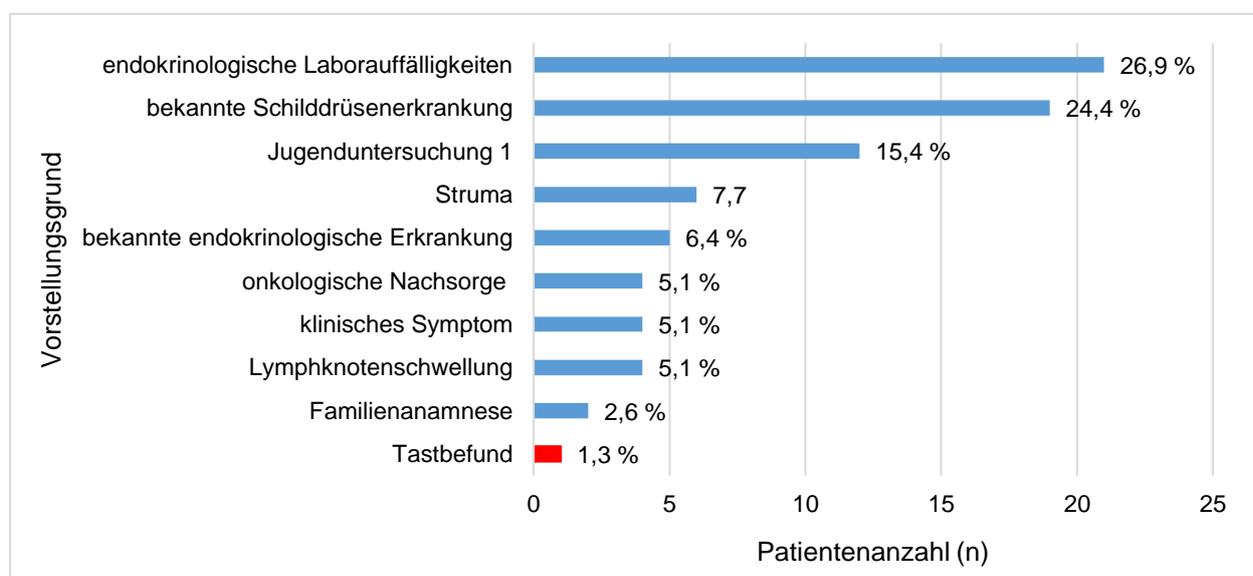


Abbildung 13: Indikationen für eine Schilddrüsensonographie innerhalb der Follow-up-Kohorte.

Es fiel jedoch auf, dass nur bei einem einzigen Patienten der Knoten klinisch getastet wurde und dass somit in der Follow-up-Kohorte ebenfalls signifikant mehr Knoten als Inzidentalome in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung aufgefallen waren ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.3 Diagnosespektrum

Neben der Diagnose eines oder mehrerer Schilddrüsenknoten wiesen einige Kinder und Jugendliche weitere Diagnosen, insbesondere aus dem endokrinologischen Spektrum, auf (vgl. Abb. 14). Am häufigsten handelte es sich hierbei um eine Struma ( $n=30$ , 38,5 %) sowie um eine Autoimmunthyreoiditis ( $n=29$ , 37,2 %).

Zusätzlich lagen bei acht Patienten (10,3 %) Erkrankungen aus dem Bereich der Neurologie und Psychiatrie vor. Onkologische Krankheitsbilder fanden sich bei fünf Patienten (6,4 %), von welchen sich vier bereits in der Nachsorge und nur eine Patientin aufgrund eines beidseitigen Optikusglioms noch in der Akuttherapie befanden. Erkrankungen aus dem Gebiet der Rheumatologie hatten zwei weitere Patienten (2,6 %).

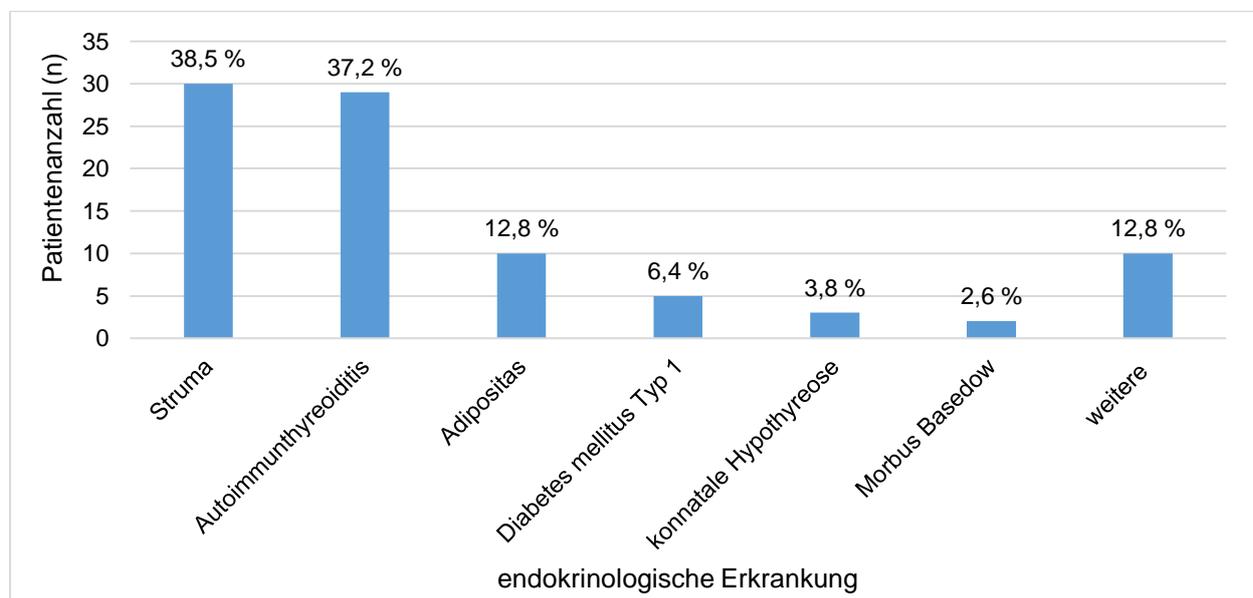


Abbildung 14: Endokrinologisches Diagnosespektrum innerhalb der Follow-up-Kohorte.

### 3.3.4 Familienanamnese

In 34 Fällen (43,6 %) gaben die Patienten an, dass Familienmitglieder ebenfalls an einer Erkrankung der Schilddrüse litten (vgl. Abb. 15). Hierunter fielen Schilddrüsenknoten und -zysten, Schilddrüsenkarzinome und -adenome, Hypo- und Hyperthyreosen sowie Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Patienten mit positiver Familienanamnese erkrankten nicht häufiger an einem Schilddrüsenknoten als Kinder und Jugendliche mit negativer Familienanamnese ( $p=0,258$ ).

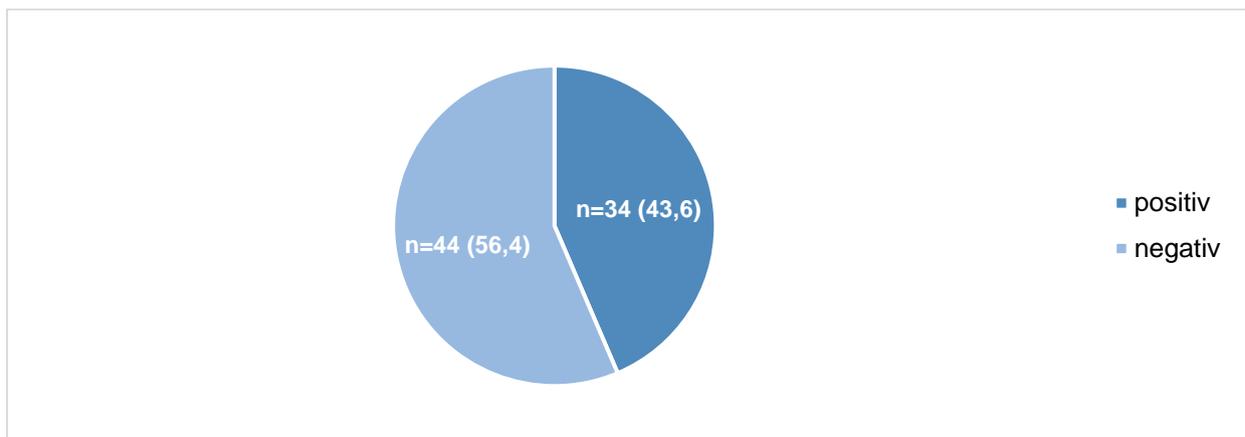


Abbildung 15: Familienanamnese innerhalb der Follow-up-Kohorte; n = Patientenzahl (%).

### 3.3.5 Medikamenteneinnahme

Die Indikation zur Einnahme von L-Thyroxin stellte sich bei 37 Kindern und Jugendlichen (47,4 %). Der Einsatz weiterer medikamentöser Therapien lag jeweils deutlich unter 10 % (vgl. Abb. 16).

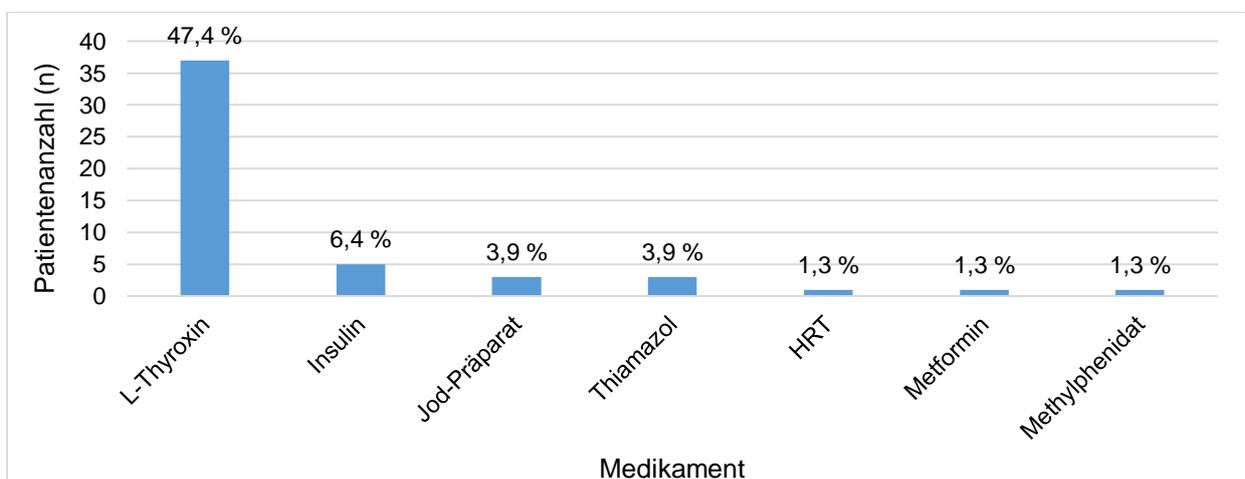


Abbildung 16: Medikamenteneinnahme innerhalb der Follow-up-Kohorte; HRT = Hormonersatztherapie bei Ullrich-Turner-Syndrom.

### 3.3.6 Endokrinologische Laborparameter

Der mittlere TSH-Wert lag im Median bei 2,5 mU/l (1,5; 3,7) (vgl. Abb. 17). Es fanden sich ein leicht erhöhter Wert mit einem TSH-Wert von 9,0 mU/l sowie vier deutlich erhöhte Werte zwischen 11,3 mU/l und 43,0 mU/l.

Die Analyse der Schilddrüsenhormone erbrachte einen Median für mittlere fT3-Werte von 3,7 ng/l (3,3; 4,1) und für mittlere fT4-Werte von 12,1 ng/l (10,7; 13,1) (vgl. Abb. 17). Die Ausreißer und Extremwerte sind in Abb. 17 dargestellt.

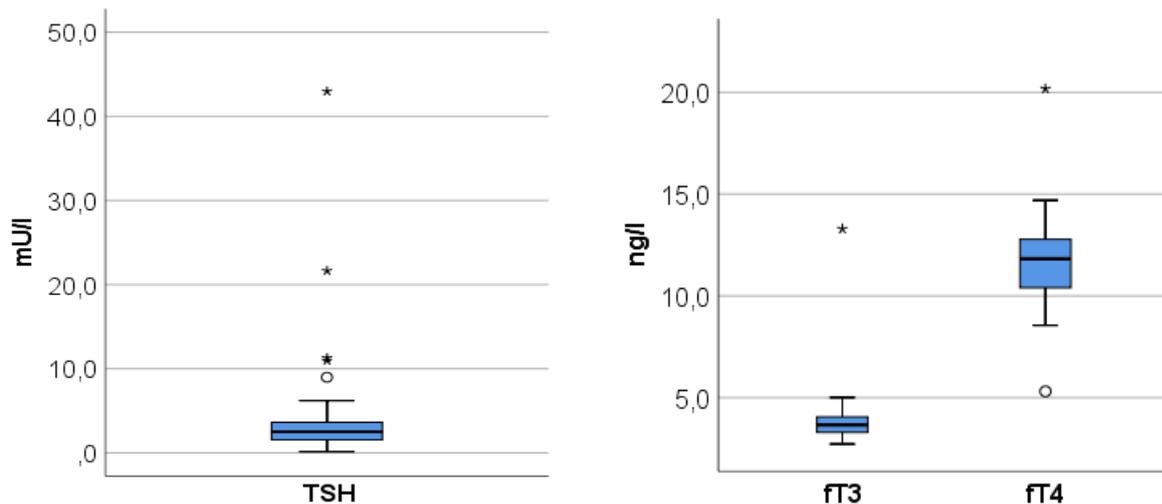


Abbildung 17: Mittlere TSH-, fT3- und fT4-Werte innerhalb der Follow-up-Kohorte; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, ° = Ausreißer, \* = Extremwert.

Autoantikörper der Schilddrüse zeigten sich in 32 Fällen (41,0 %) als TPO-AK, in 24 Fällen (30,8 %) als Tg-AK und in vier Fällen (5,1 %) als TRAK (vgl. Abb. 18).

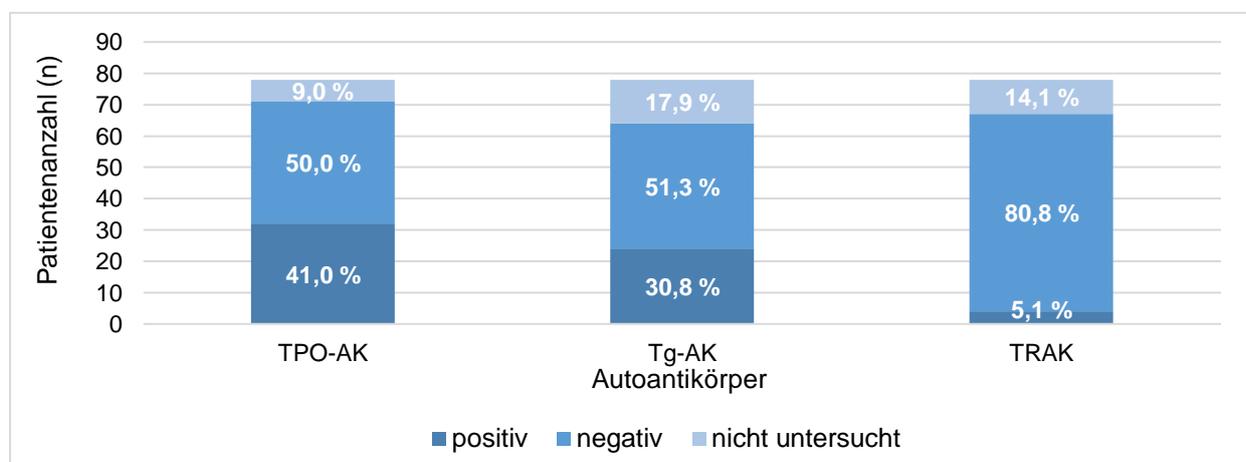


Abbildung 18: Autoantikörper der Schilddrüse innerhalb der Follow-up-Kohorte; TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper, Tg-AK = Thyreoglobulin-Antikörper, TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper.

Calcitonin stellte sich mit einem Wert  $> 5,0$  pg/ml bei drei Kindern und Jugendlichen (3,9 %) auffällig dar. In zwei dieser Fälle handelte es sich um geringfügig erhöhte Werte, sodass keine weiterführende Diagnostik durchgeführt wurde. Bei einer 6-jährigen Patientin war das Calcitonin mit bis zu 16,3 pg/ml deutlich erhöht, sodass eine RET-Mutationsanalyse erfolgte, die ein negatives Ergebnis erbrachte. Bei 49 Patienten (62,8 %) zeigte sich Calcitonin normwertig. In 26 Fällen (33,3 %) erfolgte keine Bestimmung.

### 3.3.7 Schilddrüsenvolumen

Die lineare Regression zeigte adjustiert für die Körpergröße und das Geschlecht, dass das Schilddrüsenvolumen mit steigendem Alter der Kinder und Jugendlichen zunahm (Koeffizient 1,390;  $p < 0,001$ ). Im Alter von 10 Jahren lag der Median des Schilddrüsenvolumens bei Mädchen bei 8,2 ml (6,0; 12,8), bei Jungen bei 4,8 ml (4,3; 9,8). Im Alter von 15 Jahren ergab sich für Mädchen ein Median von 10,0 ml (7,1; 17,4), für Jungen von 13,5 ml (5,4; 22,3) (vgl. Abb. 19).

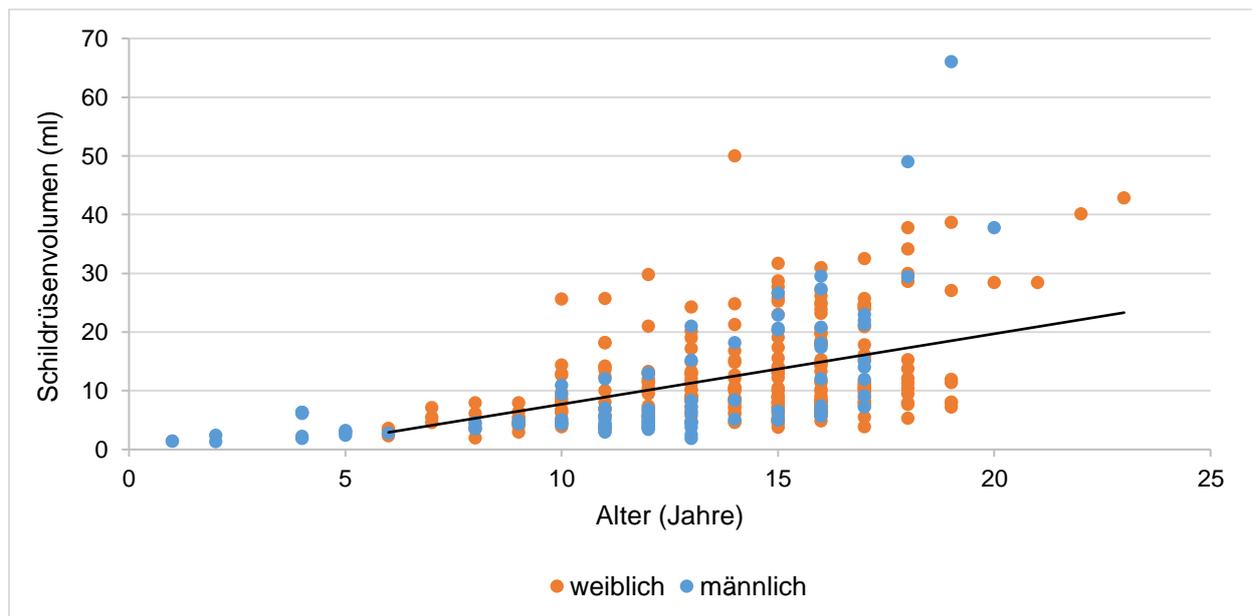


Abbildung 19: Schilddrüsenvolumen alters- und geschlechtsabhängig innerhalb der Follow-up-Kohorte.

### 3.4 Follow-up-Kohorte: Analyse der Knotencharakteristika

Der nächste Abschnitt legt die Knotencharakteristika der Follow-up-Kohorte detailliert dar. Von besonderem Interesse war die Frage, wie die Größenentwicklung verlief und welche Einflussfaktoren es hierfür gab.

#### 3.4.1 Multiple Knoten

Bei den Kindern und Jugendlichen der Follow-up-Kohorte traten multiple Knoten in zwölf Fällen (15,4%) mit insgesamt 37 Knoten (35,9 %) auf (vgl. Tab. 2).

Wie in Abschnitt 2.5.2 erläutert, erfolgte die Auswertung bei Nachweis mehrerer Knoten anhand nur eines Knotens pro Patient, um eine Clusterwirkung zu vermeiden. Somit wurden von den 78 Patienten in der Nachbeobachtung 78 der insgesamt 103 Knoten im Detail dargestellt.

Tabelle 2: Verteilung der multiplen Knoten

Knotenanzahl (N)	Patientenanzahl (n (%))
1	66 (84,6)
2	4 (5,1)
3	5 (6,4)
4	2 (2,6)
6	1 (1,3)

#### 3.4.2 Knotengröße und -verteilung

Die Größe der insgesamt 78 analysierten Schilddrüsenknoten der Follow-up-Kohorte lag bei Diagnosestellung sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen im Median bei 8 mm (5; 12) mit einer Spannweite von 2 mm bis 34 mm (vgl. Abb. 20).

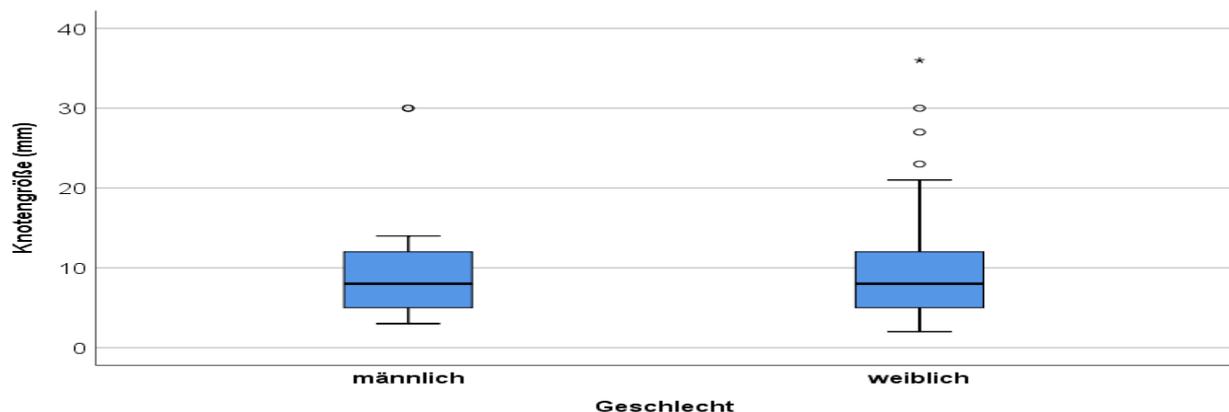


Abbildung 20: Knotengröße bei Diagnosestellung nach Geschlecht innerhalb der Follow-up-Kohorte; ° = Ausreißer, \* = Extremwert.

Nahezu identisch zur Gesamtkohorte wiesen auch in der Follow-up-Kohorte 70,5 % (N=55) der Knoten einen Durchmesser von bis zu 10 mm auf.

Eine Korrelation zwischen Knotengröße und Alter der Patienten lag nicht vor ( $p=0,398$ ).

### 3.4.3 Knotenwachstumsverhalten

Während der Analyse des Wachstumsverhaltens der 78 Knoten im Follow-up fielen sowohl inter- als auch intraindividuell äußerst heterogene Wachstumsverläufe auf (vgl. Abb. 21).

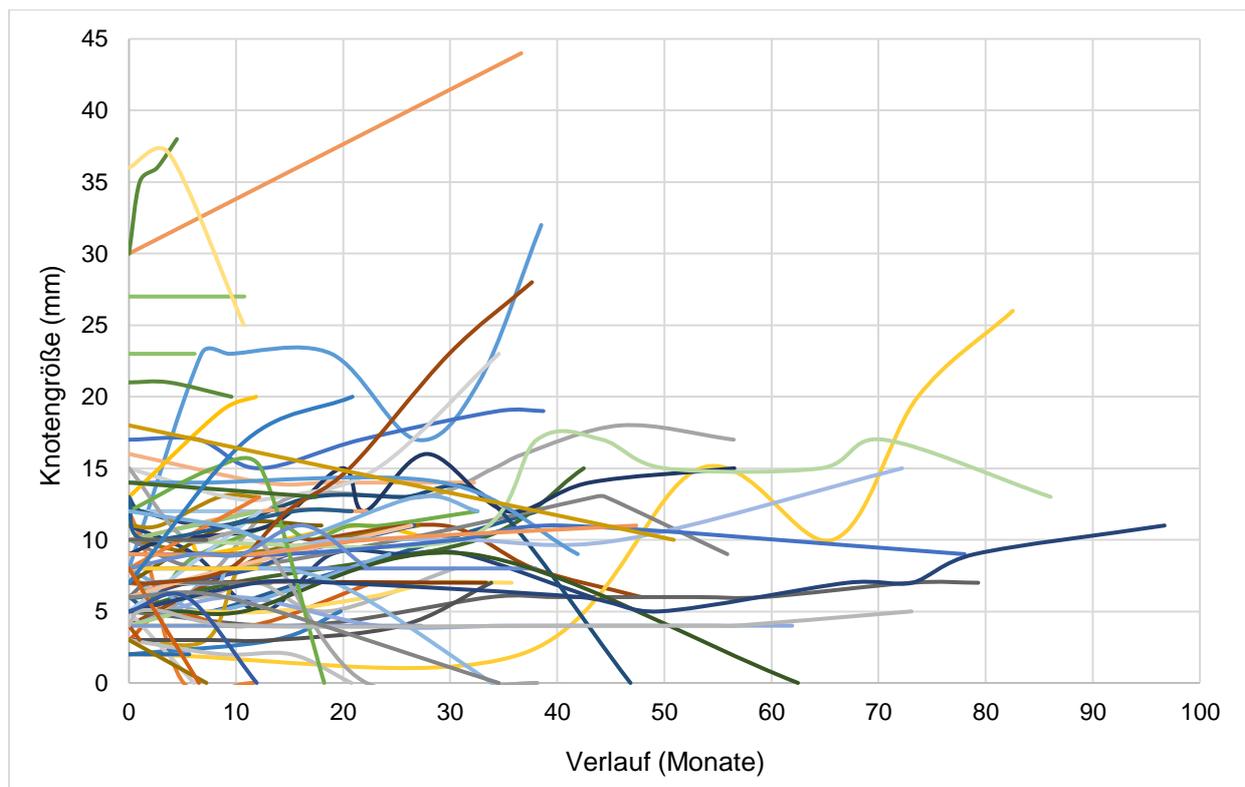


Abbildung 21: Knotenwachstumsverhalten innerhalb der Follow-up-Kohorte.

Wie in Abschnitt 2.5.2.1 beschrieben, wurden die Knoten zunächst abhängig von der absoluten Größenentwicklung vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum jeweils letzten in dieser Studie erfassten Vorstellungstermin in drei Gruppen eingeteilt (vgl. Abb. 22). Gruppe A bildet diejenigen Knoten ab, die eine absolute Zunahme der Größe entwickelten (N=31, 39,7 %), Gruppe B zeigt 17 Knoten (21,8 %), welche an absoluter Größe abnahmen, und Gruppe C umfasst alle Knoten, die keine Änderung ihrer absoluten Größe aufwiesen (N=30, 38,5 %). Während des Follow-ups konnten insgesamt zwölf Knoten (15,4 %) im Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden.

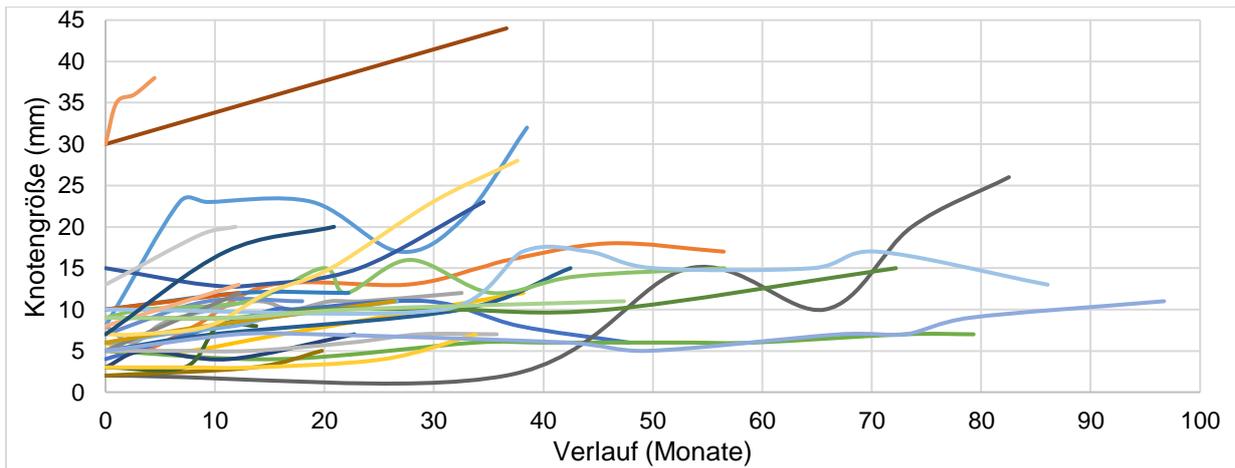
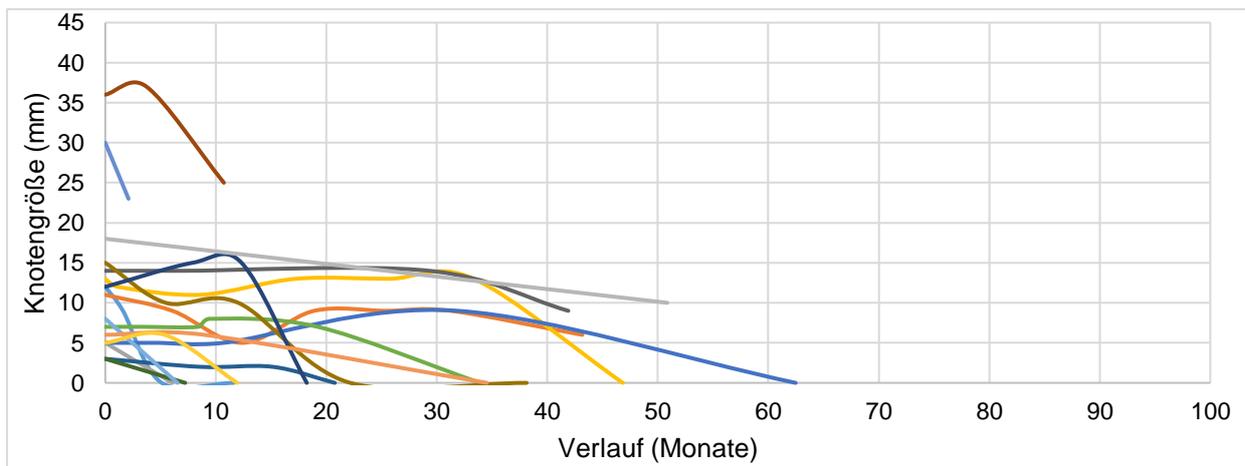
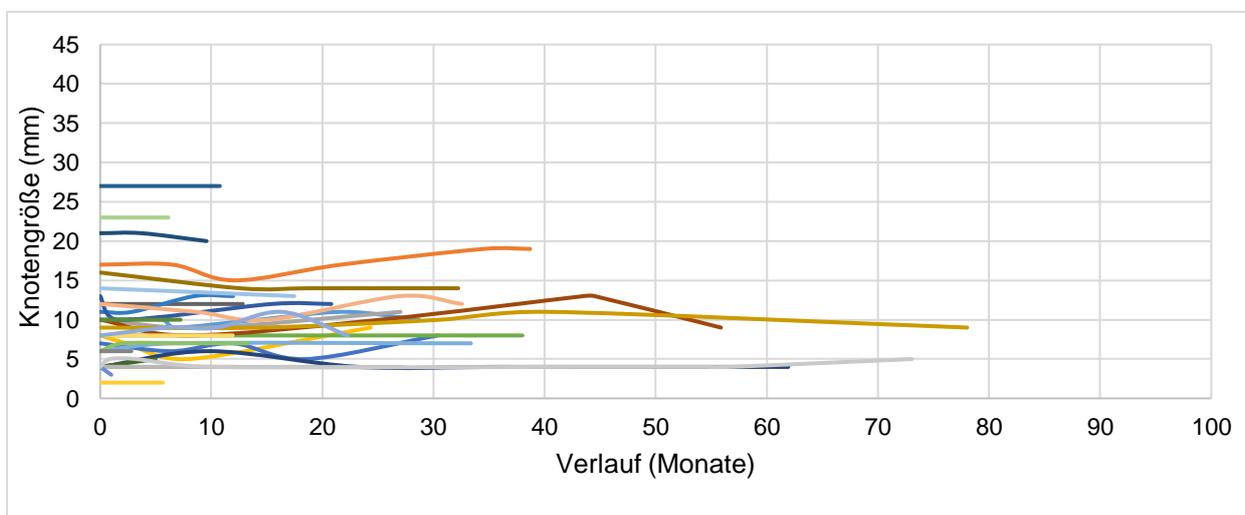
**A****B****C**

Abbildung 22: Knotenwachstumsverhalten abgebildet in drei Gruppen innerhalb der Follow-up-Kohorte; A: absolute Größenzunahme, B: absolute Größenabnahme, C: keine absolute Größenänderung.

Die drei Gruppen A, B und C wurden hinsichtlich Geschlecht und Alter, Änderung des Schilddrüsenvolumens, Begleiterkrankungen, Familienanamnese, L-Thyroxin-Einnahme sowie der endokrinologischen Laborparameter auf ihre Unterschiede untersucht. Die analysierten Parameter erwiesen sich als statistisch nicht signifikant (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Eigenschaften der Gruppen A, B und C

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	
<b>Gesamt</b>	31 (100)	17 (100)	30 (100)	
<b>Geschlecht</b>				
männlich	7 (22,6)	5 (29,4)	9 (30,0)	0,781*
weiblich	24 (77,4)	12 (70,6)	21 (70,0)	
<b>Alter bei Diagnose</b>				
(Jahre)	13,0 (11,0; 15,0)	12,0 (10,5; 14,5)	13,0 (10,0; 15,0)	0,942**
Altersspanne	4,0 - 17,0	9,0 - 18,0	1,0 - 17,0	
<b>Änderung Sd-Volumen</b>				
(ml/Monat)	0,04 (-0,06; 0,17)	0,01 (-0,07; 0,06)	0,0 (-0,07; 0,07)	0,523**
Spannweite	-0,6 - 0,5	-0,5 - 0,3	-1,0 - 0,1	
<b>Struma</b>				
ja	15 (48,4)	4 (23,5)	11 (36,7)	0,231*
nein	16 (51,6)	13 (76,5)	19 (63,3)	
<b>AIT</b>				
ja	10 (32,3)	7 (41,2)	12 (40,0)	0,763*
nein	21 (67,7)	10 (58,8)	18 (60,0)	
<b>Familienanamnese</b>				
positiv	13 (41,9)	8 (47,1)	13 (43,3)	0,942*
negativ	18 (58,1)	9 (52,9)	17 (56,7)	
<b>L-Thyroxin-Einnahme</b>				
ja	15 (48,4)	9 (52,9)	12 (40,0)	0,659*
nein	16 (51,6)	8 (47,1)	18 (60,0)	
<b>TSH (mU/l)</b>				
Spannweite	2,7 (1,3; 3,7) 0,1 - 43,0	3,2 (2,0; 5,1) 0,4 - 9,0	2,2 (1,4; 2,9) 0,2 - 21,6	0,183**
<b>fT3 (ng/l)</b>				
Spannweite	3,6 (3,3; 3,9) 2,7 - 5,0	4,1 (3,4; 4,5) 3,1 - 13,3	3,7 (3,2; 3,9) 3,1 - 4,4	0,117**
<b>fT4 (ng/l)</b>				
Spannweite	12,1 (10,7; 13,3) 5,3 - 38,1	11,8 (10,0; 14,2) 8,6 - 20,2	12,2 (10,9; 12,8) 8,7 - 19,5	0,910**
<b>TPO-AK</b>				
ja	11 (35,4)	7 (41,2)	14 (46,7)	0,604*
nein	18 (58,1)	7 (41,2)	14 (46,7)	
nicht bestimmt	2 (6,5)	3 (17,6)	2 (6,6)	
<b>Tg-AK</b>				
ja	9 (29,0)	7 (41,2)	8 (26,7)	0,253*
nein	18 (58,1)	5 (29,4)	17 (56,7)	
nicht bestimmt	4 (12,9)	5 (29,4)	5 (16,6)	

**TRAK**

ja	2 (6,5)	2 (11,8)	0 (0,0)	0,198*
nein	24 (77,4)	13 (76,4)	26 (86,7)	
nicht bestimmt	5 (16,1)	2 (11,8)	4 (13,3)	

\* X<sup>2</sup>-Test, \*\* Kruskal-Wallis-Test; N = Knotenanzahl, Sd = Schilddrüse, AIT = Autoimmunthyreoiditis, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper, Tg-AK = Thyreoglobulin-Antikörper, TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper.

Im nächsten Schritt wurde die Änderung des Schilddrüsenvolumens eines sich im Wachstum befindenden Kindes in die Analyse mit einbezogen und die Knotengröße relativ zum Volumen der Schilddrüse betrachtet (siehe 2.5.2.1). Auf Grundlage dieser Berechnungen erfolgte eine erneute Betrachtung der 31 Knoten der Gruppe A, welche an absoluter Größe zunahmen (vgl. Abb. 23). Diese ergab, dass lediglich 18 Knoten (58,1 %) (23,1 % der gesamten Follow-up-Kohorte) eine Zunahme zeigten, die sich überproportional zur zeitgleichen Veränderung des Schilddrüsenvolumens verhielt und somit auch relativ zum Schilddrüsenwachstum ein „wirkliches“ Wachstum des Knotens darstellte (Gruppe a).

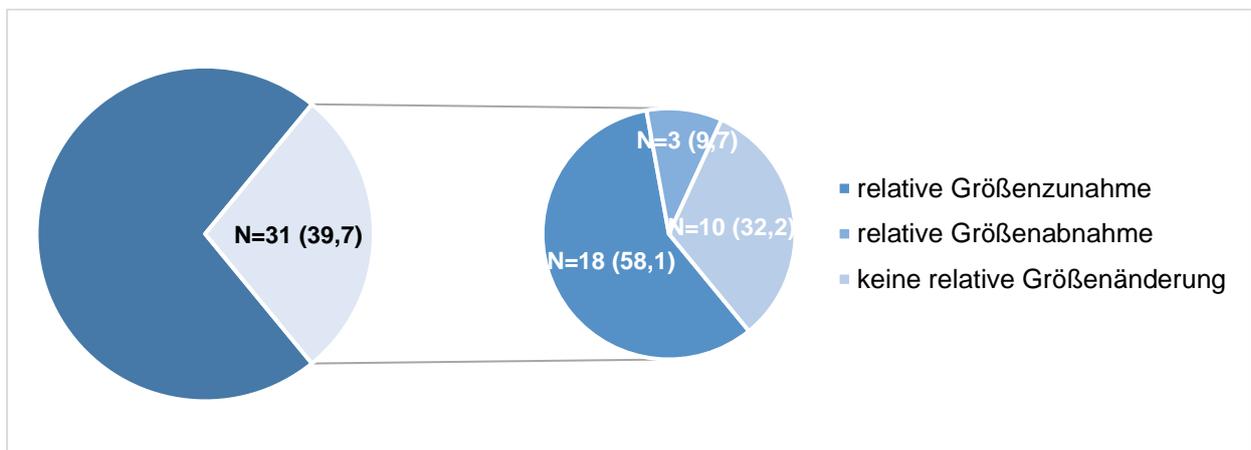


Abbildung 23: Absolute Knotengröße der Gruppe A relativ zum Schilddrüsenvolumen innerhalb der Follow-up-Kohorte; N = Knotenanzahl (%).

Die 17 Knoten der Gruppe B, welche absolut an Größe abnahmen, zeigten in 16 Fällen (94,1 %) (20,5 % der gesamten Follow-up-Kohorte) ebenfalls eine relative Größenabnahme (Gruppe b) und nur in einem Fall (5,9 %) eine relative Größenzunahme. Die 30 Knoten der Gruppe C, die keine absolute Größenänderung gezeigt hatten, boten in 13 Fällen (43,3 %) (16,7 % der gesamten Follow-up-Kohorte) auch relativ zum Schilddrüsenvolumen keine Änderung der Größe (Gruppe c), in zehn Fällen (33,3 %)

eine relative Größenabnahme und in sieben Fällen (23,4 %) eine relative Größenzunahme.

Die Gruppen a, b und c stellen somit das „wirkliche“ Wachstum der Schilddrüsenknoten dar und wurden erneut auf Unterschiede untersucht. Auch hier zeigten sich die betrachteten Parameter als statistisch nicht signifikant (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4: Eigenschaften der Gruppen a, b und c

	<b>Gruppe a</b>	<b>Gruppe b</b>	<b>Gruppe c</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>N (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	
<b>Gesamt</b>	18 (100)	16 (100)	13 (100)	
<b>Geschlecht</b>				
männlich	3 (16,7)	5 (31,3)	3 (23,1)	0,605*
weiblich	15 (83,3)	11 (68,7)	10 (76,9)	
<b>Alter bei Diagnose</b>				
(Jahre)	13,0 (12,5; 15,0)	12,5 (11,0; 14,6)	15,0 (11,5; 16,5)	0,406**
Altersspanne	4,0 - 17,0	9,0 - 18,0	6,0 - 17,0	
<b>Änderung Sd-Volumen</b>				
(ml/Monat)	0,04 (-0,06; 0,17)	0,01 (-0,07; 0,06)	0,0 (-0,07; 0,07)	0,523**
Spannweite	-0,6 - 0,5	-0,5 - 0,3	-1,0 - 0,1	
<b>Struma</b>				
ja	10 (55,6)	3 (18,8)	7 (53,8)	0,060*
nein	8 (44,4)	13 (81,2)	6 (46,2)	
<b>AIT</b>				
ja	7 (38,9)	6 (37,5)	6 (46,2)	0,882*
nein	11 (61,1)	10 (62,5)	7 (53,8)	
<b>Familienanamnese</b>				
positiv	7 (38,9)	7 (43,8)	4 (30,8)	0,773*
negativ	11 (61,1)	9 (56,3)	9 (69,2)	
<b>L-Thyroxin- Einnahme</b>				
ja	8 (44,4)	8 (50,0)	6 (46,2)	0,947*
nein	10 (55,6)	8 (50,0)	7 (53,8)	
<b>TSH (mU/l)</b>				
Spannweite	2,4 (1,2; 4,0) 0,1 - 11,3	2,8 (2,0; 4,7) 0,4 - 6,2	2,0 (1,2; 2,6) 0,2 - 3,6	0,177**
<b>fT3 (ng/l)</b>				
Spannweite	3,5 (3,1; 4,0) 2,8 - 5,0	4,1 (3,4; 4,6) 3,1 - 13,3	3,5 (3,2; 3,8) 3,1 - 3,8	0,092**
<b>fT4 (ng/l)</b>				
Spannweite	12,6 (10,6; 13,5) 9,4 - 38,1	11,9 (10,4; 14,2) 8,9 - 20,2	12,3 (11,9; 12,7) 9,8 - 19,5	0,858**

<b>TPO-AK</b>				
ja	7 (38,9)	6 (37,4)	7 (53,8)	0,578*
nein	11 (61,1)	7 (43,8)	5 (38,5)	
nicht bestimmt	0 (0,0)	3 (18,8)	1 (7,7)	
<b>Tg-AK</b>				
ja	6 (33,3)	6 (37,4)	5 (38,5)	0,653*
nein	10 (55,6)	5 (31,3)	5 (38,5)	
nicht bestimmt	2 (11,1)	5 (31,3)	3 (23,1)	
<b>TRAK</b>				
ja	1 (5,6)	2 (12,5)	0 (0,0)	0,411*
nein	13 (72,2)	12 (75,0)	11 (84,6)	
nicht bestimmt	4 (22,2)	2 (12,5)	2 (15,4)	

\* X<sup>2</sup>-Test, \*\* Kruskal-Wallis-Test; N = Knotenanzahl, Sd = Schilddrüse, AIT = Autoimmunthyreoiditis, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, TPO-AK = Thyreoperoxidase-Antikörper, Tg-AK = Thyreoglobulin-Antikörper, TRAK = TSH-Rezeptor-Antikörper.

### 3.4.4 Knotenwachstumsphasen

Im letzten Schritt der Analyse des Knotenwachstumsverhaltens erfolgte eine intraindividuelle Phasenanalyse mit Auswertung des individuellen Wachstums jedes einzelnen Knotens in der Follow-up-Kohorte. In dieser Auswertung wurde ausschließlich die Entwicklung der Knotengröße zwischen den jeweiligen Sonographie-Zeitpunkten betrachtet (siehe 2.5.2.2). Insgesamt wurden 248 Wachstumsphasen (*n*) analysiert, von denen 51 Phasen (20,6 %) eine Größenzunahme aufwiesen, 35 Phasen (14,1 %) eine Größenabnahme zeigten und 162 Phasen (65,3 %) keine Größenveränderung enthielten. Hieraus wurden die Gruppe D, welche Phasen des positiven Wachstums abbildet (*n*=51, 20,6 %), sowie die Gruppe E, die alle Phasen ohne positives Wachstum (*n*=197, 79,4 %) darstellt, gebildet.

Tabelle 5 fasst die errechneten Signifikanzniveaus der zwischen den Sonographie-Zeitpunkten erhobenen Differenzen ( $\Delta$ ) des Schilddrüsenvolumens sowie der TSH-, fT3- und fT4-Werte zusammen (vgl. Abb. 24).

Bei Betrachtung der Differenzen der TSH- und fT3-Werte fielen keine Unterschiede zwischen den Phasen des positiven Wachstums und den restlichen Phasen auf. Hingegen zeigten sich die Differenzen der Schilddrüsen-Volumina und der fT4-Werte mit kleinen Unterschieden statistisch signifikant.

Tabelle 5: Eigenschaften der Gruppen D und E

	Gruppe D (n=51)	Gruppe E (n=197)	p-Wert
	Median (1.; 3. Quartil)	Median (1.; 3. Quartil)	
$\Delta$ Sd-Volumen (ml)	1,00 (-0,50; 2,30)	0,00 (-1,00; 1,25)	<b>0,005*</b>
Spannweite	-22,30 - 28,20	-18,10 - 13,40	
$\Delta$ TSH (mU/l)	0,16 (-0,71; 1,00)	0,00 (-0,93; 0,80)	0,418*
Spannweite	-4,72 - 58,83	-81,87 - 17,17	
$\Delta$ fT3 (ng/l)	0,13 (-0,33; 0,45)	0,00 (-0,40; 0,40)	0,542*
Spannweite	-1,80 - 1,50	-3,40 - 1,40	
$\Delta$ fT4 (ng/l)	-0,67 (-2,49; 0,32)	0,15 (-1,13; 1,7)	<b>0,018*</b>
Spannweite	-8,80 - 9,00	-25,12 - 9,69	

\* Mann-Whitney-Test; n = Knotenwachstumsphase, Sd = Schilddrüse, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, signifikante p-Werte hervorgehoben.

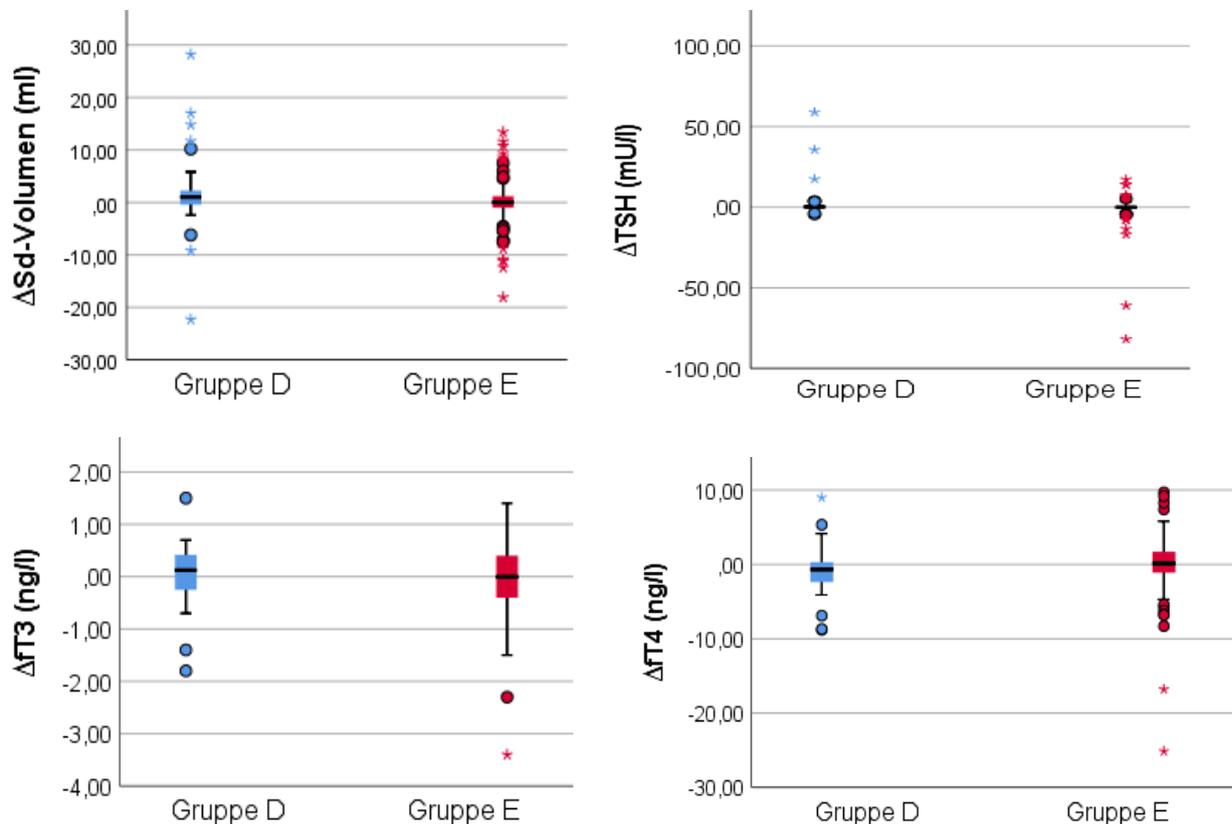


Abbildung 24: Differenzen in Abhängigkeit der Gruppe D (positives Wachstum) und der Gruppe E (kein positives Wachstum) innerhalb der Follow-up-Kohorte; Sd = Schilddrüse, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, ° = Ausreißer, \* = Extremwert.

### 3.5 Zytologische und histologische Auswertung

Ein weiteres zentrales Anliegen der Arbeit ist die Darstellung der Malignitätsrate. Es wurde analysiert, bei welchen Kindern und Jugendlichen eine definitive histologische Diagnose gestellt werden konnte und welche Eigenschaften die diagnostizierten papillären Karzinome und follikulären Adenome aufwiesen.

#### 3.5.1 Feinnadelaspirationsbiopsie und Operation

Direkt nach Erstvorstellung wurde bei zehn Patienten (9,0 %) mit 18 Knoten (11,7 %) nach sonographischer Evaluation die Indikation zur Operation gestellt. Einzig einer dieser Knoten wurde biopsiert mit dem Ergebnis einer malignen Zytologie (Tab. 6, Pat.-Nr. 6). Sonographische Malignitätskriterien kamen bei acht Patienten zur Darstellung, wohingegen bei einer Patientin (Tab. 7, Pat.-Nr. 13) die Indikation zur Operation bei Zustand nach Bestrahlungstherapie aufgrund eines Ewing-Sarkoms mit intraspinaler Beteiligung im Bereich C6 – Th2 und erhöhtem Risiko für ein Zweitmalignom [8] gestellt wurde. Bei einer weiteren Patientin erfolgte die Operation bei bereits durchgeführter Hemithyreoidektomie der Gegenseite (Tab. 6, Pat.-Nr. 4).

Insgesamt wurden bei sechs der zehn Kinder und Jugendlichen maligne Knoten diagnostiziert, welche sich allesamt als papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC) herausstellten, während sich zwölf Knoten bei den vier weiteren Patienten als benigne erwiesen (vgl. Abb. 25).

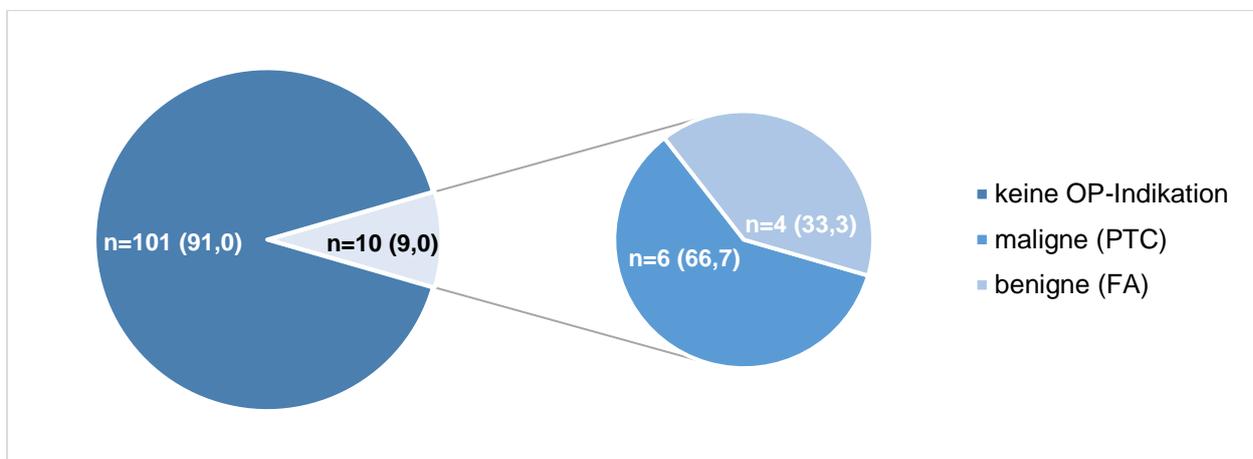


Abbildung 25: OP-Indikation nach Erstvorstellung; OP = Operation, PTC = papilläres Schilddrüsenkarzinom, FA = follikuläres Adenom, n = Patientenzahl (%).

Im Follow-up wurden 15 (14,6 %) der 103 Knoten bei 15 (19,2 %) der 78 Patienten biopsiert. Alle 15 Knoten wiesen mindestens ein sonographisches Malignitätskriterium als Biopsie-Indikation auf. In der zytologischen Auswertung wurden elf dieser Knoten als benigne und nur einer als maligne befundet. Aufgrund von unzureichend gewonnenem Material konnten drei Biopsate nicht ausgewertet werden (vgl. Abb. 26).

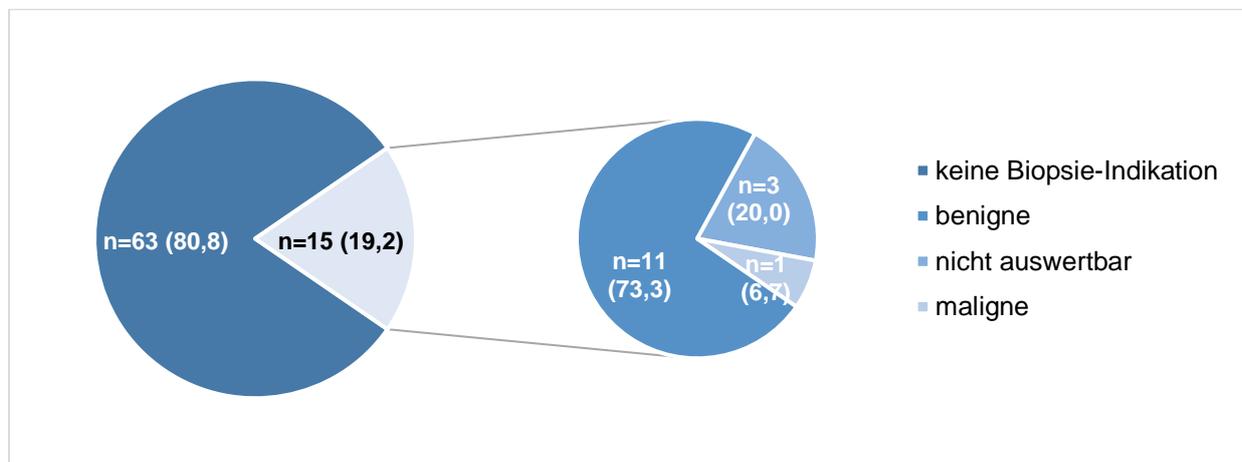


Abbildung 26: Biopsie-Indikation im Follow-up; n = Patientenzahl (%).

Neben dem in der Biopsie als maligne gewerteten Knoten (Tab. 6, Pat.-Nr. 7) wurde im Verlauf einer der biopsisch gesicherten benignen Knoten auf Patientenwunsch operativ entfernt (Tab. 7, Pat.-Nr. 18).

Zusätzlich erfolgte während des Follow-ups der insgesamt 78 Patienten bei sechs Patienten (7,7 %) eine operative Resektion der Knoten. Die Indikation hierfür ergab sich nicht aus einer vorangegangenen FNAB, sondern einzig aus sonographisch dokumentierten Malignitätskriterien bzw. in einem Fall aus dem mit 44 mm sehr großen Durchmesser des Knotens, der einen Schilddrüsenlappen nahezu komplett ausfüllte (Tab. 7, Pat.-Nr. 15).

In dieser Gruppe der operierten Knoten ohne FNAB wurden zwei weitere PTCs diagnostiziert, während die anderen vier Knoten in der Histologie als benigne gewertet wurden (vgl. Abb. 27).

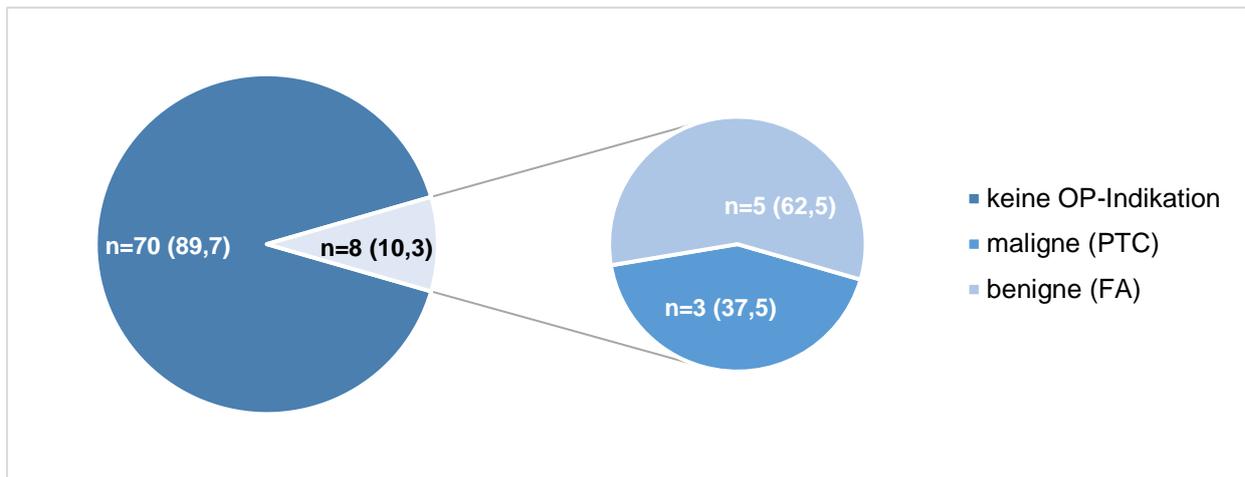


Abbildung 27: OP-Indikation im Follow-up; OP = Operation, PTC = papilläres Schilddrüsenkarzinom, FA = follikuläres Adenom, n = Patientenzahl (%).

Die FNAB erfolgte im Median nach 18,4 Monaten (11,1; 31,0). Die große Spannweite von 101,5 Monaten ergab sich aus einem Maximum von 101,5 Monaten bis zur FNAB und einem Minimum von wenigen Tagen nach Diagnosestellung (vgl. Abb. 28). Dieser sehr früh biopsierte Knoten wurde als einziger Knoten in der Kohorte nach 21,7 Monaten erneut biopsiert. Nach FNAB betrug das weitere Follow-up im Rahmen der Datenerhebung im Median 6,8 Monate (0; 25,2).

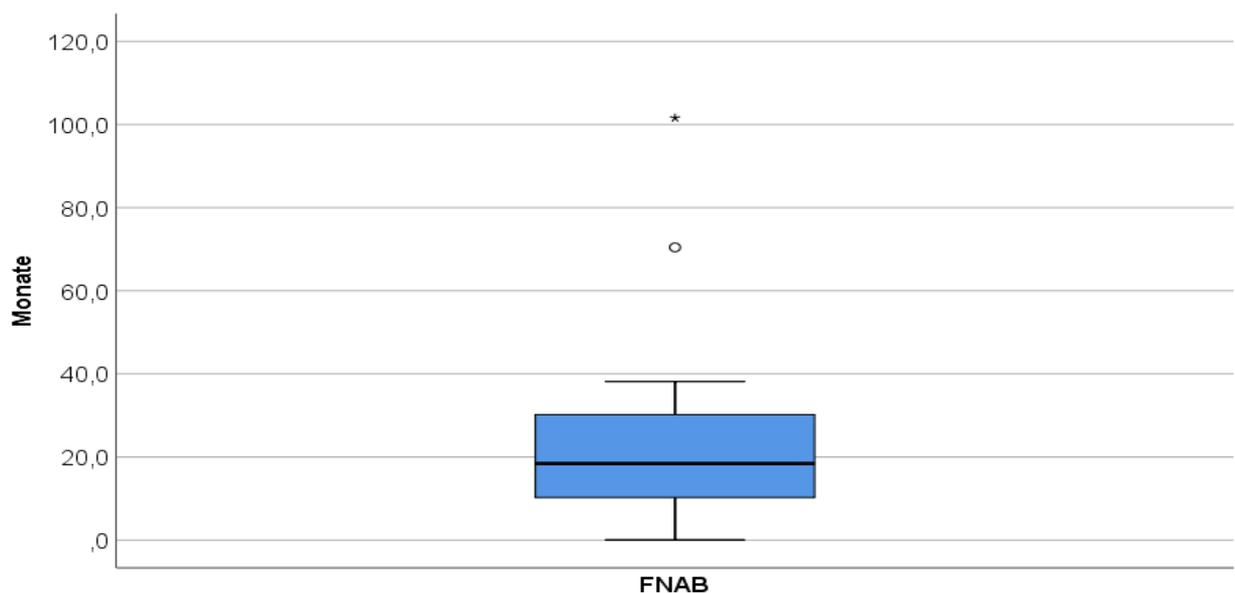


Abbildung 28: Zeitpunkt der FNAB im Follow-up; FNAB = Feinnadelaspirationsbiopsie, ° = Ausreißer, \* = Extremwert.

### 3.5.2 Papilläre Schilddrüsenkarzinome und follikuläre Schilddrüsenadenome

Bei 18 Patienten (16,2 %) wurde eine Operation durchgeführt und eine definitive Diagnose mittels einer histologischen Untersuchung gestellt.

Hierbei wurden insgesamt neun maligne Knoten entdeckt, welche sich allesamt als PTCs herausstellten. Sechs der PTCs wurden initial, drei weitere maligne Knoten im Follow-up diagnostiziert (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6: Darstellung der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Pat.-Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Initialer Knotendurchmesser (mm)	Knotendurchmesser bei Resektion (mm)	Sonographische Charakteristika	Diagnosestellung des Knotens	Diagnosezeitpunkt des PTC
1	m	8	21	21	Mikroverkalkungen, echoarm, unscharfer Rand, periphere und zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Tastbefund	Erstvorstellung
2	w	13	47	47	glatter Rand, echoreich, zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage, suspekter Lymphknoten	Tastbefund	Erstvorstellung
3	w	15	22	22	periphere Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom	Erstvorstellung
4	w	17	17	17	glatter Rand, periphere Durchblutung	Inzidentalom	Erstvorstellung
5	m	14	53	53	echoarm, unscharfer Rand, zentrale Durchblutung	Tastbefund	Erstvorstellung

6	m	13	12	12	glatter Rand, zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom (Biopsie initial erfolgt: maligne)	Erst- vorstellung
7	w	15	11	13	echoarm, unscharfer Rand, periphere und zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom (Biopsie im Verlauf erfolgt: maligne)	Follow-up
8	m	16	5	12	echoarm, Mikroverkal- kungen, periphere Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom	Follow-up
9	w	10	8	13	echoarm, unscharfer Rand, Mikroverkal- kungen, periphere Durchblutung	Inzidentalom	Follow-up

Pat.-Nr. = Patientenummer, m = männlich, w = weiblich, PTC = papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Einzig einer der malignen Knoten wies keinerlei sonographische Malignitätskriterien auf, sondern wurde bei Zustand nach Hemithyreoidektomie der Gegenseite mit einem histologisch als benigne gewerteten Knoten prophylaktisch entfernt (Tab. 6, Pat.-Nr. 4).

Drei der initial sechs diagnostizierten PTCs waren als tastbare Knoten aufgefallen und hatten entsprechend größere Durchmesser von 21 mm bis 53 mm (Tab. 6, Pat.-Nr. 1, 2, 5), wohingegen die anderen drei PTCs als Inzidentalome sonographisch entdeckt wurden und sich mit 12 mm, 17 mm und 22 mm im Durchmesser kleiner darstellten (Tab. 6, Pat.-Nr. 3, 4, 6) ( $p=0,200$ ). Die drei im Follow-up diagnostizierten PTCs waren ebenfalls als Inzidentalome mit einem geringen Knotendurchmesser aufgefallen.

Die Knotengröße bei Resektion war bei den initial operierten malignen Knoten im Median mit 21,5 mm (15,8; 48,5) deutlich größer als bei den im Follow-up entfernten malignen Knoten mit einer Resektionsgröße von im Median 13 mm (12,0; 13,0) ( $p=0,095$ ).

Zwei der Patienten mit einem malignen Knoten entwickelten diesen nach einer onkologischen Erkrankung. Es handelte sich hierbei um eine akute lymphoblastische Leukämie mit Knochenmarktransplantation nach Ganzkörperbestrahlung des Patienten (Tab. 6, Pat.-Nr. 8) und um ein Medulloblastom mit lokalen Metastasen in Kleinhirnwurm und Kleinhirnfurchen und Bestrahlung des Patienten im Kopf-Hals-Bereich (Tab. 6, Pat.-Nr. 2).

Neben der Diagnose der PTCs erhielten weitere neun der operierten Patienten nach histologischer Befundung die Diagnose eines benignen Knotens. Vier dieser Patienten wurden initial, fünf weitere im Follow-up operiert (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7: Darstellung der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenadenom

Pat.-Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	Initialer Knotendurchmesser (mm)	Knotendurchmesser bei Resektion (mm)	Sonographische Charakteristika	Diagnosestellung des Knotens	Diagnosezeitpunkt des FA
10	w	15	30	30	echoarm, glatter Rand, zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Tastbefund	Erstvorstellung
11	m	15	10 (zusätzlich 3 weitere Knoten: 3 - 10 mm)	10	unterschiedliche Echogenität, periphere und zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom	Erstvorstellung
12	w	14	27	27	zentrale Durchblutung	Tastbefund	Erstvorstellung
13	w	16	8 (zusätzlich 5 weitere Knoten: 8 - 10 mm)	8	echogleich, glatter Rand	Inzidentalom	Erstvorstellung

14	m	13	8	12	echoarm, glatter Rand, zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Inzidentalom	Follow-up
15	m	20	30	44	gemischt zystisch- solide, echoreich	Inzidentalom	Follow-up
16	m	4	30	38	echoarm, glatter Rand, periphere und zentrale Durchblutung, subkapsuläre Lage	Tastbefund	Follow-up
17	w	15	5	7	echogleich, glatter Rand, zentrale Durchblutung	Inzidentalom	Follow-up
18	w	13	36	25	gemischt zystisch- solide, glatter Rand, periphere und zentrale Durchblutung	Inzidentalom (Biopsie im Verlauf erfolgt: benigne)	Follow-up

Pat.-Nr. = Patientenummer, m = männlich, w = weiblich, FA = follikuläres Adenom.

Die Indikation zur Resektion erfolgte bei sieben der neun Patienten mit FAs aufgrund sonographisch nicht sicher beurteilbarer Dignität mit Malignitätskriterien. Eine Patientin wurde aufgrund der Vorgeschichte eines Ewing-Sarkoms und dem Nachweis multipler Knoten, jedoch ohne sonographische Malignitätszeichen, operiert (Tab. 7, Pat.-Nr. 13). Bei einem weiteren Patienten entschied man sich aufgrund des großen Knotendurchmessers für eine Entfernung (Tab. 7, Pat.-Nr. 15).

Die bei Erstvorstellung tastbaren FAs (Tab. 7, Pat.-Nr. 10, 12) wiesen mit 30 mm und 27 mm einen deutlich größeren Knotendurchmesser auf als die sonographisch diagnostizierten benignen Knoten (Tab. 7, Pat.-Nr. 11, 13) mit 8 - 10 mm ( $p=0,333$ ).

Im Follow-up hingegen fiel ausschließlich ein Knoten mit 38 mm im Durchmesser als Tastbefund auf (Tab. 7, Pat.-Nr. 16), jedoch stellten sich zwei weitere als sonographische Inzidentalome aufgefallene FAs mit Durchmessern über 20 mm ebenfalls als recht groß dar (Tab. 7, Pat.-Nr. 15, 18).

Trotz der geringen Anzahl an neun Patienten mit malignen PTCs und neun Patienten mit benignen FAs erfolgte eine Prüfung auf mögliche Unterschiede der beiden Dignitäten. Es fiel auf, dass sich eine nahezu identische Geschlechter- und Altersverteilung ergab. Zudem zeigte sich der Knotendurchmesser der PTCs bei Resektion mit 17 mm im Median (12,5; 34,5) kleiner als bei den FAs mit im Median 25 mm (9,0; 34,0). Minimale Differenzen ergaben sich auch bei der Verteilung der TSH- und fT4-Werte. Für sämtliche Merkmale konnte jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8: Eigenschaften der papillären Schilddrüsenkarzinome und follikulären Schilddrüsenadenome

	<b>Papilläres Schilddrüsenkarzinom</b>	<b>Follikuläres Schilddrüsenadenom</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	<b>n (%) oder Median (1.; 3. Quartil)</b>	
<b>Gesamt</b>	9 (100)	9 (100)	
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	5 (55,6)	5 (55,6)	1,000*
männlich	4 (44,4)	4 (44,4)	
<b>Alter bei Diagnose</b>			
(Jahre)	14,0 (11,5; 15,5)	15,0 (13,0; 15,5)	0,730**
Altersspanne	8,0 - 17,0	4,0 - 20,0	
<b>Knotendurchmesser bei Resektion (mm)</b>	17,0 (12,5; 34,5)	25,0 (9,0; 34,0)	0,730**
Spannweite	12,0 - 53,0	7,0 - 44,0	
<b>TSH (mU/l)</b>	2,0 (1,5; 2,7)	1,8 (0,6; 3,7)	0,534**
Spannweite	1,2 - 5,9	0,4 - 4,1	
<b>fT3 (ng/l)</b>	3,6 (3,5; 4,2)	3,9 (2,8; 3,9)	1,000**
Spannweite	3,5 - 4,9	2,8 - 3,9	
<b>fT4 (ng/l)</b>	10,9 (10,7; 11,7)	13,2 (10,6; 17,2)	0,181**
Spannweite	10,2 - 12,3	10,4 - 21,3	

\* exakter Fisher-Test, \*\* Mann-Whitney-Test, n = Patientenzahl, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin.

Innerhalb der Gesamtkohorte der 154 Knoten lag die Malignitätsrate bei 5,8 % (N=9). Erfolgte die Berechnung ohne Einbeziehung der PTCs nach onkologischer Erkrankung, ergab sich eine Malignitätsrate von 4,6 % (N=7). Innerhalb der Follow-up Kohorte der 103 Knoten zeigte sich eine Malignitätsrate von 2,9 % (N=3), bei Betrachtung der Knoten  $\geq 5$  mm (N=74, 71,8 %) lag diese bei 4,1 % (N=3).

### 3.5.3 Wachstumsverhalten der biopsierten und operierten Knoten im Follow-up

Während des Follow-ups konnte bei insgesamt 18 Patienten (23,1 %) eine endgültige zytologische bzw. histologische Diagnose gestellt werden (vgl. Abb. 29).

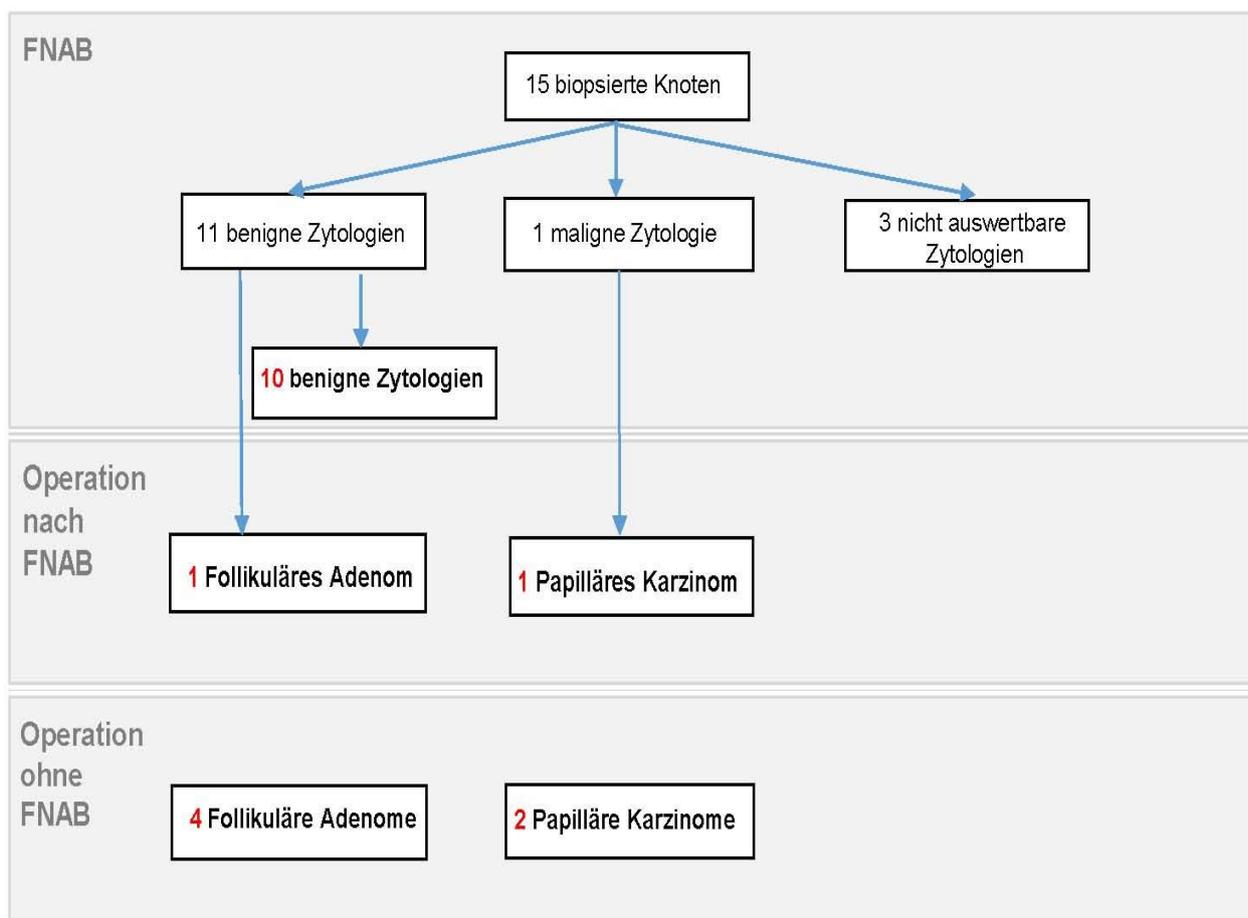


Abbildung 29: Zytologisch bzw. histologisch gesicherte Diagnosen im Follow-up; FNAB = Feinnadelaspirationsbiopsie.

Das Wachstumsverhalten dieser Knoten ist in der folgenden Abbildung dargestellt (vgl. Abb. 30). Die drei im Follow-up diagnostizierten PTCs wiesen lediglich einen kurzen Beobachtungszeitraum von im Median 12,2 Monaten (12,0; 12,2) auf. Zwei von ihnen waren mit einem Knotendurchmesser unter 10 mm initial sehr klein. Diese beiden Knoten zeigten eine absolute Größenzunahme bis zur Operation, wobei nur einer der beiden Knoten auch überproportional zum Schilddrüsenvolumen gewachsen war. Der dritte maligne Knoten schien ebenfalls größer zu werden. Gemäß der oben beschriebenen Wachstumsdefinition entsprach dieses Wachstum jedoch keiner absoluten Größenveränderung. Die fünf im Follow-up diagnostizierten FAs wiesen hingegen einen nahezu dreimal so langen Beobachtungszeitraum von im Median 32,5 Monaten (7,6; 36,2) bis zur Operation auf ( $p=0,786$ ). Vier der FAs zeigten bis zur operativen Resektion eine absolute Größenzunahme, die sich in zwei Fällen auch überproportional zum Schilddrüsenwachstum erwies.

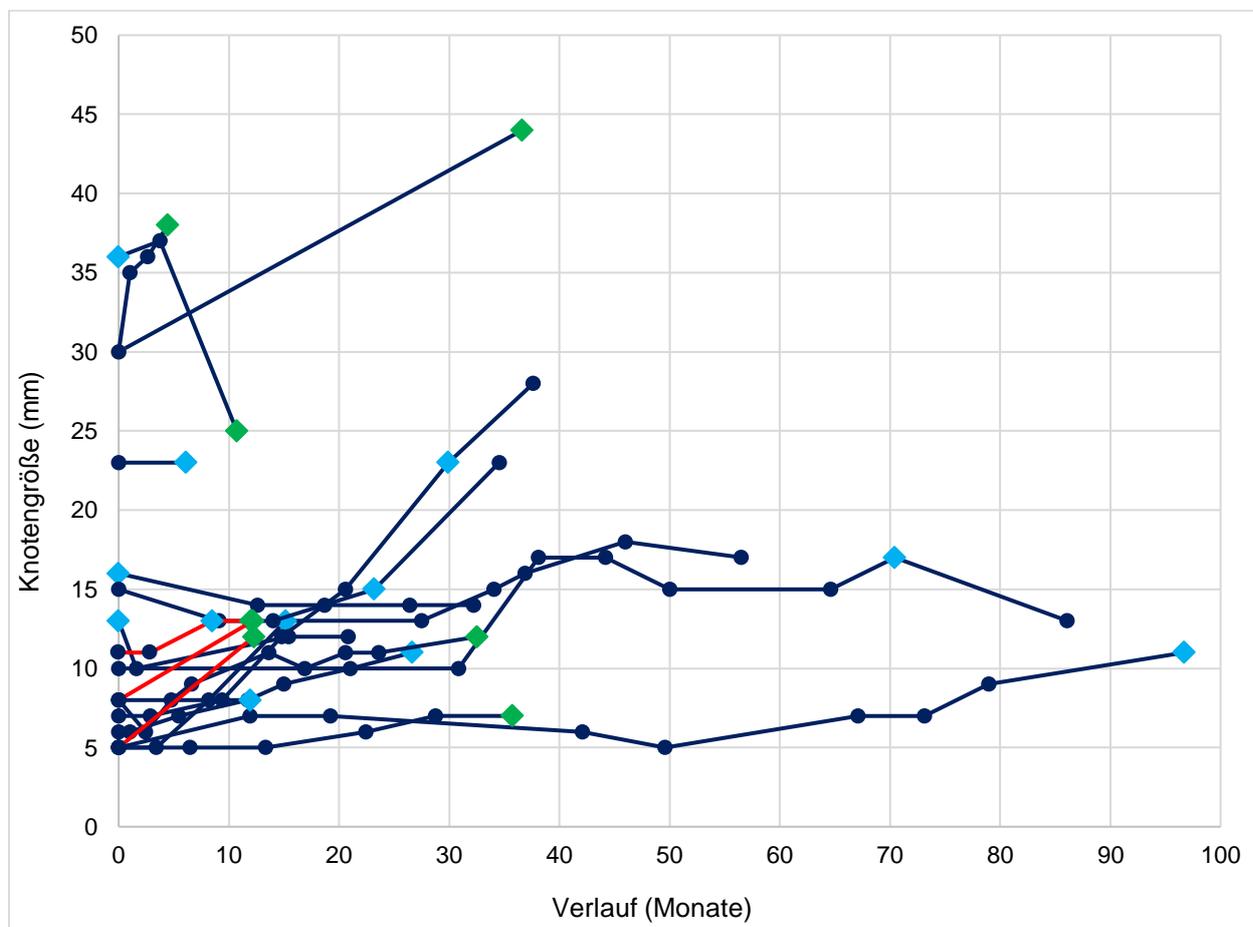


Abbildung 30: Wachstumsverhalten der Knoten mit zytologisch bzw. histologisch gesicherter Diagnose im Follow-up; rote Linie = PTC, hellblaues Rechteck = FNAB-Zeitpunkt, grünes Rechteck = OP-Zeitpunkt, blauer Punkt = sonographische Untersuchung, PTC = papilläres Schilddrüsenkarzinom, FNAB = Feinnadelaspirationsbiopsie, OP = Operation.

#### 4. Diskussion

Der zunehmende Einsatz hochauflösender Ultraschalldiagnostik in der täglichen ärztlichen Routine führt in der Erwachsenenmedizin zu einem hohen Anteil an sonographisch diagnostizierten und nicht klinisch auffälligen Schilddrüsenknoten, die mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm in der Regel klein sind [90, 97]. Ultraschall-Screening-Untersuchungen großer pädiatrischer Kohorten haben gezeigt, dass auch bei Kindern und Jugendlichen asymptomatische kleine Schilddrüsenknoten in bis zu 5 % vorliegen [12]. Daher ist damit zu rechnen, dass auch im Kindes- und Jugendalter der häufige Einsatz der Ultraschalldiagnostik zu einer höheren Rate an zufällig diagnostizierten, asymptomatischen Schilddrüsenknoten führen wird. Studien aus Boston (USA) [16] und Turin (Italien) [23] legten in großen pädiatrischen Schilddrüsenknoten-Kohorten einen Anteil von 18,4 % bzw. 44,0 % an primär sonographisch entdeckten Knoten dar. Auch hier zeigte sich, dass die zufällig sonographisch aufgefallenen Knoten im Vergleich zu den klinisch diagnostizierten Knoten kleiner und zu einem geringeren Prozentsatz maligne waren [23]. Daten zur Diagnostik von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter liegen aus Deutschland nicht vor. Auch liegen insgesamt sehr wenige Studien vor, die das natürliche Wachstumsverhalten samt möglicher Einflussfaktoren und die abweichende Malignitätsrate dieser radiologisch diagnostizierten Inzidentalome bei Kindern und Jugendlichen beschreiben. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, in einer retrospektiven Kohortenstudie die aktuelle Diagnostik von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter und deren Wachstumsverhalten zu analysieren.

Die Studie wurde in Berlin in zwei Einrichtungen mit Expertise für Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter durchgeführt und konnte insgesamt Daten von 154 Knoten bei 111 Kindern und Jugendlichen auswerten. Es zeigte sich, dass bei einem bemerkenswert hohen Anteil der Patienten (n=104, 93,7 %) die Diagnose des Schilddrüsenknotens zufällig in der Sonographie im Sinne eines Inzidentaloms gestellt wurde. Die Knoten zeigten dabei in über 70 % der Fälle eine Größe von bis zu 1 cm sowie insgesamt eine geringe Malignitätsrate von nur 5,8 %.

Dieser hohe Anteil an zufällig entdeckten kleinen Schilddrüsenknoten in einer aktuellen pädiatrischen Kohorte deutet darauf hin, dass bei häufigem Einsatz der Schilddrüsensonographie - zum Beispiel in der J1-Untersuchung oder in „Routine-

Untersuchungen“ - der Anteil kleiner als Inzidentalome diagnostizierter Knoten auch im Kindes- und Jugendalter sehr hoch ist und dass die auf diese Weise diagnostizierten Knoten gegebenenfalls eine andere, weniger invasive Vorgehensweise in der weiteren Diagnostik und während des Follow-ups benötigen, wie es auch bei Erwachsenen der Fall ist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse, die auf Basis dieser besonderen Kohorte an zufällig diagnostizierten Schilddrüsenknoten erarbeitet wurden, im Detail bewertet, kritisch diskutiert und mit anderen Arbeiten in Beziehung gesetzt. Nach Bewertung der methodischen Grundlagen und Darlegung der Limitationen bildet ein Ausblick der gewonnenen Erkenntnisse auf die klinische Bedeutung den Abschluss dieser Arbeit.

#### **4.1 Patienten- und Knotencharakteristika einer pädiatrischen Kohorte aus Berlin**

Es wurden Daten von insgesamt 154 Schilddrüsenknoten bei 111 Patienten ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum der 78 Patienten (mit insgesamt 103 Knoten), die in der Follow-up-Kohorte analysiert wurden, betrug ab Diagnosestellung im Median etwas mehr als zwei Jahre und ist mit anderen Studien vergleichbar [23, 88]. Herauszuheben ist jedoch, dass auch Daten von bis zu knapp 100 Monaten Nachuntersuchungszeit einzelner Knoten in die Analysen mit eingingen, was hinsichtlich des natürlichen Wachstumsverlaufs und der Frage nach Malignität einen besonderen Datensatz darstellte.

Es waren mit rund 70 % deutlich mehr weibliche Patienten betroffen, was der Geschlechterverteilung aktueller Studien entsprach [16, 19-22].

Die Altersverteilung bei Diagnosestellung lag im Median bei 13 Jahren. Ab dem Alter von 10 Jahren wurden signifikant mehr Schilddrüsenknoten diagnostiziert. Dies entsprach ebenfalls dem Bild der aktuellen Literatur, was darauf hindeutet, dass pädiatrische Schilddrüsenknoten ab dem Pubertätsalter zunehmend auftreten und/oder häufiger diagnostiziert werden [21-23, 62, 76].

##### **4.1.1 Das Berliner Patientenkollektiv**

Die Kinder und Jugendlichen, deren Daten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, waren in zwei Pädiatrisch-Endokrinologischen Referenzzentren für Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Berlin betreut worden. Die Patienten wurden wegen eines

Schilddrüsenknotens zur weiteren Abklärung überwiesen oder wurden zum Teil langfristig aufgrund einer endokrinologischen Primärerkrankung betreut. Daher handelte es sich teilweise um eine vorselektionierte klinische Gruppe an Kindern und Jugendlichen, welche besonders regelmäßig medizinisch betreut wurde und deshalb auch häufiger sonographische Verlaufskontrollen erhielt.

Mit jeweils knapp einem Anteil von 40 % waren eine Struma sowie eine Autoimmunthyreoiditis die häufigsten Primärerkrankungen. Die Familienanamnese erwies sich ebenfalls in knapp 50 % der Fälle als positiv für eine Erkrankung der Schilddrüse. Dieser hohe Anteil an endokrinologischen Begleiterkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen im Familienkreis entsprach vergleichbaren Studien zu Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter [23, 62]. Somit bestand in der vorliegenden Arbeit - und auch in den erwähnten publizierten Studien - ein gewisser Bias, sodass häufiger als in der pädiatrischen Normalversorgung eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt wurde. Daher können die untersuchten Patientenkollektive nicht zur Beurteilung der Inzidenz und Prävalenz von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter herangezogen werden. Vielmehr fokussierte sich die aktuelle Dissertation auf die Analyse der Daten der Patienten und ihrer diagnostizierten Knoten. Wichtig ist hervorzuheben, dass Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen selten sind [8], sodass Datenerhebungen und -auswertungen innerhalb der pädiatrischen Population schwierig sind. Die hier in der Arbeit ausgewertete Anzahl von über 100 Patienten mit mehr als 150 Knoten stellt eine im internationalen Vergleich zufriedenstellende Kohortengröße dar [19, 23, 67].

Eine Besonderheit der vorliegenden Dissertation, im Unterschied zu publizierten Studien [16, 22, 67], stellt die Fokussierung auf die zufällig diagnostizierten Schilddrüsenknoten dar, die häufig ein geringeres Volumen mit einem Durchmesser von unter 1 cm aufweisen. Von den ausgewerteten 154 Schilddrüsenknoten waren entsprechend über 90 % als Inzidentalome in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung aufgefallen und über 70 % dieser Knoten waren - unabhängig von Alter und Geschlecht - lediglich bis zu 1 cm groß. Ein vergleichbar hoher Anteil an Knoten bis zu einer Größe von 1 cm sowie ein vergleichbar hoher Anteil an Inzidentalomen wurden in der pädiatrischen Literatur bisher nicht beschrieben.

#### 4.1.2 Daten epidemiologischer Studien aus Japan

Lediglich einige in den letzten Jahren publizierte Daten japanischer Studien befassten sich mit der Prävalenz solcher pädiatrischen Knoten. Diese stammen aus Populations-Screening-Untersuchungen.

Nach der Nuklearkatastrophe in Fukushima im März 2011 begann die japanische Regierung im Oktober 2011 mit der Durchführung des Fukushima Health Management Surveys, um mögliche gesundheitliche Folgen der Strahlenexposition zu evaluieren. Die Schilddrüsen von nahezu 300.000 Kindern und Jugendlichen wurden in den ersten 3 Jahren nach dem Ereignis in einer ersten Studie (Preliminary Baseline Survey) sonographisch untersucht [25]. Mit einer Latenz von 4 bis 5 Jahren wurden strahlenbedingte Veränderungen der Schilddrüsen angenommen, sodass die erste Datenerhebung als Vergleichspopulation mit sporadischem Auftreten von Schilddrüsenveränderungen für nachfolgende Untersuchungen herangezogen wurde [98]. Insgesamt zeigten sich bei männlichen Studienteilnehmern in 1,0 % sonographisch detektierte Schilddrüsenknoten, bei weiblichen Kindern und Jugendlichen betrug der Anteil 1,7 %. Es zeigte sich auch in dieser Untersuchung eine altersabhängige Zunahme an Schilddrüsenknoten, sodass bei Mädchen ab dem 10. Lebensjahr und bei Jungen ab dem 14. Lebensjahr ein Schilddrüsenknoten in über 1 % der Fälle nachweisbar war. Im Median lag bei beiden Geschlechtern der Durchmesser der Knoten zwischen 5 mm und 6 mm [25]. Um diese Ergebnisse vergleichen zu können, erfolgte in drei japanischen Präfekturen, die aufgrund ihrer Entfernung zu Fukushima keinerlei Strahlung ausgesetzt waren, ebenfalls ein sonographisches Populationsscreening der Schilddrüsen von 4.365 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren auf Grundlage des identischen Protokolls, das für den Fukushima Health Management Survey festgelegt worden war. Dieses Screening erbrachte ebenfalls einen Anteil von 1,65 % an Kindern und Jugendlichen mit Schilddrüsenknoten, die zwischen 1,9 mm und 23,5 mm groß waren [12].

Diese japanischen Daten zweier großer Schilddrüsen-Screenings im Kindes- und Jugendalter stellen wichtige epidemiologische Ergebnisse dar, die hinsichtlich der altersabhängigen Prävalenz von sonographisch aufgefallenen Schilddrüsenknoten als aktuelle Referenz genutzt werden können. Insbesondere bei der Einordnung der Prävalenz pädiatrischer Schilddrüsenknoten, die in Zukunft bei sich weiter verbessernder Bildqualität und verbreitetem Einsatz hochauflösender Ultraschallgeräte zunehmend

diagnostiziert werden, stellen die japanischen Daten eine relevante Grundlage dar. Es ist auf Basis dieser Daten damit zu rechnen, dass es in der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung viele kleine Schilddrüsenknoten gibt, die in zukünftigen Studien mit analysiert werden müssen. In diesem Kontext zeigen die hier vorgelegten Daten aus Berlin erstmals, dass in der aktuellen Knotendiagnostik die Inzidentalome der Schilddrüse mittlerweile 90 % aller untersuchten Schilddrüsenknoten in Referenzzentren für Schilddrüsenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter ausmachen.

Daher scheint es notwendig, weitere Daten zu generieren, um adäquate diagnostische und therapeutische Empfehlungen für diese Gruppe der kleinen pädiatrischen Schilddrüsen-Inzidentalome aussprechen zu können.

#### 4.1.3 Unterschiede des Berliner Kollektivs

Wie lässt sich die sehr hohe Rate von über 90 % an Inzidentalomen in der vorliegenden pädiatrischen Schilddrüsenknotenauswertung erklären? Bei Betrachtung der Indikationen, die zu einer ersten Schilddrüsenultraschalluntersuchung und damit zur Diagnose der Schilddrüsenknoten geführt haben, fällt auf, dass mit je einem Viertel endokrinologische Laborauffälligkeiten und eine bekannte Schilddrüsenerkrankung als häufigste Indikationen genannt wurden. Bemerkenswert ist auch der hohe Anteil an Patienten, die im Rahmen der J1-Untersuchung mit Durchführung einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung bei einem niedergelassenen Kinder- und Jugendmediziner die Diagnose eines Schilddrüsenknotens erhielten und in die Referenzzentren überwiesen wurden. Als weitere Besonderheit ist für die vorliegende Studie zu nennen, dass Patienten mit Risikofaktoren, die die Bildung von Schilddrüsenknoten bedingen können (z. B. onkologische Patienten), mit aufgenommen wurden, was mit sehr häufigen Kontroll-Ultraschalluntersuchungen einhergeht. Dies wurde in anderen Studien unterschiedlich gehandhabt. Während einige Studien ein ähnliches Patientenkollektiv betrachteten [19, 23, 62], schlossen andere Arbeiten Kinder und Jugendliche mit gewissen Risikofaktoren zur Vermeidung eines Bias aus [16, 67, 88].

#### 4.1.4 Notwendigkeit spezifischer Empfehlungen für Inzidentalome

Klinisch durch einen Tastbefund waren die Knoten bei lediglich 7 der 111 in dieser Studie inkludierten Kinder und Jugendlichen aufgefallen. Dies steht in eindeutigem Gegensatz zu anderen Studien der letzten Jahre, die zum Teil einen Anteil von bis zu 70 % an

tastbaren Knoten beinhalteten [19, 62, 63]. Diese Studien untersuchten detailliert Prädiktoren für maligne Knoten, aus denen Empfehlungen für den klinischen Alltag erarbeitet wurden. Der mediane Durchmesser dieser analysierten Knoten lag jedoch um 2 cm und somit deutlich oberhalb des Durchmessers der hier untersuchten Kohorte, die einen Median von 7 mm aufwies. Somit stellt sich die Frage, inwieweit Aussagen und Empfehlungen aus den bisher publizierten pädiatrischen Schilddrüsen-Kohorten [16, 23] auf die z. B. hier untersuchte Patientengruppe mit kleinen Inzidentalomen übertragbar sind. Gupta et al. präsentierten klar formulierte Aussagen hinsichtlich eines standardisierten Vorgehens für Schilddrüsenknoten bei Kindern und Jugendlichen, die mindestens 1 cm groß waren sowie mittels FNAB untersucht wurden, und bilden damit eine exzellente Grundlage für das Management dieser großen meist klinisch auffallenden Knoten [16]. Die Frage hinsichtlich des Vorgehens bei Diagnose eines pädiatrischen Knotens unter 1 cm bleibt dagegen bisher unbeantwortet. Dies ist insbesondere für klinisch tätige Kinder- und Jugendmediziner, die zunehmend sonographisch Knoten mit weniger als 1 cm Durchmesser als Zufallsbefunde erheben, relevant.

Spezifische Handlungsanweisungen bezüglich der notwendigen Interventionsschritte für kleine Inzidentalome der Schilddrüse bei pädiatrischen Patienten sind daher dringend notwendig.

#### 4.1.5 Weitergehende Knotendiagnostik

Die weitergehende Evaluation der Schilddrüsenknoten erfolgte zu Studienbeginn anhand der in der Erwachsenenleitlinie der ATA empfohlenen Ultraschall-Charakteristika [3], welche in die 2015 veröffentlichte ATA-Leitlinie für pädiatrische Schilddrüsenknoten übernommen wurden [27]. Durch Beschreibung dieser sonographischen Eigenschaften wurde eine Einordnung jedes einzelnen Knotens hinsichtlich des Malignitätsrisikos vorgenommen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Dokumentation der malignitätsverdächtigen Knoteneigenschaften in deskriptiver Form übernommen, ohne diese anschließend für die Einteilung in eines der einschlägigen Klassifikationssysteme zu nutzen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass diese zu Beginn der Studie für die Anwendung in der Pädiatrie noch nicht empfohlen waren. Somit kann die Dissertation keinen Beitrag zur Nützlichkeit dieser Klassifikationssysteme in der Pädiatrie leisten. Rückwirkend konnte aber gezeigt werden, dass die in der Histologie eindeutig als maligne diagnostizierten Knoten alle bis auf einen die in der Literatur beschriebenen sonographischen Prädiktoren für Malignität erfüllten [27]. Eine Vielzahl an Studien

untersuchte diese in den vergangenen Jahren und beschrieb deren sinnvollen Einsatz explizit für das pädiatrische Patientenkollektiv, wobei unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten für die einzelnen Prädiktoren festgestellt werden konnten, sodass die einheitliche Meinung vorherrscht, dass sonographische Eigenschaften in der Beurteilung von malignitätsverdächtigen pädiatrischen Schilddrüsenknoten hilfreich sind, jedoch kein Merkmal alleine und keine Kombination aus verschiedenen Merkmalen ausreichend in der Lage sind, benigne von malignen Knoten eindeutig zu unterscheiden. Daher wird bei sonographischen Auffälligkeiten, welche mit Malignität assoziiert sein könnten, stets eine FNAB empfohlen [16, 19, 21, 23, 62, 63, 66, 67].

Eine Metaanalyse von Al Nofal et al., welche zwölf Studien in ihre Auswertung einschlossen, konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Knoten bei Vorliegen von Mikroverkalkungen, suspekten Lymphknoten, irregulärem Rand, einer taller-than-wide-Form sowie einer soliden Zusammensetzung am höchsten war [99]. Zu erwähnen ist hier erneut, dass sämtliche beschriebene Studien vornehmlich Knotenpopulationen mit Durchmessern von im Median um 2 cm untersuchten. Lyshchik et al. hingegen analysierten explizit sonographische Diagnostikkriterien in einer Kohorte an Knoten, die zwischen 5 mm und 15 mm groß waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein irregulärer Rand, eine subkapsuläre Lage sowie eine verstärkte zentrale Durchblutung die zuverlässigsten Kriterien für Malignität sind, wohingegen Mikroverkalkungen kein signifikantes Unterscheidungsmerkmal boten [100].

Inwiefern sonographische Prädiktoren für Malignität zuverlässig zur Beurteilung von Knoten bis zu 1 cm eingesetzt werden können, muss deshalb Gegenstand weiterer Forschung sein.

#### 4.1.6 Malignitätsrate

Eine weitere Besonderheit der vorliegenden Kohorte pädiatrischer Schilddrüsenknoten stellte die Malignitätsrate von nur 5,8 % dar. Diese war im Vergleich zu der in der Literatur genannten Malignitätsrate von über 20 % deutlich geringer und stellt die oft formulierte Aussage, dass die Malignitätsrate bei Kindern und Jugendlichen prinzipiell höher ist als bei Erwachsenen, in Frage [4, 16, 22]. Wichtig scheint bei der Beurteilung der Malignitätsrate die Knotengröße zu sein. Mussa et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Malignitätsrate für die Schilddrüsenknoten zwischen 5,0 mm und 9,9 mm bei nur 4,2 % lag, während diese bei den Knoten ab 1 cm Größe 20,6 % betrug und dass sich somit die

Malignitätsrate eines Schilddrüsenknotens im Kindes- und Jugendalter entsprechend der Knotengröße von über oder unter 1 cm deutlich unterscheidet [23].

Interessanterweise beschrieb die Studie aus Boston von Gupta et al., dass die Malignitätsrate der Knoten, die über 1 cm groß waren, nicht mehr mit der Größe korrelierte, sodass z. B. ein Knoten mit 3 cm keine höhere Wahrscheinlichkeit für Malignität hatte im Vergleich zu einem Knoten mit einem Durchmesser von 2 cm [16].

Der Zusammenhang von Knotengröße und Malignität wurde auch von den japanischen Studien nach dem Reaktorunglück in Fukushima untersucht: Im Preliminary Baseline Survey (Oktober 2011 bis März 2014) des Fukushima Health Management Survey, bei dem insgesamt 3870 Schilddrüsenknoten diagnostiziert wurden, zeigten sich deutliche Unterschiede in der Malignitätsrate je nach Größe der Knoten. Der Anteil an zytologisch als *suspicious for malignancy* und *malignant* gewerteten Knoten lag bei einer Knotengröße von 5,1 mm bis 10,0 mm bei 2,7 %, bei den Knoten mit einer Größe von 10,1 mm bis 20,0 mm bei 11,0 % und bei Knoten, die größer als 20 mm waren, bei 17,8 % [25]. In dieser japanischen Studie ließ sich somit ebenfalls ein sehr deutlicher Unterschied der Malignitätsrate zwischen Knotengrößen von über und unter 1 cm erkennen, so wie ebenfalls von Mussa et al. beschrieben [23]. Allerdings fand sich auch eine weitere Differenzierung der größeren Knoten und es fiel auf, dass Knoten von über 2 cm Durchmesser eine höhere Malignitätsrate aufwiesen als Knoten mit 1 - 2 cm Durchmesser, was somit im Gegensatz zu den von Gupta et al. veröffentlichten Daten steht [16].

Die bisher publizierten und in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sprechen einheitlich dafür, dass die Malignitätsrate pädiatrischer Schilddrüsenknoten mit einem Durchmesser von unter 1 cm niedriger ist als bei größeren Knoten. Diese Beobachtung muss in weiteren Studien untersucht werden und sollte in Handlungsempfehlungen für die weitergehende Diagnostik von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt werden.

## **4.2 Pädiatrische Schilddrüsenknoten im Verlauf: Wachstumsverhalten und dessen Einflussfaktoren**

Um eine Clusterwirkung und damit eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, erfolgte die Auswertung des Wachstumsverhaltens der Follow-up-Kohorte in dieser Arbeit nur anhand eines Knotens pro Patient, sodass eine detaillierte Knotenanalyse für 78 Knoten im Follow-up durchgeführt wurde. Ein ähnliches Vorgehen beschreiben sowohl ältere als auch aktuelle Studien [65, 66, 101].

### **4.2.1 Absolutes Knotenwachstum**

Die im Verlauf detailliert analysierten pädiatrischen Schilddrüsenknoten zeigten ein sehr heterogenes Wachstumsverhalten, das innerhalb kürzester Zeit zum Teil erhebliche Änderungen vollzog. Ähnliches beschrieben japanische Autoren um Hayashida et al. anhand von Follow-up-Sonographien 2 bis 15 Monate nach Erstuntersuchung einer großen pädiatrischen Screeningkohorte. Sie stellten fest, dass von den 31 Knoten bzw. Zysten einer Größenkategorie noch zwei Drittel nach erneuter Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse der gleichen Kategorie zugeteilt wurden. Das restliche Drittel wechselte in eine niedrigere und damit weniger interventionsbedürftige Kategorie. Bei 12,9 % der Kinder und Jugendlichen ließ sich sogar ein Normalbefund der Schilddrüse erheben [24]. Dieser natürliche Verlauf der Schilddrüsenknotenentwicklung im Kindes- und Jugendalter ist bisher kaum untersucht, sodass die vorliegende Dissertation hierzu einen wichtigen Beitrag leistet. Von den 78 untersuchten Schilddrüsenknoten zeigten 39,7 % ein Größenwachstum, 21,8 % eine Größenabnahme und 38,5 % keine Größenveränderung. Insgesamt 15,4 % der 78 Knoten konnten im Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden. Während des Follow-ups wurden 3 der 78 Knoten (2,9 %) als maligne diagnostiziert, von denen zwei ein eindeutiges Größenwachstum zeigten.

Diese Ergebnisse lassen sich vornehmlich mit aktuellen Studien aus der Erwachsenenmedizin vergleichen, da kaum Daten dieser Art für das pädiatrische Patientenkollektiv existieren. Die Definition, welche für die hier durchgeführte Wachstumsanalyse die Grundlage bildete, entspricht einer modifizierten Form der von der ATA-Leitlinie empfohlenen Herangehensweise [3], sodass eine gute Vergleichbarkeit mit den im Folgenden näher betrachteten Arbeiten angenommen werden kann [90, 102], wohingegen in der Literatur ansonsten sehr unterschiedliche Kriterien für die Definition des Knotenwachstums herangezogen werden, die weniger für einen Vergleich geeignet sind [103-106].

Lim et al. konnten in einer Kohorte von 202 durch FNAB gesicherten benignen Knoten während eines Follow-ups von im Mittel  $21,7 \pm 10,7$  Monaten feststellen, dass 9,4 % der Knoten gewachsen und 7,9 % von ihnen kleiner geworden waren, während 82,7 % keine Größenveränderung aufwiesen. Ausschließlich einer der Knoten wurde im Verlauf als maligne diagnostiziert. Er zeigte keine Größenveränderung bis zur Operation, jedoch malignitätsverdächtige sonographische Merkmale [102].

Durante et al. führten eine prospektive Studie mit 1567 Knoten durch. In 40,2 % der Fälle wurden die Knoten auf Grundlage des zytologischen Ergebnisses, in den restlichen 59,8 % aufgrund des Nicht-Vorhandenseins malignitätsverdächtiger Ultraschallkriterien als benigne klassifiziert. In der Gruppe der ausschließlich sonographisch beurteilten Knoten wiesen 90,9 % eine Größe von weniger als 1 cm auf, sodass die Studie aufgrund der Vielzahl an kleinen Knoten eine gute Vergleichbarkeit zu der hier vorgestellten bietet. In 11,1 % der Gesamtanzahl der Knoten zeigte sich eine Größenzunahme, in 13,1 % eine Größenabnahme und in 75,8 % keine Größenveränderung. Im Verlauf der Studie wurden 5 der 1567 Knoten als maligne diagnostiziert. Zwei von ihnen zeigten eine Größenzunahme, während es bei den verbleibenden drei Knoten zu keinerlei Größenveränderung, jedoch in zwei Fällen zum Auftreten von malignitätsverdächtigen Ultraschallkriterien kam. Im dritten Fall erfolgte die erneute FNAB mit Diagnose eines malignen Knotens im Rahmen einer Protokollbiopsie im fünften Nachbeobachtungsjahr [90].

Beide Arbeiten zeigen sehr ähnliche Ergebnisse und betonen, dass das Wachstum eines Knotens keinen für Malignität spezifischen Marker darstellt, sondern vielmehr Teil eines natürlichen Wachstumsverlaufs sowohl benigner als auch maligner Knoten sein kann. Es wird empfohlen, dass klinische und sonographische Auffälligkeiten einen höheren Stellenwert im Entscheidungsprozess des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens einnehmen sollten als das Wachstum [90, 102].

Die Empfehlungen aus den Erwachsenenstudien lassen sich aus den Daten der hier vorliegenden Dissertationsarbeit mit ihren heterogenen Wachstumskurven auch für das pädiatrische Kollektiv bestätigen. Obwohl zwei der drei malignen Knoten in dieser Kohorte über einen kurzen Zeitraum annähernd linear gewachsen waren und der dritte Knoten ebenfalls Wachstum zeigte, das jedoch nach der Wachstumsdefinition nicht als signifikant gewertet wurde, ließ sich anhand der Heterogenität der Wachstumskurven ableiten, dass Wachstum auch in zahllosen benignen Knoten nachweisbar war.

Allerdings ist zu erwähnen, dass nur 2,9 % der insgesamt 103 Knoten im Follow-up initial eine Biopsie erhielten und der Anteil der sonographisch als benigne eingeordneten Knoten in der vorliegenden Arbeit sehr hoch war. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass sich weitere latente, asymptomatische, bisher nicht diagnostizierte maligne Knoten unter den ausschließlich sonographisch nachbeobachteten Knoten befanden.

Zwei aktuelle pädiatrische Studien, die in Einzelheiten auch die Beobachtungen des natürlichen Wachstumsverlaufs in ihre Untersuchungen miteinbezogen, können mit den Berliner Daten der vorliegenden Arbeit ebenfalls verglichen werden [87, 88].

Cherella et al. analysierten das Wachstumsverhalten von 163 Schilddrüsenknoten auch entsprechend der empfohlenen Definition der ATA-Leitlinie und konnten beobachten, dass 23,9 % der Knoten bis zur ersten Follow-up-Sonographie, die im Median nach elf Monaten durchgeführt wurde, gewachsen waren. Über den gesamten Studienzeitraum, der im Median 15,6 Monate umfasste, zeigten 36,2 % der 163 Knoten eine Größenzunahme, was nahezu einem identischen Anteil im Vergleich zu der in dieser Arbeit beschriebenen Kohorte entspricht. Im Verlauf wurden drei der Knoten als maligne diagnostiziert, von denen zwei eine Größenzunahme bis zum ersten Follow-up-Ultraschall aufwiesen. Klinisches Wachstum erhöhte zwar die Wahrscheinlichkeit der Malignitätsentwicklung eines vormals als benigne angenommenen Knotens, war jedoch statistisch nicht signifikant mit Malignität assoziiert. Eine weitere Analyse hinsichtlich abnehmender oder konstanter Knotengröße wurde nicht durchgeführt [87].

In einer zweiten Arbeit von Hodax et. al. wählten die Autoren eine geringfügig abweichende Definition des Wachstums und untersuchten im Follow-up mit einer Anzahl von 18 Patienten eine kleine Kohorte ohne explizite Differenzierung zwischen Patienten- und Knotenanzahl. Während des sonographischen Follow-ups zeigten 22,2 % der Patienten ein Knotenwachstum. Keiner dieser gewachsenen Knoten war maligne. Insgesamt erwies sich einer der 18 Knoten, welcher initial zunächst an Größe verloren hatte, anschließend über gute vier Jahre keine Größenveränderung zeigte und schließlich nach 4,5 Jahren erstmals, jedoch nicht signifikant, an Größe zunahm, als maligne [88].

Abschließend leiten beide Studien aus ihren Ergebnissen (geringes Knotenwachstum im ersten Jahr, spät im Follow-up erfolgte Diagnose eines malignen Knotens) ab, dass Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse bei benignen Knoten im ersten Jahr nach Diagnosestellung keine zusätzlichen diagnostischen Informationen liefern oder das

klinische Vorgehen verändern, sodass ihrer Empfehlung nach bei Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter mit zytologisch bestätigtem oder sonographisch vermutetem geringem Malignitätsrisiko der erste Nachbeobachtungsschall ein Jahr nach Erstvorstellung erfolgen kann [87, 88], während die aktuelle ATA-Leitlinie bereits nach sechs bis zwölf Monaten zur Durchführung einer ersten Follow-up-Sonographie rät [27]. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu den in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnissen. Alle drei malignen Knoten wurden um das Ende des ersten Nachbeobachtungsjahres diagnostiziert und damit früh im Verlauf des Follow-ups, sodass in diesem Fall die Empfehlung der aktuellen ATA-Leitlinie zum Intervall der ersten Sonographie sinnvoll erscheint.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse sprechen außerdem dafür, dass über einen längeren Zeitraum beobachtete Knoten keine Veränderungen hinsichtlich der malignitätsverdächtigen sonographischen Merkmale zeigen und unterstreichen damit die Herangehensweise der ATA-Leitlinie, welche bei Vorliegen eines stabil unauffälligen oder sich nicht veränderten Knotens Follow-up-Sonographien alle ein bis zwei Jahre empfiehlt [27].

Nichtsdestotrotz kann auf Grundlage der hier gemachten Studien-Beobachtungen durch die zu geringe Anzahl an untersuchten Patienten und Knoten im Follow-up keine sichere Empfehlung hinsichtlich eines adäquaten Nachbeobachtungsmanagements ausgesprochen werden.

Fasst man die diskutierten Studien zum Follow-up zusammen, so kann man aus den pädiatrischen Studien ähnliche Empfehlungen ableiten wie sie bereits aus den Erwachsenenstudien vorgelegt wurden: Das Wachstum eines Knotens alleine scheint kein Kriterium für Malignität zu sein und falls ein Knoten sekundär im Verlauf malignitätsverdächtige Zeichen in der Sonographie entwickelt, sollte unabhängig vom Wachstumsverhalten eine FNAB durchgeführt werden.

Es besteht dringender Bedarf an weiteren Studien, um eine bessere Datenbasis für Empfehlungen zum Follow-up, insbesondere bezogen auf die Frequenz und die Gesamtdauer sonographischer Kontroll-Untersuchungen, zu schaffen.

#### 4.2.2 Knotenwachstum relativ zum Schilddrüsenwachstum

Bei der Bewertung und Einordnung des natürlichen Wachstumsverlaufs von pädiatrischen Schilddrüsenknoten könnte der Aspekt des sich im Kindes- und Jugendalter veränderten Schilddrüsenvolumens eine Rolle spielen.

In einer bereits etwas älteren deutschen Studie von Liesenkötter et. al. konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmendem Alter sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen zu einer physiologischen Zunahme des Schilddrüsenvolumens kommt [13]. Gleiche Beobachtungen machte eine aktuelle japanische Studie, die ein großes Patientenkollektiv von 38.063 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 - 19 Jahren hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens analysierte und Referenzwerte für jede Altersgruppe festlegte [107]. Ein 1 cm großer Knoten ist daher gegebenenfalls relativ zu der geringeren Größe der Schilddrüse bei jungen Kindern anders zu bewerten als ein gleich großer Knoten in einer bereits großen Schilddrüse im Jugendalter.

Obwohl aktuelle Studien und auch die ATA-Leitlinie diesen Punkt adressieren und den 1 cm Cut-off insbesondere in Hinblick auf die Indikationsstellung zur FNAB in Zusammenhang mit der Relativität zum Schilddrüsenvolumen diskutieren [23, 27], gibt es nach Durchsicht neuester Arbeiten keine gezielten Analysen, die diesen Aspekt untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls eine signifikante Zunahme des Schilddrüsenvolumens im Kindes- und Jugendalter mit einer Verdreifachung des vorpubertären Volumens bis zum Erwachsenenalter gezeigt werden. Diese Zunahme des Schilddrüsenvolumens wurde daher zum Anlass genommen, die Größe der pädiatrischen Schilddrüsenknoten in der weiteren Analyse relativ zum Volumen der Schilddrüse zu berechnen, um so das „wirkliche“ Knotenwachstum zu bewerten. Hierbei zeigte sich, dass von den 31 (39,7 %) der 78 Knoten, die absolut gewachsen waren, nur 18 Knoten (23,1 %) eine Größenzunahme aufwiesen, die proportional größer war als die Veränderung des Schilddrüsenvolumens im selben Zeitabschnitt. Nur diese Knoten waren somit relativ zum Schilddrüsenvolumen „wirklich“ gewachsen.

#### 4.2.3 Einflussfaktoren auf das Knotenwachstum

Die Untersuchungen hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Größenentwicklung wurden in der vorliegenden Arbeit für das absolute und das relative Wachstum der Knoten gegenüber der Schilddrüsengröße bewertet. Es konnten hierbei keine relevanten Einflussfaktoren identifiziert werden.

Da die Wachstumsverläufe der in dieser Arbeit untersuchten Knoten sehr heterogen waren - mit fluktuierenden Phasen von Größenzu- und -abnahme des gleichen Knotens -, erfolgte in einer weiteren Analyse eine Untersuchung der jeweils einzelnen Wachstumsphasen zwischen zwei Sonographie-Zeitpunkten. Im Follow-up der 78 untersuchten Knoten ergaben sich so 248 einzelne Wachstumsphasen, die jeweils getrennt ausgewertet wurden. Von den 248 Wachstumsphasen zeigten 20,6 % eine absolute Größenzunahme. In der Analyse dieser Phasen mit Größenzunahme konnten sowohl eine signifikante positive Assoziation mit dem Delta des Schilddrüsenvolumens als auch eine negative mit dem Delta des fT4-Wertes gezeigt werden.

Hieraus lässt sich ableiten, dass die Zunahme des Schilddrüsenvolumens das Wachstum des Schilddrüsenknotens begünstigt und somit die physiologische Änderung des Schilddrüsenvolumens mit dem Alter des Kindes Einfluss auf die Knotengröße selbst hat. Die Annahme, dass die Betrachtung der Größe eines pädiatrischen Schilddrüsenknotens relativ zum Schilddrüsenvolumen in einer vollständigen Evaluation sinnvoll und notwendig erscheint, wird hierdurch nachdrücklich unterstrichen.

Zusätzlich lässt diese Analyse vermuten, dass ein höherer fT4-Serumspiegel das Knotenwachstum abschwächen kann, was einzelne Studien ebenfalls bereits beobachtet haben [91, 92]. Daraus ließe sich folgern, dass eine Erhöhung des fT4-Serumspiegels durch eine L-Thyroxin-Substitution ein Knotenwachstum hemmen könnte. Eine Studie anhand eines erwachsenen Patientenkollektivs aus Deutschland konnte zeigen, dass eine einjährige Kombinationstherapie von Jodid und L-Thyroxin mit inkompletter Suppression des TSH-Wertes eine signifikante Knotenreduktion im Vergleich zur Einzeltherapie mit den genannten Medikamenten oder der Anwendung des Placebos bewirkte. Dennoch kam es bei 25 % der Patienten unter der Kombinationstherapie zu einer Zunahme des Volumens der Schilddrüsenknoten [91]. Der Einsatz von L-Thyroxin bei Schilddrüsenknoten wird seither weiter uneinheitlich bewertet.

In der Pädiatrie gibt es wenig Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie mit L-Thyroxin aufgrund fehlender Studien. Corrias et. al. beschrieben in einer retrospektiven Studie mit 78 euthyreoten Kindern und Jugendlichen, die benigne Schilddrüsenknoten aufwiesen, eine signifikante Reduktion des Knotendurchmessers in der Gruppe der mit L-Thyroxin behandelten Probanden im Vergleich zu einer Zunahme des Knotendurchmessers bei nicht behandelten Kindern und Jugendlichen. Allerdings fanden sich aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie Patienten mit größeren Knoten eher in der Gruppe

der behandelten Knoten. Außerdem ließ sich in dieser Kohorte ebenfalls in 25,1 % der mit L-Thyroxin behandelten Studienteilnehmer eine Zunahme des Schilddrüsenknotendurchmessers verzeichnen [92].

In der vorliegenden Arbeit nahmen knapp 50 % der Patienten primär L-Thyroxin ein, was durch die Grunderkrankung indiziert war. Es wurde kein Kind einzig aufgrund der Diagnose eines Schilddrüsenknotens behandelt. Dies hat zur Folge, dass sich der Einfluss der L-Thyroxin-Gabe auf Schilddrüsenknoten in dieser Kohorte nicht primär beurteilen lässt. Allerdings deutet die negative Korrelation der Knotengröße mit den fT4-Serumwerten darauf hin, dass die Zunahme der fT4-Werte bei L-Thyroxintherapie das Knotenwachstum hemmen könnte.

Insgesamt bleibt die Frage nach der klinischen Bedeutung der L-Thyroxintherapie bei Schilddrüsenknoten aufgrund der geringen Datenlage sowohl in der Erwachsenen- als auch in der Kinder- und Jugendmedizin offen. Dementsprechend spricht auch die ATA-Leitlinie keine Empfehlung für eine Behandlung benigner pädiatrischer Schilddrüsenknoten mit L-Thyroxin zur Anhebung des fT4-Levels aus [27].

Die Beeinflussbarkeit der Schilddrüsenknoten durch z. B. L-Thyroxin sollte Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein, um insbesondere bei einer zunehmenden Anzahl an sonographisch diagnostizierten kleinen Schilddrüsenknoten eine bessere Evidenz für die Festlegung des optimalen klinischen Managements zu haben.

#### **4.3 Maligne und benigne pädiatrische Schilddrüsenknoten im Vergleich**

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit bei 18 Kindern und Jugendlichen nach chirurgischer Resektion eindeutige histologische Diagnosen gestellt werden. Hierbei wurden in neun Fällen ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) und in weiteren neun Fällen ein follikuläres Adenom (FA) diagnostiziert. Lediglich bei drei Knoten (zwei PTCs sowie ein FA) wurde vor der Operation eine FNAB durchgeführt. Dieses Vorgehen steht im Widerspruch zu den aktuellen Empfehlungen der ATA-Leitlinie, nach der bei allen soliden oder gemischt zystisch-soliden Knoten ab einer Größe von 1 cm vor einer Operation eine FNAB durchgeführt werden sollte [27]. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Punktion nach einer individuellen, untersucherabhängigen Indikationsstellung durchgeführt und nicht systematisch bei allen Knoten ab 1 cm Durchmesser angestrebt. Zudem erfolgte die Einteilung der Punktionsergebnisse ausschließlich in die Kategorien *maligne*, *benigne* und *nicht auswertbar* und entsprach damit nicht der Empfehlung nach

„The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology“ (TBSRTC) [77], die ebenfalls in der ATA-Leitlinie empfohlen wird [27]. Diese Abweichungen von der ATA-Leitlinie sind dadurch zu erklären, dass diese im Jahr 2015 für das pädiatrische Patientenkollektiv erschienen ist, wohingegen die vorliegende Studie Daten schon ab Mai 2012 auswertete.

Fasst man diesen Teil der Arbeit zusammen, so muss man feststellen, dass bei konsequenter Anwendung der ATA-Leitlinie und daraus folgender FNAB bei acht der Patienten mit benignen Adenomen eine Operation wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre. Dies zeigt zum einen die Güte der präoperativen FNAB und zudem wie sinnvoll internationale Leitlinien sind, wenn sie angewendet werden.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Auswertung des Wachstumsverhaltens pädiatrischer vornehmlich kleiner Inzidentalome. Dennoch soll im Folgenden letzten Teil der Ergebnisdiskussion noch auf den Vergleich der jeweils neun Patienten mit eindeutig malignen und benignen Knoten eingegangen werden.

Aktuelle Studien, die klinische Patientencharakteristika von malignen und benignen Knoten deutlich umfassender untersuchten, konnten zeigen, dass diese selten und nur geringe Unterschiede aufwiesen und somit eine fragliche klinische Relevanz nach sich ziehen. Im Vergleich hierzu konnten sie jedoch ausnahmslos darstellen, dass insbesondere sonographische Merkmale ein wichtiges Unterscheidungskriterium hinsichtlich Malignität versus Benignität ausmachen [16, 19, 20, 23, 63].

Ein häufig diskutiertes Unterscheidungskriterium zwischen benignen und malignen Schilddrüsenknoten ist deren Größe. In der vorliegenden Studie fiel auf, dass die PTCs im Median kleiner waren als die FAs. Ähnliches berichteten Mussa et. al., die in ihre Auswertung Knoten ab 5 mm einschlossen und somit ein vergleichbareres Kollektiv zu der vorliegenden Arbeit darstellten als Studien, die kleine Knoten prinzipiell ausschlossen. Maligne Knoten waren im Mittel  $17 \pm 8$  mm und benigne Knoten  $23 \pm 10$  mm groß, ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war [23]. Auch Papendieck et. al. sowie Suh et. al. beschrieben ähnliches, wobei die Differenz der Knotendurchmesser von malignen im Vergleich zu benignen Knoten geringer war [19, 63]. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Knotengröße und Malignitätsrisiko konnten hingegen Buryk et. al. und Gupta et. al. zeigen, deren maligne Knoten im Median mit jeweils 25 mm und 29,5 mm größer waren als die benignen Knoten mit jeweils 17 mm und 22,5 mm [16, 20].

Diese widersprüchlichen Ergebnisse weisen erneut darauf hin, dass die absolute Knotengröße keine zentrale Bedeutung im Entscheidungsfindungsprozess hinsichtlich der Einordnung der Benignität und Malignität haben sollte. Die oben beschriebene geringere Malignitätsrate bei kleinen, zufällig diagnostizierten Schilddrüsenknoten unter 1 cm sollte jedoch Berücksichtigung finden und muss weiter untersucht werden, zumal diese kleineren Knoten erst seit kurzem in Studien - wie auch der vorliegenden - mit dokumentiert werden.

Ein weiteres zur Unterscheidung von benignen und malignen Schilddrüsenknoten herangezogenes und diskutiertes Kriterium stellt die Höhe des TSH-Wertes dar. Obwohl in der hier untersuchten Kohorte statistisch nicht signifikant getestet, lässt sich deskriptiv beschreiben, dass der TSH-Wert bei malignen Knoten im Median höher war als bei benignen Knoten. Ähnliche nicht signifikante Ergebnisse beschrieben auch andere Arbeiten [20, 63]. Weitere Studien sprechen sich jedoch dafür aus, dass die Diagnose eines pädiatrischen Schilddrüsenkarzinoms signifikant mit einem erhöhten TSH-Wert assoziiert ist [19, 23, 41, 108]. Während Papendieck et. al. und Chiu et. al. explizit darlegten, dass ein TSH-Wert ab 2,5 mU/l ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Kindes- und Jugendalter ist [19, 41], beschrieben Mussa et. al. zusätzlich, dass die Karzinomprävalenz parallel zum Anstieg des TSH-Wertes zunahm, sodass die Prävalenz eines differenzierten pädiatrischen Schilddrüsenkarzinoms in der analysierten Kohorte von 125 Patienten, von denen 26 an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, bei einem TSH-Wert von über 2,8 mU/l bei 52 % lag [108].

Im beschriebenen Patientenkollektiv dieser Dissertationsarbeit konnte kein relevanter Zusammenhang zwischen der Höhe des TSH-Wertes und dem Malignitätsrisiko festgestellt werden, was jedoch dadurch beeinflusst gewesen sein könnte, dass eine Vielzahl an Knoten dieser Patienten zufällig während des Abklärungsprozesses auffälliger endokrinologischer Laborparameter und bekannter Schilddrüsenerkrankungen aufgefallen waren und zusätzlich knapp 50 % der Studienteilnehmer eine Schilddrüsenmedikation mit L-Thyroxin erhielten, was zu weiteren Verzerrungen geführt haben könnte.

Insgesamt sollte man bei der Bedeutung des TSH-Wertes für das Malignitätsrisiko eines Knotens bedenken, dass der TSH-Wert trotz der dargestellten signifikanten Unterschiede aufgrund der starken Überlappung der TSH-Bereiche bei malignen und benignen Knoten

nicht ausschlaggebend für die weiteren Diagnostikschritte sein kann. So sollte eine FNAB auch trotz niedriger TSH-Werte bei auffälliger Sonographie durchgeführt werden.

Diese Einschätzung gilt auch für andere diskutierte Faktoren, sodass insgesamt keiner der Prädiktoren für sich, in Kombination oder durch Bestandteil von Scoring-Systemen valide genug ist, um die Frage nach der Malignität ausreichend zu beantworten. Somit ist im Zweifel stets eine FNAB angeraten [22, 23, 62, 63, 66, 67, 109].

#### **4.4 Methodenkritik und Limitationen**

In der vorgestellten Studie wurden Daten ausgewertet, die in der Kinderklinik der Charité mit Schwerpunkt Endokrinologie und in einer ambulanten pädiatrisch-endokrinologischen Schwerpunktpraxis erhoben wurden, sodass es sich im weitesten Sinne um eine multizentrische Studie handelt. Trotz des großen Patientenkollektivs von über 100 Kindern und Jugendlichen, lag insbesondere für Untergruppenanalysen eine geringe Patientenanzahl vor. Dies hat zur Folge, dass sich aus den gewonnenen Erkenntnissen nur begrenzt Schlussfolgerungen für ein größeres pädiatrisches Kollektiv ableiten lassen. Zudem muss man aufgrund der Patientenrekrutierung aus Referenzzentren für endokrinologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter schließen, dass ein Selection-Bias durch Patienten mit höherem Risiko der Entwicklung eines Schilddrüsenknotens vorgelegen haben kann. Eine weitere Limitation stellt der retrospektive Charakter dieser Kohortenanalyse dar. Die als Grundlage dieser Studie herangezogenen Daten wurden im klinischen Alltag je nach Patientenrelevanz in der Vergangenheit erfasst, sodass Untersuchungsintervalle und durchgeführte Untersuchungen variierten. Die Qualität und Vollständigkeit hingen außerdem vom jeweiligen Untersucher ab und nicht immer wurden alle für diese Studie notwendigen Parameter dokumentiert. Dennoch sind retrospektive Studien bedeutend, da sich aus bereits vorhandenen Patientendaten Hypothesen aufstellen und untersuchen lassen, um hieraus prospektive Studienansätze zu generieren und Vermutungen detaillierter untersuchen zu können.

Einen Hauptteil dieser Studie machte die Analyse des Wachstumsverhaltens pädiatrischer Schilddrüsenknoten aus. Grundlage hierfür waren die dokumentierten Daten der sonographischen Untersuchungen. Da diese hauptsächlich von nur zwei Experten durchgeführt wurden, war davon auszugehen, dass die interindividuellen

Unterschiede hinsichtlich der Technik sowie der Vermessung der Schilddrüsenvolumina und der Schilddrüsenknoten gering waren und die Endresultate somit nur geringfügig voneinander abwichen.

Für die Untersuchung des absoluten Größenverhaltens sowie für die Analyse der einzelnen Wachstumsphasen wurde eine modifizierte Form der von der ATA-Leitlinie empfohlenen Herangehensweise gewählt. Diese Leitlinie spricht sich dafür aus, dass eine Volumenänderung eines Schilddrüsenknotens von 50 % der minimalen reproduzierbaren Änderung entspricht, welche akkurat gemessen werden kann [27, 52]. Diese Volumenänderung von 50 % entspricht wiederum einer Zu- oder -abnahme des Knotendurchmessers von mindestens 20 % und gleichzeitig einer absoluten Änderung des Durchmessers von mindestens 2 mm. Beide Kriterien sollen in zwei Knotendimensionen erfüllt sein [3]. Dies stellte den Unterschied zu der in der vorliegenden Arbeit gewählten Definition dar, in welcher lediglich eine Knotendimension betrachtet wurde, da aufgrund des retrospektiven Charakters nicht immer alle Dimensionen erfasst waren. Im Vergleich zu anderen Studien, die zum Teil bereits eine Volumenänderung eines Schilddrüsenknotens von 15 % als signifikante Änderung annahmen [104, 105], kann jedoch in der hier durchgeführten Studie von einer adäquaten Berechnung ausgegangen werden.

Die Einbeziehung des Schilddrüsenvolumens eines sich im Wachstum befindenden Kindes in die Analyse des Knotenwachstums und damit in die Auswertung der relativen Knotengröße erfolgte bisher in keiner anderen Studie, sodass es sich hierbei um einen experimentellen, eigens gewählten Ansatz handelt, der eine Stärke der Arbeit darstellt.

Ähnliches betrifft die Auswahl nur eines Knotens für die Analysen bei Vorhandensein von multiplen Knoten innerhalb einer Schilddrüse, um eine Clusterwirkung zu vermeiden. Einige Studien werteten Fragestellungen anhand von Daten aus, die zu einem expliziten Zeitpunkt erhoben wurden und somit einer „Momentaufnahme“ entsprachen, sodass diese den Knoten mit dem größten Durchmesser in ihre Untersuchungen einschlossen [65, 66, 101]. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Herangehensweise dem Analyseanspruch aufgrund verschiedener Untersuchungszeitpunkte zur Erfassung und Beurteilung der Knotengrößenentwicklung nicht gerecht. Deshalb wurde erneut ein eigens gewählter Ansatz bevorzugt, anhand dessen der Knoten mit der höchsten Relevanz bezüglich des Wachstumsverhaltens ausgewählt werden sollte.

Limitationen finden sich weiterhin hinsichtlich der Evaluation der Knotendignität. Die sonographische Untersuchung bezüglich malignitätsverdächtiger Merkmale erfolgte zwar gemäß der pädiatrischen ATA-Leitlinie [27], es erfolgte jedoch keine Auswertung anhand der für das pädiatrische Kollektiv empfohlenen Klassifikationssysteme [52, 56]. Allerdings lagen diese Empfehlungen zu Beginn des Beobachtungszeitraums der vorliegenden Studie noch nicht vor, sodass es sich hierbei um eine zu diesem Zeitpunkt zu vernachlässigende Limitation handelte. Ähnlich steht es um die Indikation zur FNAB, die einem individuellen, untersucherabhängigen, nicht-standardisierten Verfahren entsprach. Nur wenige Knoten wurden initial und im Verlauf der Studie zytologisch untersucht, obwohl entsprechend der ATA-Leitlinie alle Knoten ab 1 cm Größe - initial 35,5 % der eingeschlossenen 154 Knoten - die Indikation erfüllt hätten. Zum einen führte dieses Vorgehen zu chirurgischen Eingriffen, die vermieden hätten werden können, zum anderen wurde bei den ausschließlich sonographisch nachbeobachteten Kindern und Jugendlichen Benignität angenommen, obwohl möglicherweise eine andere Dignität vorgelegen haben mag. Es ist jedoch anzumerken, dass keine expliziten Empfehlungen hinsichtlich des Umgangs mit pädiatrischen Schilddrüsenknoten unter 1 cm vorliegen, wodurch dieser zurückhaltende Einsatz der FNAB erklärt werden kann.

Aufgrund weniger histopathologisch bestätigter Diagnosen konnten während der Ausarbeitung der vorliegenden Studie kaum aussagekräftige Vergleiche zwischen benignen und malignen Knoten gezogen werden. Auch sonographische Prädiktoren und ein adäquates ultraschallgestütztes Nachbeobachtungsmanagement, insbesondere hinsichtlich des Einsatzes bei Knoten mit unter 1 cm Durchmesser, waren nicht zu evaluieren.

Insgesamt ergeben sich die meisten der Limitationen aufgrund der Tatsache, dass bisher kaum Studien vorliegen, die das natürliche Wachstumsverhalten von Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter untersucht haben, und keine Leitlinie existiert, welche die diagnostische Evaluation und das therapeutische Vorgehen bei Vorliegen kleiner pädiatrischer Schilddrüsenknoten von weniger als 1 cm Größe umfasst.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Trotz der Vielzahl an publizierten Studien zu Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter gab es keine aktuellen Daten zu dieser Thematik aus Deutschland. Deshalb lag das Ziel dieser Arbeit darin, die aktuelle Diagnostik von pädiatrischen Schilddrüsenknoten und deren Wachstumsverhalten anhand einer retrospektiven Kohortenstudie aus Berlin detailliert zu dokumentieren.

Die Auswertung der Daten von 154 Schilddrüsenknoten in 111 Kindern und Jugendlichen zeigte, dass der Anteil an zufällig diagnostizierten Schilddrüsenknoten im Sinne eines Inzidentaloms bei häufigem Einsatz der hochauflösenden Schilddrüsenultraschallsonographie sowohl in endokrinologischen Schwerpunktbereichen als auch in der allgemein-pädiatrischen Routinediagnostik bei über 90 % lag, was einer besonderen, bisher nicht untersuchten Studienkohorte entspricht. Diese Knoten zeichneten sich - unabhängig von Alter und Geschlecht - durch ein häufig geringes Volumen mit einem Durchmesser von unter 1 cm aus. Zudem wiesen sie eine geringe Malignitätsrate von nur 5,8 % auf.

Die im Verlauf detailliert analysierten 78 pädiatrischen Schilddrüsenknoten der Follow-up-Kohorte zeigten - drei maligne Knoten inbegriffen - ein sehr heterogenes Wachstumsverhalten mit Phasen der Größenzu- und -abnahme sowie keiner Größenänderung. Dies spricht, insbesondere in Bezug auf die Frage nach der Malignität, dafür, dass einzig das Wachstum eines Knotens kein Kriterium für Malignität zu sein scheint.

Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit eindeutig eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens mit fortschreitendem Alter der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen werden. Diese Zunahme des Schilddrüsenvolumens wurde daher als Anlass genommen, die Größenänderung der pädiatrischen Schilddrüsenknoten relativ zum Volumen der Schilddrüse zu berechnen. Es konnte dargelegt werden, dass nur wenige Knoten „wirklich“ gewachsen waren.

Die Untersuchungen hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Größenentwicklung wurden für das absolute und das relative Wachstum der Knoten gegenüber der Schilddrüsengröße bewertet. Es konnten hierbei keine relevanten Einflussfaktoren identifiziert werden.

Allerdings konnte aus der Analyse einzelner Wachstumsphasen folgendes abgeleitet werden:

1. Eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens ging mit einem Wachstum des Schilddrüsenknotens einher.

Die Annahme, dass die Betrachtung der Größe eines pädiatrischen Schilddrüsenknotens relativ zum Schilddrüsenvolumen in einer vollständigen Evaluation sinnvoll und notwendig erscheint, wurde hierdurch unterstrichen.

2. Bei einem höheren fT4-Serumspiegel lag tendenziell ein geringeres Knotenwachstum vor.

Daraus lässt sich folgern, dass eine Erhöhung des fT4-Serumspiegels durch eine L-Thyroxin-Substitution das Knotenwachstum hemmen könnte.

Die meisten der vorhandenen Studien der letzten Jahre schlossen kleine Inzidentalome der Schilddrüse aus ihrem Studienkollektiv aus, sodass sich aktuelle Empfehlungen einschließlich der ATA-Leitlinie vornehmlich auf Knoten ab 1 cm Durchmesser beziehen. Die in dieser Dissertationsarbeit vorgestellten Daten zeigen jedoch, dass durch den heutzutage häufigen Einsatz der Ultraschalldiagnostik vermehrt kleine Schilddrüsenknoten entdeckt werden, die eine niedrigere Malignitätsrate als größere Knoten haben. Zudem unterstreichen die vorgestellten heterogenen Ergebnisse des Wachstumsverhaltens, dass bei einer zunehmenden Anzahl an sonographisch diagnostizierten kleinen Schilddrüsenknoten weitere Wachstumsanalysen mit Auswertung der Beeinflussbarkeit der Schilddrüsenknoten sinnvoll erscheinen.

Mit dem Ziel der Anpassung internationaler Leitlinien scheint es dringend notwendig, weitere Daten für diese zunehmend auftretenden kleinen pädiatrischen Schilddrüsen-Inzidentalome zu generieren, um eine bessere Evidenz zur Festlegung adäquater diagnostischer und therapeutischer Handlungsanweisungen zu schaffen.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Waguespack SG, Francis G. Initial management and follow-up of differentiated thyroid cancer in children. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 2010 8 1289-1300.
2. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, Dinauer CA, Udelsman R. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocrine reviews*, 2011 32 798-826.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2009 19 1167-1214.
4. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-related cancer*, 2006 13 427-453.
5. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *The Journal of surgical research*, 2009 156 167-172.
6. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *The Journal of pediatrics*, 2014 164 1481-1485.
7. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2002 87 1941-1946.
8. Niedziela M. Thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2014 28 245-277.
9. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2008 22 901-911.
10. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Jr., Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. *Jama*, 1975 233 1069-1072.
11. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, Antonangeli L, Rago T, Frigeri M, Provenzale AM, Montanelli L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013 98 1031-1039.
12. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PloS one*, 2013 8 e83220.
13. Liesenkotter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Gruters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 1997 105 Suppl 4 46-50.
14. Schlesinger MJ, Gargill SL, Saxe IH. Studies in nodular goiter: I. incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region. *Journal of the American Medical Association*, 1938 110 1638-1641.
15. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1955 15 1270-1280.
16. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, Wassner AJ, Smith JR, Marqusee E, Alexander EK, Barletta J, Doubilet PM, Peters HE, Webb S, Modi BP, Paltiel HJ, Kozakewich H, Cibas ES, Moore FD, Jr., Shamberger RC, Larsen PR, Huang SA. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer

- prevalence than in adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013 98 3238-3245.
17. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2005 34 725-744, x.
  18. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. a 35-years experience. *Hormone research*, 1999 52 15-18.
  19. Papendieck P, Gruñeiro-Papendieck L, Venara M, Acha O, Cozzani H, Mateos F, Maglio S, Calcagno ML, Bergada I, Chiesa A. Differentiated Thyroid Cancer in Children: Prevalence and Predictors in a Large Cohort with Thyroid Nodules Followed Prospectively. *The Journal of pediatrics*, 2015 167 199-201.
  20. Buryk MA, Simons JP, Picarsic J, Monaco SE, Ozolek JA, Joyce J, Gurtunca N, Nikiforov YE, Feldman Witchel S. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics? A review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2015 25 392-400.
  21. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Huang SA, Asch E, Wassner AJ, Smith JR, Cherella CE, Frates MC. Thyroid Nodules in Pediatric Patients: Sonographic Characteristics and Likelihood of Cancer. *Radiology*, 2018 288 591-599.
  22. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, Frates MC, Benson CB, Moore FD, Barletta JA, Hollowell M, Smith JR, Alexander EK, Cibas ES, Wassner AJ. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2019 29 1097-1104.
  23. Mussa A, De Andrea M, Motta M, Mormile A, Palestini N, Corrias A. Predictors of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *The Journal of pediatrics*, 2015 167 886-892.e881.
  24. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Furuya F, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Ohtsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N. Thyroid ultrasound findings in a follow-up survey of children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi, and Nagasaki. *Scientific reports*, 2015 5 9046.
  25. Shimura H, Sobue T, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S, Ohto H. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2018 103 861-869.
  26. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, Wassner AJ, Smith JR, Marqusee E, Alexander EK, Barletta J, Muiyide F, Doubilet PM, Peters HE, Webb S, Modi BP, Paltiel HJ, Martins Y, Burmeister K, Kozakewich H, Hollowell M, Cibas ES, Moore FD, Jr., Shamberger RC, Larsen PR, Huang SA. How are childhood thyroid nodules discovered: opportunities for improving early detection. *The Journal of pediatrics*, 2014 164 658-660.
  27. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2015 25 716-759.
  28. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2002 12 683-702.
  29. Fowler CL, Pokorny WJ, Harberg FJ. Thyroid nodules in children: current profile of a changing disease. *Southern medical journal*, 1989 82 1472-1478.
  30. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and outcomes. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 2014 55 710-717.
  31. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Lacerda RX, Calsolari MR. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently

- sporadic papillary carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2012 22 805-808.
32. Gimm O, Sutter T, Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2001 127 156-165.
  33. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2011 21 367-371.
  34. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, Gastaldi R, Einaudi S, Baronio F, Vigone MC, Messina MF, Bal M, Bona G, de Sanctis C. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2008 162 526-531.
  35. Kambalapalli M, Gupta A, Prasad UR, Francis GL. Ultrasound characteristics of the thyroid in children and adolescents with goiter: a single center experience. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2015 25 176-182.
  36. Chen YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FT, Peng CL, Sung FC, Cheng YH, Kao CH. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2013 23 879-884.
  37. Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011 96 580-588.
  38. McHenry CR, Danish R, Murphy T, Marty JJ. Atypical thyroglossal duct cyst: a rare cause for a solitary cold thyroid nodule in childhood. *The American surgeon*, 1993 59 223-228.
  39. Ruchala M, Szczepanek E, Szaflarski W, Moczko J, Czarnywojtek A, Pietz L, Nowicki M, Niedziela M, Zabel M, Köhrle J, Sowinski J. Increased risk of thyroid pathology in patients with thyroid hemiagenesis: results of a large cohort case-control study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2010 162 153-160.
  40. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006 91 4295-4301.
  41. Chiu HK, Sanda S, Fechner PY, Pihoker C. Correlation of TSH with the risk of paediatric thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*, 2012 77 316-322.
  42. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1999 84 561-566.
  43. Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H. [Iodine intake in Germany. Results of iodine monitoring in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007 50 744-749.
  44. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009 27 2356-2362.
  45. Winship T. Carcinoma of the thyroid in childhood. *Pediatrics*, 1956 18 459-466.
  46. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*, 2005 365 2014-2023.
  47. Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, Biko J. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva endocrinologica*, 2008 33 381-395.
  48. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1996 81 9-14.

49. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices. *Journal of pediatric surgery*, 2008 43 826-830.
50. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2011 21 1199-1207.
51. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Tortolano M, Filetti S. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007 92 450-455.
52. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2016 26 1-133.
53. Graves CE, Gosnell JE. Medullary Thyroid Carcinoma in Children. *Seminars in pediatric surgery*, 2020 29 150921.
54. Weller A, Sharif B, Qarib MH, St Leger D, De Silva HS, Lingam RK. British Thyroid Association 2014 classification ultrasound scoring of thyroid nodules in predicting malignancy: Diagnostic performance and inter-observer agreement. *Ultrasound (Leeds, England)*, 2020 28 4-13.
55. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 2011 260 892-899.
56. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 2017 14 587-595.
57. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2016 22 622-639.
58. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, Lim HK, Moon WJ, Na DG, Park JS, Choi YJ, Hahn SY, Jeon SJ, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kwak JY, Lee CY, Lee HJ, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Park SW, Sung JY. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean journal of radiology*, 2016 17 370-395.
59. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*, 2017 6 225-237.
60. Shapira-Zaltsberg G, Miller E, Martinez-Rios C, Bass J, Goldbloom EB, Tang K, Hayawi L, Highmore K. Comparison of the diagnostic performance of the 2017 ACR TI-RADS guideline to the Kwak guideline in children with thyroid nodules. *Pediatric radiology*, 2019 49 862-868.
61. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound

- consensus conference statement. *Ultrasound quarterly*, 2006 22 231-238; discussion 239-240.
62. Gannon AW, Langer JE, Bellah R, Ratcliffe S, Pizza J, Mostoufi-Moab S, Cappola AR, Bauer AJ. Diagnostic Accuracy of Ultrasound With Color Flow Doppler in Children With Thyroid Nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2018 103 1958-1965.
  63. Suh J, Choi HS, Kwon A, Chae HW, Kim HS. Adolescents with thyroid nodules: retrospective analysis of factors predicting malignancy. *European journal of pediatrics*, 2020 179 317-325.
  64. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Wassner AJ, Asch E, Cherella CE, Smith JR, Frates MC. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology*, 2020 294 415-420.
  65. Lim-Dunham JE, Erdem Toslak I, Alsabban K, Aziz A, Martin B, Okur G, Longo KC. Ultrasound risk stratification for malignancy using the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Pediatric radiology*, 2017 47 429-436.
  66. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock ST. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Hormone research in paediatrics*, 2018 90 93-101.
  67. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatric radiology*, 2018 48 74-84.
  68. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Nodule Malignancy Risk Stratification in a Pediatric Population. *AJR American journal of roentgenology*, 2019 212 188-194.
  69. Cantisani V, Lodise P, Grazhdani H, Mancuso E, Maggini E, Di Rocco G, D'Ambrosio F, Calliada F, Redler A, Ricci P, Catalano C. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid pathology. Current status. *European journal of radiology*, 2014 83 420-428.
  70. Cunha GB, Marino LCI, Yamaya A, Kochi C, Monte O, Longui CA, Cury AN, Fleury EFC. Elastography for the evaluation of thyroid nodules in pediatric patients. *Radiologia brasileira*, 2019 52 141-147.
  71. Borysewicz-Sanczyk H, Dzieciol J, Sawicka B, Bossowski A. Practical Application of Elastography in the Diagnosis of Thyroid Nodules in Children and Adolescents. *Hormone research in paediatrics*, 2016 86 39-44.
  72. Hoang JK, Branstetter BFT, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 2013 13 128-139.
  73. Hempel JM, Kloeckner R, Krick S, Pinto Dos Santos D, Schadmand-Fischer S, Boeßert P, Bisdas S, Weber MM, Fottner C, Musholt TJ, Schreckenberger M, Miederer M. Impact of combined FDG-PET/CT and MRI on the detection of local recurrence and nodal metastases in thyroid cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 2016 16 37.
  74. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK. Pediatric thyroid fine-needle aspiration cytology: a meta-analysis. *Journal of pediatric surgery*, 2009 44 2184-2191.
  75. Corrias A, Mussa A, Baronio F, Arrigo T, Salerno M, Segni M, Vigone MC, Gastaldi R, Zirilli G, Tuli G, Beccaria L, Iughetti L, Einaudi S, Weber G, De Luca F, Cassio A. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2010 164 714-719.
  76. Moudgil P, Vellody R, Heider A, Smith EA, Grove JJ, Jarboe MD, Bruch SW, Dillman JR. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of pediatric thyroid nodules. *Pediatric radiology*, 2016 46 365-371.
  77. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2017 27 1341-1346.

78. Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta cytologica*, 2013 57 341-348.
79. Norlén O, Charlton A, Sarkis LM, Henwood T, Shun A, Gill AJ, Delbridge L. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *Journal of pediatric surgery*, 2015 50 1147-1149.
80. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN, Simons JP, Nikiforov YE. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer cytopathology*, 2012 120 342-350.
81. Arora S, Khoury J, Trout AT, Chuang J. Improving Malignancy Prediction in AUS/FLUS Pediatric Thyroid Nodules with the Aid of Ultrasound. *Hormone research in paediatrics*, 2020 93 239-244.
82. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011 96 3390-3397.
83. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, Mehta DK, Gurtunca N, Nikiforov YE, Simons JP. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2013 77 1697-1700.
84. Nikita ME, Jiang W, Cheng SM, Hantash FM, McPhaul MJ, Newbury RO, Phillips SA, Reitz RE, Waldman FM, Newfield RS. Mutational Analysis in Pediatric Thyroid Cancer and Correlations with Age, Ethnicity, and Clinical Presentation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2016 26 227-234.
85. Ballester LY, Sarabia SF, Sayeed H, Patel N, Baalwa J, Athanassaki I, Hernandez JA, Fang E, Quintanilla NM, Roy A, López-Terrada DH. Integrating Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Children with Thyroid Lesions. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 2016 19 94-100.
86. Mostoufi-Moab S, Labourier E, Sullivan L, LiVolsi V, Li Y, Xiao R, Beaudenon-Huibregtse S, Kazahaya K, Adzick NS, Baloch Z, Bauer AJ. Molecular Testing for Oncogenic Gene Alterations in Pediatric Thyroid Lesions. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2018 28 60-67.
87. Cherella CE, Feldman HA, Hollowell M, Richman DM, Cibas ES, Smith JR, Angell TE, Wang Z, Alexander EK, Wassner AJ. Natural History and Outcomes of Cytologically Benign Thyroid Nodules in Children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2018 103 3557-3565.
88. Hodax JK, Bowerman K, Quintos JB. Benign thyroid nodules in pediatric patients: determining best practices for repeat ultrasound evaluations. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 2019.
89. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary? *The American journal of surgical pathology*, 2013 37 282-286.
90. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *Jama*, 2015 313 926-935.
91. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011 96 2786-2795.
92. Corrias A, Mussa A, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, Salerno M, Gastaldi R, Vigone MC, Bal M, Matarazzo P, Weber G, De Luca F. Levothyroxine treatment in pediatric benign thyroid nodules. *Hormone research in paediatrics*, 2011 75 246-251.
93. Subbiah S, Collins BJ, Schneider AB. Factors related to the recurrence of thyroid nodules after surgery for benign radiation-related nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2007 17 41-47.

94. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2005 133 391-396.
95. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 1994 130 350-356.
96. Essenmacher AC, Joyce PH, Jr., Kao SC, Epelman M, Pesce LM, D'Alessandro MP, Sato Y, Johnson CM, Podberesky DJ. Sonographic Evaluation of Pediatric Thyroid Nodules. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 2017 37 1731-1752.
97. Van den Bruel A, Francart J, Dubois C, Adam M, Vlayen J, De Schutter H, Stordeur S, Decallonne B. Regional variation in thyroid cancer incidence in Belgium is associated with variation in thyroid imaging and thyroid disease management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013 98 4063-4071.
98. Yasumura S, Hosoya M, Yamashita S, Kamiya K, Abe M, Akashi M, Kodama K, Ozasa K. Study protocol for the Fukushima Health Management Survey. *Journal of epidemiology*, 2012 22 375-383.
99. Al Nofal A, Gionfriddo MR, Javed A, Haydour Q, Brito JP, Prokop LJ, Pittock ST, Murad MH. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in children: systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 2016 84 423-430.
100. Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray-scale and power doppler US. *Radiology*, 2005 235 604-613.
101. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crino A, Andreo M, Cesaretti G, de Sanctis L, Messina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, de Luca F, Mussa GC, Bona G. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001 86 4644-4648.
102. Lim DJ, Kim JY, Baek KH, Kim MK, Park WC, Lee JM, Kang MI, Cha BY. Natural course of cytologically benign thyroid nodules: observation of ultrasonographic changes. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 2013 28 110-118.
103. Kim SY, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Hong JH, Kwak JY. Follow-up ultrasound may be enough for thyroid nodules from 5 mm to 1 cm in size. *Endocrine*, 2015.
104. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G. Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clinical endocrinology*, 2006 65 767-771.
105. Kim SY, Han KH, Moon HJ, Kwak JY, Chung WY, Kim EK. Thyroid nodules with benign findings at cytologic examination: results of long-term follow-up with US. *Radiology*, 2014 271 272-281.
106. Nakamura H, Hirokawa M, Ota H, Kihara M, Miya A, Miyauchi A. Is an Increase in Thyroid Nodule Volume a Risk Factor for Malignancy? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2015 25 804-811.
107. Suzuki S, Midorikawa S, Fukushima T, Shimura H, Ohira T, Ohtsuru A, Abe M, Shibata Y, Yamashita S, Suzuki S. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: the Fukushima Health Management Survey. *Endocrine journal*, 2015 62 261-268.
108. Mussa A, Salerno MC, Bona G, Wasniewska M, Segni M, Cassio A, Vigone MC, Gastaldi R, Iughetti L, Santanera A, Capalbo D, Matarazzo P, De Luca F, Weber G, Corrias A. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *The Journal of pediatrics*, 2013 163 1465-1470.
109. Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI. Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 2012 22 827-831.

## VII. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anja Kristin Feix, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Schilddrüsenknoten im Kindes- und Jugendalter:  
Aktuelle Diagnostik, Wachstumsverhalten und Malignität**  
(Thyroid nodules in children and adolescents:  
Current diagnostics, growth pattern and malignancy)

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Oberstaufen, den 21. April 2021

\_\_\_\_\_  
Anja Kristin Feix

## **VIII. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **IX. Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Doktorarbeit begleitet, stets unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Heiko Krude. Seinem Ideenreichtum und seiner Kreativität verdanke ich die Entwicklung des interessanten und aktuellen Themas dieser Dissertation, für dessen Überlassung ich ihm herzlich danke.

Danken möchte ich insbesondere auch Herrn Dr. med. Klaus-Peter Liesenkötter, der als Leiter einer pädiatrisch-endokrinologischen Schwerpunktpraxis in Berlin maßgeblich zur Erweiterung des Datensatzes beigetragen hat.

Allen Mitarbeitern des sozialpädiatrischen Zentrums der Charité, die mich während der Datenerhebung unterstützt haben, gebührt ebenfalls ein großes Dankeschön. Ausdrücklich erwähnen möchte ich Herrn Dr. med. Dirk Schnabel und Herrn Dr. med. Erwin Lankes, die mich mit wertvollen Anregungen aus ihrem täglichen klinischen Alltag im Umgang mit pädiatrischen Schilddrüsenknoten unterstützt haben. Im Besonderen danke ich auch Herrn Dr. med. Walter Stäblein, der mich an seinen langjährigen sonographischen Erfahrungen teilhaben ließ. Er war nicht nur maßgeblich an der Zusammenstellung des Patientenkollektivs beteiligt, sondern lehrte mich den praktischen Umgang mit der Schilddrüsenultraschalluntersuchung, was eine willkommene Abwechslung zur wissenschaftlichen Tätigkeit darstellte.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen Freunden für geduldiges Zuhören und aufmunternde Worte, die bei Rückschlägen immer wieder von großer Bedeutung waren. Insbesondere danke ich meiner guten Freundin Sophie, die mich mit wertvollen Hinweisen vor allem im Rahmen der statistischen Auswertung unterstützt hat.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung die Realisation dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ihnen, meiner Schwester Kajen und meinem Partner Tobias danke ich für jegliche emotionale Unterstützung und ihren Rückhalt, die Korrekturen, Hinweise und wertvollen Überlegungen sowie die konstanten Ermutigungen, die einen wesentlichen Teil zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Herzlichen Dank!