

Aus der Klinik für Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin  
Berlin

DISSERTATION

**„Die Bosniak-Klassifizierung von Nierenzysten im kontrastmittelunterstützten  
Ultraschall (CEUS) vergleichend zur Computertomographie und  
Magnetresonanztomographie“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Herbert Lerchbaumer

aus

Klagenfurt

Datum der Promotion: 07.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Tabellenverzeichnis .....	IV
Glossar .....	V
Zusammenfassung .....	VI
Abstract.....	VIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Nierenzysten.....	1
1.1.1 Simple Nierenzysten.....	1
1.1.2 Komplizierte Nierenzysten .....	2
1.1.2.1 Differentialdiagnosen von komplizierten Nierenzysten.....	3
1.2 Die Bosniak-Klassifikation zur Einteilung von Nierenzysten .....	4
1.2.1 Die Entstehung .....	4
1.2.2 Die Weiterentwicklung der Bosniak-Klassifikation.....	6
1.3 Therapie von Nierenzysten.....	8
1.3.1 Operative Verfahren .....	8
1.3.2 Minimal-invasive Behandlungsmethoden simpler Nierenzysten .....	9
1.3.3 Alternative Behandlungsmethoden komplizierter Nierenzysten.....	10
1.3.3.1 Thermische Ablationsverfahren .....	10
1.3.3.2 High dose radiation Brachytherapie (HDRBT).....	11
1.3.3.3 Weitere minimal-invasive Eingriffe.....	12
1.4 Bildgebende Diagnostik von Nierenläsionen .....	12
1.4.1 Konventionelle B-Bild Sonographie .....	12
1.4.2 Kontrastmittelunterstützter Ultraschall (CEUS).....	14
1.4.2.1 Kontrastmittel in der Sonographie .....	15
1.4.2.2 Anwendungsgebiete von CEUS .....	16
1.4.2.3 CEUS in der Diagnostik von Nierenläsionen.....	17
1.4.3 Computertomographie .....	18
1.4.3.1 Renale Läsionen in der CT.....	18
1.4.3.2 Kontrastmittelprotokoll .....	19
1.4.4 Magnetresonanztomographie.....	20
1.4.4.1 MRT Protokoll zur Abklärung von Nierenzysten .....	21
1.4.5 Bosniak-Klassifikation: CT vs. MRT .....	22

1.4.6	Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten: Vergleich CEUS zu CT .....	23
1.4.7	Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten: Vergleich CEUS zu MRT.....	24
1.4.8	CEUS in der Detektion von malignen Nierenläsionen .....	24
2	Zielsetzung .....	26
3	Material und Methoden .....	27
3.1	Patientenkollektiv .....	27
3.1.1	Technik und Durchführung des Kontrastmittelultraschalls.....	27
3.1.1.1	Patientenvorbereitung.....	27
3.1.1.2	Durchführung .....	28
3.1.1.3	Kontrastmittel.....	28
3.1.1.4	CEUS- Untersuchungsprotokoll.....	29
3.1.1.5	Verwendete Geräte und Follow-up .....	29
3.1.2	Datensuche.....	30
3.1.3	Datenaufbereitung .....	30
3.1.4	Ethikantrag.....	31
3.1.5	Multizentrische Datenauswertung .....	31
3.2	Statistische Auswertung .....	31
4	Ergebnisse .....	33
4.1	Epidemiologische Ergebnisse .....	33
4.2	Vergleich von CEUS zu CT .....	36
4.3	Vergleich von CEUS zu MRT .....	38
4.4	Bosniak-Klasse I: Vergleich von CEUS zu CT und MRT .....	40
4.5	Bosniak-Klasse II: Vergleich von CEUS zu CT und MRT .....	41
4.6	Bosniak- Klasse IIF: Vergleich von CEUS zu CT und MRT .....	42
4.7	Bosniak- Klasse III: Vergleich von CEUS zu CT und MRT .....	43
4.8	Bosniak- Klasse IV: Vergleich von CEUS zu CT und MRT .....	44
4.9	Follow-Up von Nierenzysten mittels CEUS .....	45
4.10	Intervention und Malignität.....	46
5	Diskussion .....	48
6	Schlussfolgerung .....	65
7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Eidesstattliche Versicherung .....	75
9	Lebenslauf .....	76

## **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: MAKROSKOPISCHE DARSTELLUNG BENIGNER UND MALIGNER ZYSTISCHER NIERENRAUMFORDERUNGEN .....	3
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER BOSNIAK-KLASSIFIKATION VON NIERENZYSTEN .....	6
ABBILDUNG 3: NIERENZELLKARZINOM IN DER COMPUTERTOMOGRAPHIE .....	9
ABBILDUNG 4: BESTRAHLUNGSPLANUNG EINES NIERENZELLKARZINOMS .....	12
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES MIKROBLÄSCHENS .....	15
ABBILDUNG 6: DARSTELLUNG EINER CEUS-UNTERSUCHUNG.....	18
ABBILDUNG 7: MERKMALE VON NIERENZYSTEN IN DER CT. ....	19
ABBILDUNG 8: BEISPIELE VON NIERENZYSTEN IN T2-GEWICHTETER SEQUENZ.....	21
ABBILDUNG 9: VERTEILUNG DER NIERENZYSTEN AUF DIE BOSNIAK-KLASSEN IN DER INITIALEN CEUS UNTERSUCHUNG .....	34
ABBILDUNG 10: VERTEILUNG DER NIERENZYSTEN NACH GESCHLECHT.....	35
ABBILDUNG 11: VERTEILUNG DER NIERENZYSTEN NACH MEDIANEN ALTER .....	36
ABBILDUNG 12: STREUDIAGRAMM ZWISCHEN CEUS UND CT .....	37
ABBILDUNG 13: STREUDIAGRAMM ZWISCHEN CEUS UND MRT.....	39
ABBILDUNG 14: VERTEILUNG DER DURCHGEFÜHRTEN INTERVENTIONEN .....	46
ABBILDUNG 15: INTERVENTIONEN VERTEILT NACH DER BOSNIAK-KLASSIFIKATION IN DER INITIALEN CEUS UNTERSUCHUNG.. .....	47
ABBILDUNG 16: BEISPIEL EINER NIERENZYSTEN IN CEUS UND CT .....	49
ABBILDUNG 17: VERTEILUNG ALLER NIERENZYSTEN AUS CEUS UND CT.....	50
ABBILDUNG 18: BEISPIEL EINES INTRAZYSTISCHEN NZK IN CEUS UND CT.....	51
ABBILDUNG 19: VERTEILUNG ALLER NIERENZYSTEN AUS CEUS UND MRT .....	53
ABBILDUNG 20: VERGLEICH ZWISCHEN CEUS UND MRT ANHAND EINES FALLBEISPIELES. 54	
ABBILDUNG 21: BILDFUSION VON CEUS UND NATIVER COMPUTERTOMOGRAPHIE .....	62
ABBILDUNG 22: POSTINTERVENTIONELLE KONTROLLE MITTELS CEUS NACH IRE .....	63

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER INITIALEN BOSNIAK-KLASSIFIKATION.....	5
TABELLE 2: ÜBERSICHT DER ADAPTIERTEN BOSNIAK-KLASSIFIKATION.....	7
TABELLE 3: BILDMORPHOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA VON NIERENZYSTEN. ....	24
TABELLE 4: EIN-/AUSSCHLUSSKRITERIEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	27
TABELLE 5: DESKRIPTIVE ANALYSE DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION.....	33
TABELLE 6: VERTEILUNG DER BOSNIAK KLASSEN AUS DER INITIALEN CEUS UNTERSUCHUNG .....	34
TABELLE 7: ALTERSVERTEILUNG DER NIERENZYSTEN IN CEUS .....	35
TABELLE 8: VERTEILUNG DER NIERENZYSTEN AUS ALLEN CT-UNTERSUCHUNGEN.....	36
TABELLE 9: KREUZTABELLE ALS VERGLEICH ZWISCHEN CEUS UND CT.....	37
TABELLE 10: VERTEILUNG DER NIERENZYSTEN AUS ALLEN MRT- UNTERSUCHUNGEN. ....	38
TABELLE 11: KREUZTABELLE ALS VERGLEICH ZWISCHEN CEUS UND MRT .....	39
TABELLE 12: KREUZTABELLE ZWISCHEN INITIALER CEUS UND FOLLOW-UP .....	45
TABELLE 13: INTRA-KLASSEN-KORRELATION VON CEUS ZU CT UND MRT.....	48
TABELLE 14: VOR- UND NACHTEILE ALLER MODALITÄTEN. ....	52
TABELLE 15: ÜBERSICHT ÜBER DIE INZIDENZRATE VON MALIGNOMEN .....	55
TABELLE 16: ANPASSUNG DER BOSNIAK-KLASSIFIKATION NACH BARR ET AL .....	59

## Glossar

CE	“Communauté Européenne”, der französische Begriff für „Europäische Gemeinschaft“ (in CE-Zertifiziert)
CEUS	contrast-enhanced ultrasound
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DICOM	Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin (engl. Digital Imaging and Communications in Medicine)
FKDS	Farbkodierte Doppler-Sonographie
Gd	Gadolinium
Gd-DOTA	Gadotersäure
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDRBT	High-dose radiation brachytherapy (Hochdosis Brachytherapie)
ICC	Intra-Klassen-Korrelation (engl. intra-class-correlation)
IQA	Interquartilsabstand
IRE	Irreversible Elektroporation
KI	Konfidenzintervall
KM-US	Kontrastmittelultraschall
MHz	Megahertz
MI	Mechanischer Index
MRE	MR-Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NZK	Nierenzellkarzinom
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RFA	Radiofrequenzablation
RIS	Radiologieinformationssystem
ROI	Region of interest (Untersuchungsbereich, Messbereich)
SI	Signalintensität
TSE	Turbo-Spin-Echo Sequenz
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination

## **Zusammenfassung**

Hintergrund: Seit der Einführung 1986 wurde die Bosniak-Klassifikation zur morphologischen Beurteilung und Therapieplanung von zystischen Nierenläsionen verwendet. In den letzten Jahren gewann der Kontrastmittelultraschall (CEUS) im diagnostischen Algorithmus komplexer Nierenzysten zunehmend an Bedeutung. Insgesamt vergleichbar zum Goldstandard, der Computertomographie (CT), scheint CEUS jedoch Nierenzysten teilweise höher einzustufen. In dieser Studie soll die Vergleichbarkeit der Bosniak-Klassifikation von CEUS zu den schnittbildgebenden Verfahren CT und MRT untersucht werden.

Methoden: In einem multizentrischen, retrospektiven Design wurde die Bosniak-Klassifikationen der CEUS-Untersuchungen von zystischen Nierenläsionen mit im kurzfristigen Zeitintervall durchgeführten Verlaufskontrollen (kontrastmittelgestützter CT oder MRT) und, sofern vorhanden, mit den histopathologischen Befunden verglichen. Native Verlaufskontrollen wurden ausgeschlossen. Bei fehlender Schnittbildgebung wurde das CEUS Follow-UP nach 6 Monaten als Vergleich herangezogen. Alle CEUS-Untersuchungen wurden von erfahrenen Radiologen auf dem Gebiet der Kontrastmittelsonographie durchgeführt (mehr als 10 Jahre Erfahrung in CEUS).

Ergebnisse: Insgesamt konnten 270 zystische Nierenläsionen eingeschlossen werden (medianes Alter 66 Jahre [IQA: 57-73], 63% männlich). Aus 83 mit der CT verglichenen Untersuchungen wurden 23 Nierenzysten (28%) unterschiedlich bewertet, in 19 Fällen (23%) folgte eine Einstufung in eine niedrigere Bosniak-Klasse. Insgesamt erreichen CEUS und die CT eine exzellente Vergleichbarkeit (ICC: 0,824,  $p < 0.001$ ). Aus 86 Vergleichsuntersuchungen mit der MRT wurden insgesamt 38 zystische Nierenläsionen unterschiedlich bewertet (44%), sowohl in höhere als auch niedrigere Bosniak-Klassen (ICC: 0,651,  $p < 0,001$ ). Unterschiede fanden sich insbesondere in den Gruppen Bosniak IIF (n=16/31) und Bosniak III (n=16/28). In 97 CEUS Follow-Up Untersuchungen gab es keine Änderung in den Gruppen I und III, 12 Läsionen aus den Gruppen Bosniak II und IIF wurden unterschiedlich bewertet (7 Läsionen aus der Bosniak-Klasse IIF zu Bosniak II, 5 Läsionen aus der Bosniak-Klasse II zu Bosniak IIF).

Schlussfolgerung: Die Bosniak-Klassifikation von CEUS zeigt eine bessere Vergleichbarkeit mit der CT (Goldstandard) als mit der MRT. Die häufigsten Unterscheidungen kommen in den Klassen der komplexen Nierenzysten Bosniak IIF und III

vor. Durch die hochsensitive und dynamischen Kontrastmitteldarstellung von CEUS in der Evaluation zystischer Nierenläsionen kann diese zu einem Upgrade in der Bosniak-Klassifikation führen, weshalb eine s Anpassung der Bosniak-Klassifikation in Erwägung gezogen werden sollte.



## **Abstract**

**Background:** Since the introduction in 1986 the Bosniak classification is the primary tool for morphologic evaluation and treatment planning of cystic renal lesions. Over the last decade the use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnostic algorithm of complex renal cysts was rapidly increasing. Bosniak classification in CEUS is comparable to gold standard computed tomography (CT) but seems to upgrade cystic lesions in a small number of cases. This study investigates whether the Bosniak classification of renal cysts in CEUS examinations is comparable to gold standard CT or magnetic resonance imaging (MRI).

**Methods:** The Bosniak classification of retrospectively evaluated CEUS examinations was compared to contrast-enhanced follow up imaging CT or MRI. For detection of malignancy the results were compared to histopathological report, if available. In case of missing CT and MRI initial CEUS examinations were compared to CEUS follow up after six months. All CEUS examinations were performed by experts in the field of ultrasound with more than 10 years of experience in the application of CEUS (EFSUMB level 3).

**Results:** Overall 270 cystic renal lesions were included into the analysis (median age 66 years [IQR, 57-73], 63% male patients). Using Bosniak-classification 23/83 renal cysts (28%) were rated different compared to CT with a downgrade of 19 cystic lesions (23%) and an intra-class-correlation coefficient of 0.824 ( $p < 0.001$ ). 38/86 cystic lesions (44 %) were up- and downgraded by CEUS compared to MRI especially in classes Bosniak IIF ( $n=16/31$ ) und Bosniak III ( $n=16/28$ ) with an intra-class-correlation coefficient of 0.651 ( $p < 0,001$ ). In 97 CEUS follow-Up examinations no change was detected in Bosniak classes I and III, while a different rating was described in 12 lesions (7 Bosniak IIF downgraded to Bosniak II and 5 Bosniak II lesions upgraded in Bosniak IIF).

**Conclusion:** CEUS-Bosniak classification showed excellent correlation to CT and only moderate correlation to MRI, especially in intermediate complex renal cysts (Bosniak IIF and III). Due to the sensitive detection of microbubbles, CEUS can even visualize finest septal and small nodular wall enhancement which may result in an upgrade of cystic lesions into a higher Bosniak class compared to CT.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Nierenzysten**

Eine Zyste ist ein mit Epithel ausgekleideter Hohlraum im Gewebe eines Organs. Fehlt die Epithelschicht, spricht man von einer Pseudozyste. Liegt der Zyste ein Abflusshindernis zugrunde, gilt die Bezeichnung Retentionszyste. Erworbene (einfache, sog. solitäre) Nierenzysten sind singulär oder multipel vorkommende Zysten, ausgekleidet mit einfachem Epithel und gefüllt mit gelblich klarer Flüssigkeit. Sekundäre Zystenbildungen der Niere treten in wechselndem Ausmaß u.a. im Endstadium von Schrumpfnieren unter Hämodialyse oder nach Nierentransplantation auf. Bei den kongenitalen Zystennieren (sog. polyzystische Nierenerkrankung) handelt es sich um eine familiär auftretende, polyzystische Erkrankung mit Unterscheidung zwischen Zystennieren des Erwachsenen und des Neugeborenen. Die polyzystische Erkrankung des Neugeborenen (autosomal-rezessive Form) mit symmetrisch bis auf das Zehnfache vergrößerten Nieren ist in der Regel manifest und kann oft pränatal diagnostiziert werden. Die autosomal-dominante Form bei Erwachsenen zeigt ebenfalls deutlich vergrößerte Nieren, durchsetzt von multiplen, bis zu mehreren Zentimeter messenden Zysten. Durch fortschreitende Druckatrophie der Zysten und rezidivierender Pyelonephritiden kommt es meist zum chronischen Nierenversagen. (1)

### **1.1.1 Simple Nierenzysten**

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung von Nierenzysten zählen das Alter, männliches Geschlecht, Niereninsuffizienz und Bluthochdruck, der die Ursache für eine Verschlechterung der Nierenfunktion sein kann, welche wiederum zu der Entwicklung von Nierenzysten führen kann. (2) Darüber hinaus werden auch das Vorhandensein von Nierensteinen, erhöhtes Serum-Kreatinin und Rauchen als Risikofaktoren für simple Nierenzysten beschrieben. (3) Ansteigendes Alter gilt als einer der wichtigsten Indikatoren für das Vorhandensein von simplen Nierenzysten. (4–6) Die Prävalenz von Nierenzysten ohne Verdacht reicht von 5 bis 41 %, die häufigste Lokalisation war der kraniale Nierenpol. (4–8) In post mortem Studien bei Patienten mit einem Alter über 50 Jahre wurden in bis zu 50 % der Personen eine simple Nierenzyste zu detektiert. (9) Eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) durch das Vorhandensein von simplen Nierenzysten wurde bei Ozdemir et al. nicht beobachtet. (10) Bei Patienten mit einer solitären Niere wird das Vorhandensein einer simplen Nierenzyste jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer folgenden Nierenfunktionsstörung beziehungsweise eines Nierenversagens assoziiert.

(11) In der Sonographie treffen nach Weber TA folgende Parameter auf eine simple Nierenzyste zu: 1) echofreies Lumen, 2) dorsale Schallverstärkung, 3) rundliche/ovale Zystenform, 4) dünne, scharf abgrenzbare Zystenwand. (12) Auch wenn simple oder unkomplizierte Nierenzysten lange Zeit ohne Symptomatik unverändert bleiben können, sind durchaus Fälle von infizierten unkomplizierten Nierenzysten beschrieben. Unter anderem bedingt durch retrograd aufsteigende Infektionen, welche mittels Kombinationstherapie (Antibiotikatherapie und perkutane Nierenzystensklerosierung) oder laparoskopischer Nierenzysten-Marsupialisation (laparoskopische Freilegung der Niere und Abtragung des Nierenzystendaches) behandelt werden können. (13, 14) Komplikationen bis hin zum akuten Nierenversagen können simple Nierenzysten auch aufgrund ihrer Lage hervorrufen, unter anderem beschrieben bei parapelvinalen Zysten. (15) Ein Nierentumor kann sich auch in der Wand einer simplen Nierenzyste entwickeln, im Falle von Silverman et al. als klarzelliges Adenom beschrieben. (16) Bei pädiatrischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und zufällig diagnostizierter simpler Nierenzyste bedarf es keines Follow-ups. (17)

### **1.1.2 Komplizierte Nierenzysten**

Nicht jede zystische Läsion lässt sich als simple Zyste beschreiben. Komplizierte Zysten sind potentiell maligne und erfordern in manchen Fällen eine rasche Therapie oder zumindest engmaschige Verlaufskontrollen im Falle minimal komplizierter Nierenzysten. (18,19) Bildmorphologisch erscheinen sie im Ultraschall oder den Schnittbildverfahren CT und Magnetresonanztomographie (MRT) zumeist unregelmäßig bewandet mit fokalen Verkalkungen oder intraluminaler Bildung von Septen. Anteile von solidem und kontrastmittelaufnehmendem Weichteilgewebe können auftreten (vergleiche auch **Abbildung 1**). Mit erhöhtem Alter steigt das Risiko, diese Form der Nierenzysten zu entwickeln. Bei höhergradig komplizierten Nierenzysten ist ein zeitnahe medizinischer Eingriff erforderlich, um aufgrund der potentiellen Malignität die Entwicklung eines

Nierenzellkarzinoms zu verhindern. Die Therapieoptionen von komplizierten Nierenzysten werden im Kapitel 2.3 genau erläutert.



Abbildung 1: Makroskopische Darstellung von benignen und malignen zystischen Nierenraumforderungen: a) simple Nierenzyste mit seröser Flüssigkeit, b) komplexe, mehrfach septierte Nierenzyste am Oberpol der Niere mit partiell verdicktem Zysteninhalt, c) Zystisches Nierenzellkarzinom. Bilder aus ©PathoPic. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Kathrin Glatz.

#### 1.1.2.1 Differentialdiagnosen von komplizierten Nierenzysten

Das Nierenzellkarzinom stellt die wichtigste Differentialdiagnose von soliden oder zystischen Nierenläsionen dar. Mit einer Häufigkeit 3 Prozent aller malignen Neoplasien ist das Nierenzellkarzinom einer der häufigsten malignen Tumoren im Urogenitaltrakt. (18) Durch die ansteigende Zahl an durchgeführten bildgebenden Untersuchungen des Abdomens in den letzten Jahrzehnten stieg zudem die Anzahl an Nierentumoren als Zufallsbefund, welche sich klinisch noch nicht bemerkbar gemacht hatten. (19) Zur Differenzierung und Diagnosestellung ist der Nachweis von soliden Anteilen hilfreich. Zu den weiteren Differentialdiagnosen gehören benigne Nierentumore wie das Onkozytom, ein epithelialer Tumor, oder das Zystadenom, welches sich in Form multipler septierter Zysten umgeben von einer fibrösen Kapsel darstellt. Weitere alternative Diagnosen sind neben entzündlichen Geschehen (Abszess) auch hämorrhagische Zysten, polyzystische Nierenerkrankung oder Kelchdivertikel. Parapelvine Zysten können mit einer Ausstülpung des Nierenbeckenkelchsystems verwechselt werden, hierbei hilft die Verwendung von Kontrastmittel weiter. Seltene Nierenraumforderungen sind Tumore des Gefäßsystems (Hämangiom, Angiomyolipom) oder des Nervensystems (Neuroblastom).

## 1.2 Die Bosniak-Klassifikation zur Einteilung von Nierenzysten

### 1.2.1 Die Entstehung

Durch die vermehrte Anwendung von Ultraschall und CT sowie die Kombination beider diagnostischer Verfahren zur Evaluation von Nierenraumforderungen beschrieb Bosniak MA im Jahre 1986 das erste Mal eine Einteilung von simplen und komplexen Nierenzysten in der CT. (20) Bis dato waren insbesondere die Nephrotomographie, renale Angiographie oder Nierenzystenbiopsie das Mittel der Wahl zur Differenzierung von Nierenraumforderungen. (21, 22) Sofern eine suspekte Läsion in urographischen Untersuchung entdeckt wurde, sollte in erster Linie eine Sonographie als nicht-invasive und kosteneffiziente Untersuchungsmethode ohne Strahlenbelastung erfolgen. Wird die Läsion hier als eindeutige simple Nierenzyste gewertet, sind keine Verlaufskontrollen erforderlich. Wenn jedoch bildmorphologisch Hinweise auf eine komplizierte Nierenzyste oder ein Malignom bestehen, dann sollte eine weiterführende Diagnostik mit Hilfe der CT-Bildgebung erfolgen. (23) Da der Ultraschall eine untersucherabhängige Modalität darstellt, wird die Umsetzung und Interpretation durchaus von der Erfahrung und den Bemühungen der Untersuchenden beeinflusst, wodurch potentielle *pitfalls* auftreten können. Unter anderem könnte eine Bulkbildung von Nierenzysten ein kleines Karzinom überdecken oder eine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems als peripelvine Zyste gedeutet werden.

In der ersten Beschreibung der Bosniak-Klassifikation wurden vier Kategorien von Nierenzysten genannt. (20) Das erste Stadium umfasst eindeutig simple Nierenzysten (Kategorie I), also benigne Läsionen, welche sicher mittels CT und Ultraschall diagnostiziert werden können. Sie beinhalten keine bildmorphologischen Merkmale von malignitätssuspekten Läsionen und die Dichtewerte des Zysteninhaltes variieren von 0-20 Hounsfieldeinheiten (engl. hounsfield units, HU). Die zweite Gruppe wurde als minimal komplizierte Zysten beschrieben. Diese Läsionen beinhalten schmale Septen, minimale Wandverdickung, kleinste Verkalkungen oder Zysten mit dichtem Inhalt. Auch infizierte Zysten werden hier eingestuft. In dieser vorwiegend als benigne eingestuften Gruppe (Kategorie II) sollte ein operatives Verfahren vermieden werden, weshalb die Abgrenzung zu Läsionen der dritten Kategorie essentiell ist. Die dritte Gruppe umfasst Zysten, welche sich zunehmend komplexer darstellen und bildmorphologisch einzelne Hinweise auf Malignität aufzeigen. Diese umfassen irregulär verdickte Septen und Wände, welche auch Kontrastmittel aufnehmen. Die Kombination dieser Kriterien wurde sowohl bei benignen als auch malignen Raumforderungen beobachtet (Kategorie III). Diese Kategorie umfasst

sowohl potentiell benigne Läsionen (unter anderem hämorrhagische Zysten, chronisch infizierte Zysten, multilokuläre Zysten, vernarbte Zysten nach Trauma) als auch maligne Raumforderungen wie das zystische Nierenzellkarzinom (NZK) mit unterschiedlichen histologischen Subtypen (z.B. zystisch papilläres NZK, multilokulär zystisches NZK, zystisch nekrotisches NZK). Alle Fälle aus Kategorie III sollten operativ entfernt und untersucht werden, sofern es keine Kontraindikationen für eine Operation gibt. Da die initiale Einteilung dieser Läsionen im Rahmen der radiologischen Bildgebung getroffen wird und somit auch entscheidend für das weitere interdisziplinäre Vorgehen ist, zeigt dies die Notwendigkeit für den Radiologen/die Radiologin, eine mögliche (histologische) Einteilung der Läsionen vorherzusagen. Die letzte Gruppe umfasst die eindeutig malignen Raumforderungen mit großen zystischen Komponenten (Kategorie IV). Diese Läsionen stellen sich durch solide und stark vaskularisierte (und somit kontrastmittelaufnehmende) Weichteilvermehrung mit mehrfacher Septierung dar. Therapie der Wahl umfasst die Entfernung der Läsionen durch Nephrektomie oder partieller Nephrektomie. Eine tabellarische Übersicht der initialen Bosniak-Klassifikation von 1986 ist in Tabelle 1 dargestellt.

<b>Bosniak</b>	<b>Dignität</b>	<b>Merkmale</b>	<b>Therapie</b>
I	Gutartige/benigne Zyste	Bildmorphologisch kein Anhalt für Malignität	Keine
II	Benigne, minimal komplizierte Zysten	Minimale Verkalkung Wandunregelmäßigkeiten Wandverdickung	Verlaufskontrollen
III	Potentiell maligne Zysten	Kontrastmittelaufnahme Mehrfache Septierungen	Operativ, interdisziplinäre Entscheidung
IV	Malignom/Karzinom	Kontrastmittelaufnehmende Weichteilvermehrung Mehrfache Septierungen	Operativ

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der initial veröffentlichten Einteilung von Nierenzysten im Jahre 1986 von Morton A. Bosniak unter dem Titel: „The Current Radiological Approach to Renal Cysts“. (20)

Zur Zeit der Erstpublikation wurden Nierenraumforderungen meist in sicher benigne, sicher maligne oder als Zwischentypen (*intermediate*) eingeteilt. (20) Die Einführung einer Klassifikation von Nierenzysten anhand eindeutig festgeschriebener bildmorphologischer Kriterien basierend auf der Erfahrung einer engen, interdisziplinären Zusammenarbeit war ein erster Schritt in Richtung einer Differenzierung von operablen und nicht operablen Raumforderungen. (20)

## 1.2.2 Die Weiterentwicklung der Bosniak-Klassifikation

In den folgenden Jahren wurde diese neue Klassifikation mehrmals Ziel von Studien, um ihre Sinnhaftigkeit und klinische Relevanz zu überprüfen. Mehrmals konnte die Einteilung nach Bosniak durch Studien validiert und im klinischen Alltag als nützlich dargestellt werden. (24–27) Insbesondere die Differenzierung zwischen Läsionen der Gruppe II und III stellte jedoch weiterhin ein Hauptproblem dar, da es auf das weitere diagnostische Vorgehen einen erheblichen Einfluss nimmt. Läsionen der Kategorie II werden hauptsächlich als benigne eingestuft und konservativ versorgt beziehungsweise mittels Bildgebung im Verlauf kontrolliert. Bei Läsionen der Gruppe III wird jedoch von den meisten Autoren aufgrund der potentiellen Malignität eine operative Versorgung empfohlen. (28) Wilson et. Al (1996) beschreibt ebenfalls Limitierungen der Einteilung, da sich in einer durchgeführten Studie der Großteil aller Läsionen aus Gruppe II (eine aus fünf benigne) und III (null aus vier benigne) als Malignom herausgestellt haben. (29) Die diagnostische Aussagekraft im Sinne von Sensitivität und Spezifität der CT-Bildgebung von Nierenläsionen (beobachtet mittels Interobserver-Variabilität) ist jedoch sehr vom Untersuchenden abhängig. Insbesondere die Beurteilung von komplizierten Zysten der Gruppe II und die Abgrenzung zu Gruppe III Zysten sowie die konsekutiv folgende Therapieentscheidung präsentierte sich als Herausforderung. (30–32) Zu diskutieren ist, ob man vor einer invasiven Operation bei Gruppe III Läsionen eine (z.B. CT-gezielte) Punktion und Probenentnahme durchführen sollte, um die Dignität zu beurteilen. Harisinghani et al. beschrieben in ihrer Studie, dass sich 39,9 % ihrer Zysten aus Gruppe III histopathologisch als benigne herausgestellt haben und demnach eine unnötige Operation vermieden werden konnte (Unter den benignen Läsionen waren unter anderem mehrere hämorrhagische und infizierte Nierenzysten). (33)

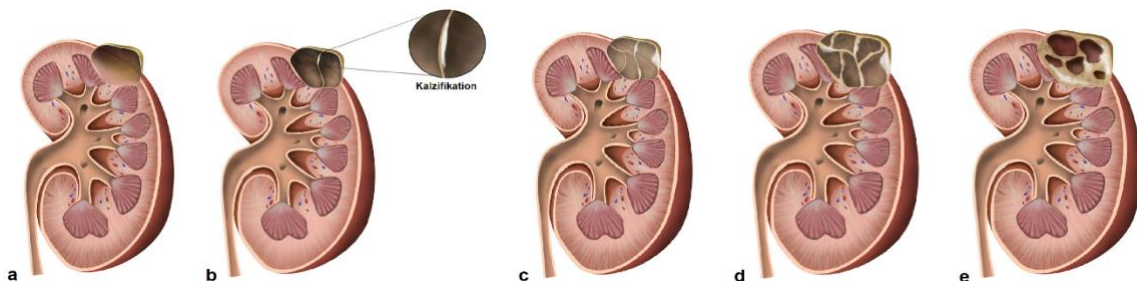


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten. a) Bosniak I: Simple Nierenzyste, b) Bosniak II: Darstellung und Vergrößerung eines Septums mit Kalzifikationen, c) Bosniak IIF: Zyste mit Darstellung mehrfacher Septierungen sowie Dichteanhebung der intraluminalen Flüssigkeit, d) Bosniak III: Mehrfache Septierungen mit teils fokal nodulärer Verdickung, e) Bosniak IV: Komplexe, malignomsuspekte zystische Nierenläsionen mit soliden Weichteilanteilen, mehrfacher Septierungen und irregulärer Bewandung (Kontrastmittelaufnahme nicht dargestellt). Bilder aus Rübenthaler et al. (34)

Nach jahrelanger Anwendung und steigender Erfahrung im Umgang mit der Bosniak-Klassifikation (sowohl in der klinischen Routine als auch in der wissenschaftlichen Aufarbeitung) hat sich gezeigt, dass viele als Gruppe III klassifizierte Nierenläsionen im histopathologischen Befund nach Operation als benigne eingestuft wurden. Als Folge daraus entwickelte sich in den 90er Jahren das Konzept der IIF Kategorie (F für „follow up“, vergleiche **Abbildung 2**). (30, 33, 34) Läsionen der Gruppe IIF wurden vormals in die Gruppe III eingestuft und umfassen jene komplizierten Zysten, welche sich weder in Gruppe II noch in die etwas komplizierteren Nierenzysten der Gruppe III eingliedern lassen (vergleiche dazu **Tabelle 2**). Dennoch sollten diese Läsionen mittels bildgebender Verfahren verlaufskontrolliert werden, um ihre Benignität im Sinne eines stabilen Krankheitsbildes über einen kontrollierten Zeitraum zu bestätigen. (37) Die Einführung der zusätzlichen Kategorie erhöhte die Genauigkeit in der Detektion von Malignomen und konnte unnötig durchgeführte Operationen von letztendlich histopathologisch benignen Nierenläsionen verhindern. (32, 36)

<b>Bosniak</b>	<b>Malignomrisiko</b>	<b>Merkmale</b>	<b>Therapie</b>
I	1 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homogener, wasserähnlicher Zysteninhalt</li> <li>• Dorsale Schallverstärkung im Ultraschall</li> <li>• Hypodense Dichte im CT (0-20 HU)</li> <li>• Rundlich/ oval Konfiguration</li> <li>• Keine Kalzifikationen, Wandverdickung oder KM-Enhancement</li> </ul>	Kein Follow-up
II	< 3 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Hauchdünne“ Septierung (&lt; 1 mm)</li> <li>• Kleinste Kalzifikationen in Septum oder Wand</li> <li>• &lt; 3 Zentimeter im Durchmesser</li> <li>• Hyperdenser Inhalt (&gt; 20 HE)</li> </ul>	Kein Follow-up
IIF	5 – 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfach dünne Septen</li> <li>• Verdickte Septen/Wandverdickungen</li> <li>• Fokale Kalzifikationen</li> <li>• Intrarenale Lage, &gt; 3 Zentimeter</li> <li>• <b>Kein KM-Enhancement</b></li> </ul>	Follow-up (Kombination US/MRT)
III	40 – 60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichmäßige/noduläre Wandverdickungen</li> <li>• Dicke, unregelmäßige Kalzifikationen</li> <li>• Dicke, mehrfache Septierungen</li> <li>• <b>KM-Enhancement</b></li> </ul>	Operative Entfernung
IV	> 80 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raumfordernde zystische oder nekrotische Komponenten</li> <li>• Unregelmäßige Begrenzung</li> <li>• Prominente Noduli</li> <li>• Solide, KM-aufnehmende Anteile</li> <li>• Unabhängige, mehrfache Septierungen</li> </ul>	Operative Entfernung

Tabelle 2: Übersicht der Bosniak-Klassifikation zur Beurteilung von Nierenzysten nach Einführung der Gruppe IIF. Malignomrisiko, bildmorphologische Merkmale und empfohlene Therapie gemäß CUA (Canadian urological association) Guidelines 2010. (39) CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, HE: Hounsfield Einheit, KM: Kontrastmittel.



## 1.3 Therapie von Nierenzysten

### 1.3.1 Operative Verfahren

Die Bosniak-Klassifikation teilt nicht nur Nierenläsionen in gewisse Kategorien ein, sondern gibt auch Therapievorschläge. Simple Nierenzysten bedürfen normalerweise keiner Behandlung, sofern sie nicht durch raumforderndes Wachstum gesundes Nierenparenchym verdrängen und somit Beschwerden, in Form von lokalen Schmerzen, verursachen. (15) Symptomatisch können simple Nierenzysten auch durch Einblutungen oder Infektionen werden. (13, 14) Nierenzysten der Bosniak-Gruppen III und IV sollten operativ entfernt werden. Malignitatssuspekte Raumforderungen, welche keine Infiltration in das umliegende Hohlraumssystem aufweisen, können mittels Nierenteilresektion versorgt werden. Auch wenn die Nierenteilresektion im Vergleich zur totalen Nephrektomie eine gering höhere Komplikationsrate aufweist, könnte dies durch die erhaltene Nierenfunktion kompensiert werden, was insbesondere bei älteren Patienten zu bedenken ist. (40) Laparoskopische und offene Nierenteilresektion erzielen weitgehend vergleichbare Ergebnisse bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate. Das laparoskopische Vorgehen geht jedoch mit einer kürzeren Operationszeit und geringeren Erholungszeit einher. (41) Bei größeren Tumoren stellt die totale Nierenresektion (Nephrektomie) das Verfahren der Wahl dar (**Abbildung 3**). (40) Bei Fernmetastasierung kann die operative Entfernung eines Nierenkarzinoms mit einer anschließenden systemischen Chemotherapie kombiniert werden. Alternativ zur Operation kann man bei kleinen, lokal begrenzten NZK das Konzept der aktiven Überwachung (*active surveillance*) diskutieren. Durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen und kontrolliertes Zuwarten wird erst im Falle einer eindeutigen Größenzunahme operiert. (42) Laut Koutlidis et al. sollten prinzipiell nur raumfordernde, große Zysten mit Kompression umliegender Strukturen oder deutlich groenzunehmende Läsionen im Follow-up operiert werden. (43)



Abbildung 3: CT in arterieller Kontrastmittelfase: a) Beispiel der initialen Diagnose eines raumfordernden und invasiv wachsenden NZK der rechten Niere mit soliden, stark kontrastmittel-anreichernden Weichteilanteilen sowie partiell zystische, randständig fokale Wandverkalkungen. b) Kleines Zweitmalignom am Unterpol der kontralateralen linken Niere (roter Kreis), ebenfalls starke Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase als Zeichen der Hypervaskularisation.

### 1.3.2 Minimal-invasive Behandlungsmethoden simpler Nierenzysten

Im Laufe der Jahre wurden mehrere minimal-invasive Verfahren für die Behandlung von symptomatischen simplen und komplizierten Nierenzysten beschrieben. Die laparoskopische Dekortikation (lat. Entrindung) von Nierenzysten hat in mehreren Studien ein besseres Ergebnis als die perkutane Aspirations-Sklerotherapie gezeigt. (44–46) Hierbei wird ein transperitonealer oder retroperitonealer Zugangsweg gewählt und der Zysteninhalt aspiriert. Im Anschluss wird die Zystenwand sorgfältig entfernt und die Zystenbasis mittels Elektrokauterisation verödet, um die Entstehung von Fisteln zu verhindern. (46) Die radiologische Rezidivrate nach minimal-invasiven Eingriffen war bei der laparoskopischen Zystenwandentfernung deutlich niedriger im Vergleich zur perkutanen Aspirations-Sklerotherapie. (42, 43, 45) Bei Efesoy et al. wurden jedoch vergleichende Werte für das Wiederauftreten der Symptomatik, nicht der generellen Rezidivrate, beschrieben. (47) Bei der Aspirations-Sklerotherapie wird die Nierenzyste mit Hilfe von Ultraschallbildgebung oder CT punktiert und die intraluminale Flüssigkeit unter Sicht aspiriert. Folglich wird ein Kontrastmittel appliziert um die Zystenwand darzustellen und mögliche Verbindungen zum Nierenbeckenkelchsystem oder ein Extravasat auszuschließen. Im Anschluss wird vorwiegend 95%er Äthylalkohol (in den 80er Jahren wurde noch Lipiodol verabreicht) passager über einen einliegenden Katheter appliziert. Die Menge errechnet sich aus dem Zystenvolumen. Durch Umlagerung des Patienten/der Patientin erreicht man eine komplette

Abdeckung der Zystenwand durch den injizierten Stoff. Oft sind mehrere Injektionen notwendig, bei großen Nierenzysten kann es zu mehreren Sitzungen kommen. Vorteile der Aspirations-Sklerotherapie sind kürzere Eingriffszeiten, geringere Schädigung der umliegenden Weichteilstrukturen verbunden mit kürzeren Liegezeiten im Krankenhaus und somit geringeren Kosten des gesamten Prozedere. (45, 46) Da beide Verfahren grundsätzlich effektiv und sicher sind, sollte die Aspirations-Sklerotherapie vorwiegend bei kleineren Nierenzysten angewendet werden. (47, 48) Die Injektion von Essigsäure könnte bei symptomatischen Bosniak I Zysten ähnliche Erfolgsraten wie die hauptsächlich verwendete Alkoholinjektion bei einer geringeren Anzahl von Sitzungen vorweisen. (49, 50) Antibiotika (unter anderem Minozyklin oder Tetrazyklin-Hydrochlorid) können als alternative und effektive Sklerosierungsmittel eingesetzt werden, Polidicanol (Polyalkylenglykolether) erreichte jedoch bei Yonguc et al. eine geringere Erfolgsrate im Vergleich zu Ethanol. (53–56)

### **1.3.3 Alternative Behandlungsmethoden komplizierter Nierenzysten**

Vor Behandlung mittels lokal-ablativer Verfahren sollte eine geringe Aggressivität von kleinen, malignitätssuspekten Nierenraumforderungen durch eine Biopsie und histopathologische Sicherung bestätigt sein. (57) Für Patienten, welche aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht mehr für eine Operation in Frage kommen, können minimal-invasive Eingriffe das Mittel der Wahl darstellen. Die Entscheidung der Therapie sollte jedoch im interdisziplinärem Team diskutiert werden (z.B. Tumorkonferenzen oder direkter Austausch zwischen Vertretern/Vertreterinnen aus Urologie und Radiologie).

#### **1.3.3.1 Thermische Ablationsverfahren**

Nach den aktuellen Guidelines der European Association of Urology (2014) gelten als Indikationen für RFA und Kryotherapie unter anderem inzidente Tumoren < 3 cm, hohes Patientenalter oder hohe Komorbidität oder genetische Prädisposition zur Entwicklung multipler Läsionen. Kontraindikationen umfassen allgemein das Vorhandensein multipler, nicht resektabler Fernmetastasierung mit Lebenserwartung < 1 Jahr oder technische Nachteile (z.B. ungünstige Tumorage in Hilusnähe). (58) Die RFA beruht auf dem Prinzip von appliziertem Wechselstrom und einer folglich induzierten thermischen Koagulationsnekrose. Nach Platzierung des RFA-Applikators und Erhitzung auf bis zu 100° Celsius (Zeitdauer 6-12 Minuten) erreicht man eine Denaturierung der Proteine und folglich einen Gewebsuntergang. Neben monopolen Elektroden werden meist Schirmchenelektroden verwendet. Im Falle einer bipolaren RFA-Elektrode muss am

Patienten eine zusätzliche Ableitelektrode angebracht werden (üblicherweise am Oberschenkel). Aufgrund der fortgeschrittenen Bildgebung wird sie heutzutage meistens perkutan durchgeführt, eine offene oder laparoskopische RFA ist selten. Da in kurzer Distanz schon deutlich Hitze verloren geht, ist die Nekrosezone und somit die behandelbare Tumorgöße begrenzt. Sehr gute Resultate wurden mehrmals bei einer behandelten Tumorgöße bis drei Zentimeter beschrieben. (57, 58) Eine weitere Limitation ist der Abkühlungseffekt (engl. *heat sink effekt*) durch benachbarte Gefäße, welche als Wärmeabtransport fungieren. Bildgestützte RFA stellt eine effektive und minimal-invasive Behandlung von Nierenzysten der Bosniak-Gruppen III und IV dar. (59, 60) Die Mikrowellenablation erreicht ähnliche Erfolgsraten im langfristigen Verlauf im Vergleich zur RFA. (63) Ihre Funktionsweise wird im Vergleich zur RFA oft als sicherer beschrieben (keine Neutralelektrode, minimiertes Schmerzempfinden bei fehlendem RF-Stromfluss, größere Ablationszone in kürzerer Zeit durch mehrere Nadeln). Die perkutane Kryotherapie stellt darüber hinaus eine weitere effektive Alternative zur Behandlung von Nierenläsionen dar, insbesondere bei komorbiden Patienten. (64)

#### **1.3.3.2 High dose radiation Brachytherapie (HDRBT)**

Eine weitere Methode zur Behandlung von fokalen Nierenraumforderungen stellt die interstitielle Hochdosis- Brachytherapie dar, hauptsächlich durchgeführt im Nachladeverfahren (*Afterloading*). (65) Hier wird ein Applikator (Afterloadingkatheter, z.B. eine 6-F-Angiographieschleuse) mittels Seldinger-Technik in die Tumoraläsion eingebracht und nach Positionierung ein Planungs-CT (wahlweise mit Kontrastmittel) akquiriert, um Tumolvolumen zu bestimmen und die Lage der Katheter im Tumor zu kontrollieren. Im Anschluss wird eine Strahlenquelle angeschlossen (z.B. Iridium, Ir<sup>192</sup>) und über eine bestimmte Zeitdauer bestrahlt, welche von Faktoren wie Tumorgöße oder Alter der Strahlenquelle abhängig ist (im Mittel 20-40 Minuten). Die Bestrahlungsplanung erfolgt mit der nach Katheteranlage durchgeführten CT (vgl. **Abbildung 4**). Bei großen Tumoren kann eine zweizeitige Therapie erfolgen, sofern beim ersten Mal keine komplette Abdeckung des Tumors erreicht wurde. Vorteile der interstitiellen Brachytherapie ist ein steiler Dosisabfall jenseits des Zielvolumens, wodurch umliegende Strukturen und das benachbarte Gewebe signifikant weniger strahlenexponiert werden. Ebenso besteht bei der HDRBT kein Abkühlungseffekt. (66) Es können hiermit auch irregulär konfigurierte Tumoren unabhängig von ihrer Lage zu Nierenbeckenkelchsystem oder Hilus behandelt werden. Studien mit großen Fallzahlen sind jedoch aktuell noch nicht vorliegend. Sowohl bei RFA als auch bei

HDRBT erfolgt eine intravenöse Analgosedierung (z.B. mit Fentanyl und Midazolam). Auch im Bereich der stereotaktischen Bestrahlung wurden bereits sehr gute Erfolgsraten im Sinne einer lokalen Tumorkontrolle beschrieben. (67)

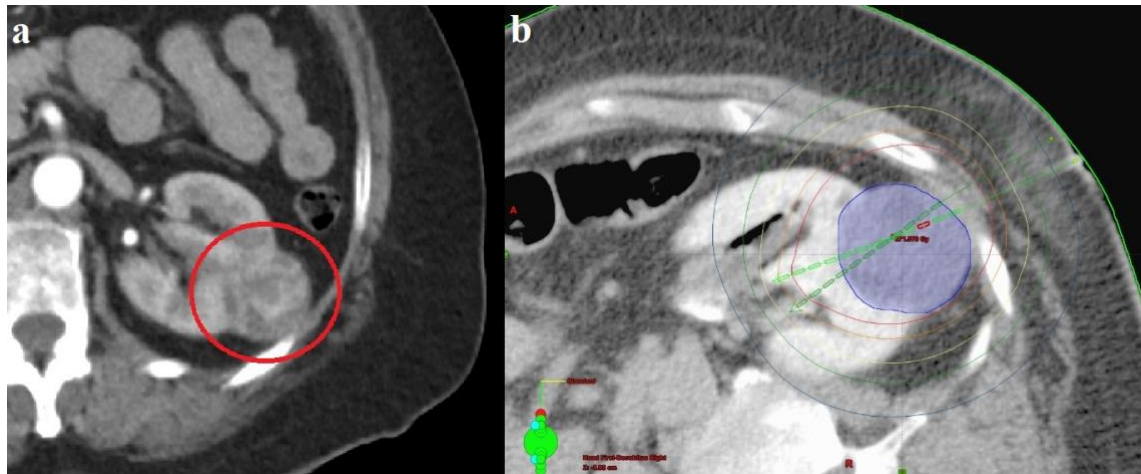


Abbildung 4: a) Diagnostische CT in arterieller Kontrastmittelfase und Nachweis eines exophytischen, mehrfach septierten und kontrastmittelaufnehmenden Tumors der linken Niere (roter Kreis). b) Aufnahme in Seitenlage direkt nach der CT-gezielten Intervention bzw. Katheteranlage. Bestrahlungsplanung mit Hilfe einer speziellen Planungssoftware, durchgeführt an der Klinik für Radiologie der Charité Berlin. Das klinische Zielvolumen (engl. *Clinical target volume*, CTV) ist in blau markiert, die grünen Linien zeigen die Projektion der eingebrachten Afterloadingkatheter. Die konzentrisch angeordneten Kreise visualisieren die Volumina der einzelnen Bestrahlungsdosen (Beispielsweise zeigt rot das Volumen, in dem eine Bestrahlungsdosis von 20 Gray appliziert wird)

### 1.3.3.3 Weitere minimal-invasive Eingriffe

Weitere selten durchgeführte Eingriffe in der Therapie von Bosniak IV Zysten stellen die arterielle Embolisation (meist adjuvant in Kombination mit operativer Therapie) oder die nonthermale irreversible Elektroporation dar. (68) Die Wirksamkeit dieser Methoden bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms sind heutzutage jedoch noch umstritten. (67, 68)

## 1.4 Bildgebende Diagnostik von Nierenläsionen

### 1.4.1 Konventionelle B-Bild Sonographie

Der konventionelle B-Bild Ultraschall (von engl. B-mode, *brightness mode*) stellt im diagnostischen Algorithmus zur Abklärung von renalen Läsionen zumeist die erste Modalität der Wahl dar. (23) Ultraschall als eine nicht invasive Untersuchungsmethode ist in den meisten Zentren schnell verfügbar. Durch die Verwendung von Schallwellen und somit fehlender Strahlenbelastung durch ionisierende Strahlung (im engeren Sinne Röntgenstrahlung) nimmt der konventionelle B-Bild Ultraschall vor allem bei jungen Patienten/Patientinnen einen hohen diagnostischen Stellenwert ein. Darüber hinaus ist der Ultraschall eine kostengünstige Modalität im Vergleich zu den Schnittbildverfahren CT und MRT. Für die Sonographie zeigen sich keine Kontraindikationen im Vergleich zu den

Schnittbildmodalitäten wie eingeschränkte Nierenfunktion, Implantation eines Herzschrittmachers oder Klaustrophobie. Als dynamische Untersuchung können multiple Richtungsänderungen durchgeführt werden, um eine Läsion in mehreren Ebenen und somit optimal für eine Befundung einzustellen. Ebenso kann die Physiologie im Sinne von Organbewegungen dargestellt werden, z.B. bei der Untersuchung des Herzens zur Beurteilung der Pumpfunktion, bei der Lunge zur Abklärung eines Pneumothorax (Nachweis des sogenannten Pleuragleitens) oder als Hinweis auf die Funktion der Harnwegsableitung mittels Nachweis des Harnjets. (71) Einschränkungen der Ultraschalluntersuchung ergeben sich durch physikalische Gegebenheiten sowie der Erfahrung des Untersuchenden. Ultraschall erfordert Training, um optimale Bilder zu akquirieren und die notwendige Erfahrung, diese auch richtig zu interpretieren. Des Weiteren ist die Aussagekraft von Strukturen mit hoher akustischer Impedanz (Luft, Knochen) eingeschränkt. Herabgesetzte Bildqualität oder Fehlinterpretationen können durch das Auftreten von Ultraschallartefakten (Schallauslöschung, Reverberationsartefakte etc.) entstehen. (72) Begrenzte Aussagekraft des Ultraschalls aufgrund eingeschränkter Schallbedingungen stellt sich insbesondere bei adipösen Patienten dar.

Prinzipiell wird im Abdomenultraschall ein Konvexschallkopf verwendet. Hier sind die piezoelektrischen Kristalle nebeneinander und im Gegensatz zum Linearschallkopf bogenförmig angeordnet (gebogener Schallkopf, *curved array*). Dieser Schallkopf vereint Vorteile einer guten Nahauflösung und einer adäquaten Eindringtiefe. (73)

In der B-Bild Sonographie zeigen sich Nierenzysten folgend dargestellt: (12)

a) Unkomplizierte Nierenzysten:

- Scharfe, dünne Wandbegrenzung mit echofreiem Inhalt
- Dorsale Schallverstärkung durch unterschiedliche Absorptionseigenschaften von verschiedenen Gewebetypen kann auftreten (bei sehr kleinen Zysten auch fehlend)
- Ein kleiner Anteil kann sich durch Sedimentierung (Einblutung, Entzündungszellen/Pus) echoreich darstellen, eine Verlaufskontrolle kann diskutiert werden

b) Komplizierte Nierenzysten:

- Irregulär wandverdickte Zysten mit intraluminaler Septierung oder fokalen Verkalkungen.

- Eine intrarenale Lage von Nierenzysten (sog. Parenchymzysten) mit einer Größe > 3 cm werden als Bosniak IIF gewertet
- Solide Weichteilvermehrung und erhöhte Vaskularität der Septen mittels farbkodierter Doppler-Sonographie (FKDS) können im B-Bild bereits hinweisend als Hinweis für ein Malignom detektiert werden und benötigen fortführende bildgebende Diagnostik

Die FKDS kann ergänzend zum B-Bild Modus insbesondere zur Abklärung der Differentialdiagnosen von renalen Läsionen und zur Beurteilung der Nierengefäße und deren Strömungsgeschwindigkeit verwendet werden. Hierzu nutzt man den Doppler-Effekt, also die Änderung der Frequenz von Schallwellen, wenn diese an einem bewegten Objekt reflektiert oder gestreut werden. Dadurch kann die Differenzierung von komplizierten Zysten und Differentialdiagnosen wie zum Beispiel einer arterio-venösen Malformation erreicht werden. (74) Ultraschall ist in der Lage, einen Großteil von in der CT hyperdens dargestellten Nierenläsionen zu charakterisieren. (75)

#### **1.4.2 Kontrastmittelunterstützter Ultraschall (CEUS)**

Durch die weiterhin steigende Verfügbarkeit des Ultraschalls als schnelle, nicht invasive Untersuchungsmethode wurde insbesondere der Kontrastmittelultraschall zur Abklärung von fokalen Läsionen oder Gefäßen vermehrt genutzt. Hauptanwendungsgebiete sind unter anderem die Bildgebung von parenchymatösen Oberbauchorganen (Leber, Nieren) und weiters die dynamische Beurteilung von Gefäßen. Durch quantitative Auswertungen kann auch die Mikrovaskularisation beurteilt werden. Ein großer Vorteil der Sonographie und kontrastmittelunterstützten Sonographie besteht darin, dass es auch am Krankenbett durchführbar ist. Dies kann insbesondere bei der Untersuchung von postoperativen Patienten nützlich werden.

### 1.4.2.1 Kontrastmittel in der Sonographie

Ultraschallkontrastmittel besteht aus kleinsten, luftgefüllten Mikrobubbles mit einer Größe von 1-10  $\mu\text{m}$ , welche einen ungehinderten Durchfluss durch das Blutgefäßsystem und das Kapillarstromgebiet ermöglichen.

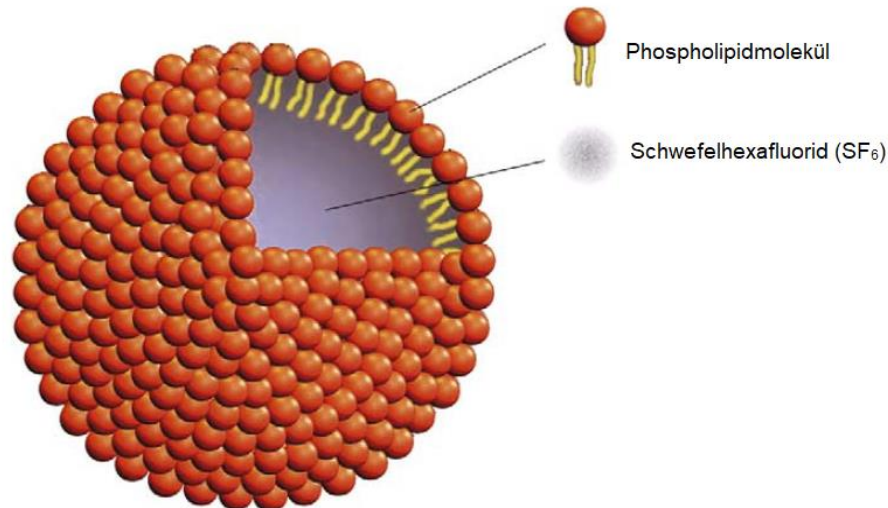


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Mikrobubbles (engl. Microbubble) eines Kontrastmittels der 2. Generation (SonoVue®). Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ) mit einer Schicht aus Phospholipidmolekülen, welche das gasgefüllte Innere umschließen und so einem raschen Zerfall entgegenwirken. Abbildung aus Greis et al. (77)

Dies erlaubt eine direkte Darstellung der Durchblutung des Parenchyms ohne Austritt in das Interstitium (Extravasat). (76) Der Blutstrom der injizierten Mikrobubbles lässt sich in Bezug auf die Strömungsgeschwindigkeit mit den roten Blutzellen vergleichen, ein Effekt auf die Hämodynamik konnte nicht beobachtet werden. (77) Durch eine hohe (lokale) Impedanzänderung an der Oberfläche dieser Mikrobubbles kann der Ultraschallkopf die Reflexion der Wellen detektieren. Da Teilchen von dieser Größe eine Resonanzfrequenz ähnlich jener des in der Diagnostik verwendeten Ultraschalls haben, beginnen sie zu oszillieren und senden ein spezifisches Signal, welches vom umliegenden Gewebe differenziert werden kann. (78) Das häufig verwendete Kontrastmittel SonoVue® besteht aus einem hydrophoben Gas, Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ), mit umliegender flexibler Phospholipidschicht, welche durch eine geringe Löslichkeit in Flüssigkeit eine Diffusion des Gasanteiles in das umliegende Blut verhindert (**Abbildung 5**). (78)  $\text{SF}_6$  wird in wenigen Minuten über die Lunge abgeatmet und weist keinen nephrotoxischen Effekt auf, was die Testung einer eingeschränkten Nierenfunktion (in der klinischen Diagnostik überwiegend Bluttest mit Evaluation des Kreatininwertes bzw. der GFR) unnötig macht. (79) In großen retrospektiven Analysen zeigt sich ein sehr geringes Risiko für kontrastmittelinduzierte Zwischenfälle wie das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen. (79, 80) Im Vorfeld der



Untersuchung sollte eine genaue Aufklärung inklusive schriftliche Einwilligung des Patienten/der Patientin über mögliche Folgen und Risiken einer Kontrastmittelapplikation erfolgen.

#### **1.4.2.2 Anwendungsgebiete von CEUS**

CEUS stellt das Blutvolumen durch die Verwendung von Mikrobläschen direkt im Gefäß dar, im Gegensatz zur FKDS unabhängig von Flussgeschwindigkeit oder Winkel. (76) Nach Anflutung des Kontrastmittels in den zu evaluierenden Blutgefäßen können diese mit einer hohen örtlichen Auflösung von den umliegenden Weichteilen abgegrenzt werden, vergleichbar mit einer MR- oder konventionellen Angiographie. (82) So können auch kleinste Gefäße im Parenchym ohne ein Extravasat des Kontrastmittels detektiert werden. Die Kombination aus CEUS und B-Bild Sonographie erlaubt die Beurteilung des Gefäßlumens und der Gefäßwand im Rahmen einer einzelnen Untersuchung. Durch die Beurteilung der Gefäßanatomie und des Lumens (Stenosierung, Obstruktion) erlaubt CEUS die Detektion von vaskulären Pathologien wie Aneurysmen, Dissektionen oder Rupturen. (82) Der problemlose Einsatz am Krankenbett kann im Rahmen bildgesteuerter Gefäßinterventionen und zur Verlaufskontrolle verwendet werden, z.B. Abklärung eines Endoleaks nach Implantation einer Y-Aortenprothese. (83) CEUS ist in der Lage, nach Darstellung der versorgenden Gefäße in der frühen Phase die Mikrozirkulation darzustellen und mittels Softwaretools zu quantifizieren. Dies erfolgt basierend auf Messungen der Anflutung (*wash-in*) und dem Auswascheffekt (*wash-out*) des Kontrastmittels in einer bestimmten, zur Messung verwendeten Region (ROI: region of interest). (76) Einen hohen Stellenwert hat CEUS in der Abklärung fokaler Leberläsionen, da die mittels CEUS detektierbare Charakterisierung der vaskulären Versorgung die Unterscheidung einzelner Differentialdiagnosen erlaubt. (84) In der Beurteilung des Parenchyms kann die Mikrozirkulation in Darstellung einer fehlenden Kontrastmittelanreicherung eine Ischämie oder in bei reduziertem Kontrastmittelpeak im Vergleich zum normalen Parenchym eine Hypoämie detektieren. (84, 85) Die Interpretation dieser Information soll immer unter Berücksichtigung des klinischen Patientenstatus erfolgen. (76) Im Rahmen von Verlaufskontrollen erlaubt CEUS durch standardisierte Untersuchungen und digitaler Dokumentation das Monitoring von therapeutischem Ansprechen und Progression einer Krankheit. So kann das Therapieansprechen einer Tumorkläsion oder frühe Komplikationen im Rahmen einer Transplantation (z.B. Frühzeichen einer Transplantatabstoßung) erfasst werden. (86, 87)

### 1.4.2.3 CEUS in der Diagnostik von Nierenläsionen

Da Nierenzysten einen häufigen Zufallsbefund in der Schnittbildgebung darstellen, übernimmt die kontrastmittelunterstützte Sonographie im diagnostischen Work-up eine zunehmende Funktion. Durch Vorteile wie fehlende Strahlenbelastung, keine Nephrotoxizität und Durchführung einer dynamischen Untersuchung kann sie ergänzend zur Charakterisierung von fokalen Nierenläsionen herangezogen werden. (89) Im Vorfeld der Kontrastmittelgabe wird das Organ nochmals in der B-Bild Sonographie untersucht, um die zu evaluierende fokale Nierenläsion bzw. Nierenzyste zu lokalisieren. In den meisten Fällen wird ein Konvexschallkopf (Abdomenschallkopf) mit einem Frequenzbereich von 1-9 Megahertz (MHz) verwendet, um eine gute Ortsauflösung und bei ausreichender Eindringtiefe zu gewährleisten. Nach der nativen B-Bild Sonographie erfolgt die intravenöse Applikation des US-Kontrastmittels, zeitgleich behält der/die Untersuchende die zu beurteilende Struktur im Bild (Zusammenstellung von Ultraschallkontrastmittel: siehe Kapitel 2.4.2.1). Um die Mikrobläschen nicht zu zerstören, soll man das Kontrastmittel immer direkt an den Dreiwegehahn angeschlossen injizieren (180°- Anschluss). Je nach Organsystem und Ultraschallsystem werden ca. 1-2,8 ml Kontrastmittel gefolgt von 5-10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung appliziert, ggf. auch aufgeteilt auf eine zweimalige Bolusinjektion. Die Menge der Mikrobläschen-Suspension beeinflusst ebenso das Schallbild. Werden durch hohe Kontrastmittelmengen Artefakte erzeugt und somit möglicherweise andere Strukturen in der Tiefe überstrahlt, so führt eine zu gering gewählte Kontrastmittelmenge zu einem Problem in der Interpretation, da man ggf. das Auswaschen einer Läsion nicht adäquat beurteilen kann. (34) Um die Mikrobläschen nicht zu schnell zu zerstören, verwenden moderne Ultraschallsysteme kontrastmittelspezifische Techniken mit einem niedrigen mechanischen Index (MI) kleiner 0,3. (90) Besonders bei längerer Dauer der Beschallung würde ein erhöhter MI zu einer schnelleren Zerstörung der Mikrobläschen führen. Untersucht wird mittels eines geteilten Bildschirmes (engl. *split screen*) mit dem

nativen B-Bild und dem farblichen Overlay, welches das Kontrastmittel darstellt. (Abbildung 6)

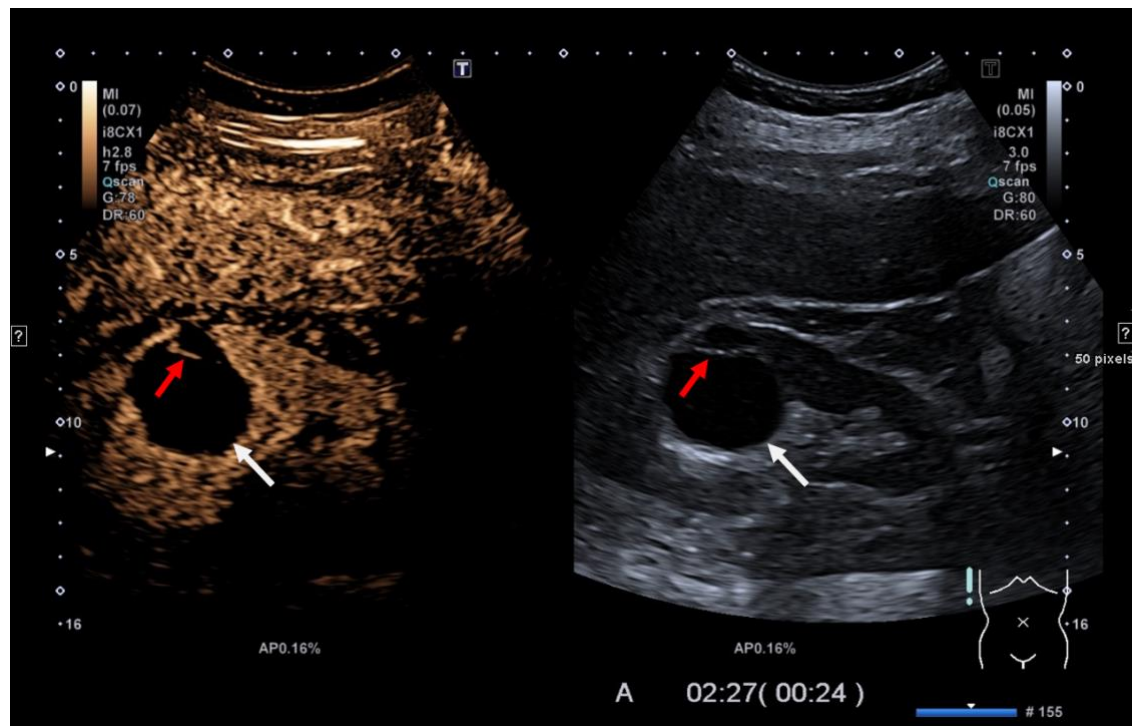


Abbildung 6: Darstellung einer CEUS-Untersuchung als geteilter Bildschirm (engl. *Split-Screen*) mit B-Bild rechts und dem farblichen Overlay, welche als Kontrastmitteldarstellung dient, links. Als Beispiel erkennt man eine Nierenzyste der Bosniak-Klasse IIF (weißer Pfeil) der rechten Niere mit Darstellung eines feinsten, kontrastmittelaufnehmenden Septums (roter Pfeil). Die Lokalisation (rechte Flanke) wird zur späteren Befundung zusätzlich im Piktogramm in der rechten unteren Bildecke vermerkt. Der Timer (Mitte rechts) unter dem B-Bild gibt an, dass die CEUS-Untersuchung, im eigentlichen Sinne die Applikation des Kontrastmittels, vor 2:27 Minuten gestartet wurde. Der mechanische Index (MI, rechte obere Bildecke) betrug 0,05 im B-Bild bzw. 0,07 in der Farbdarstellung.

### 1.4.3 Computertomographie

#### 1.4.3.1 Renale Läsionen in der CT

Seit Veröffentlichung der Bosniak-Klassifikation zur Evaluation von fokalen Nierenläsionen nimmt die CT bis heute einen hohen Stellenwert in der Detektion und im diagnostischen Work-up ein. (91, 92) Der große Vorteil dieser Modalität wird durch den Einsatz von standardisierten CT- Untersuchungen gewährleistet, welche im Gegensatz zum Ultraschall nicht untersucherabhängig sind. Durch Dichtemessungen erlaubt sie die Differenzierung von Nierenzysten und soliden Nierenraumforderung ebenso wie die Evaluation eines weiten Spektrums an Differentialdiagnosen wie komplizierter Zysten oder lipid-reicher Angiomyolipome. (93) Ein weiterer Vorteil der Computertomographie besteht in der einfachen und schnellen Aufnahme von Gesamtkörperuntersuchungen (meist Thorax und Abdomen) im Rahmen von Staginguntersuchungen bei Erstdiagnose oder als

Verlaufskontrolle, um das Vorliegen einer Fernmetastasierung auszuschließen. Hierfür können mehrere Kontrastmittelphasen für bestimmte Körperabschnitte angewendet werden, um die spezifischen Merkmale einer Läsion genauer zu beobachten (z.B. arterielle Kontrastmittelfase des Oberbauches und venöse Kontrastmittelfase von Thorax, Abdomen und Becken). Wie sich verschiedenste Merkmale komplexer Nierenzysten in der CT darstellen, wird in **Abbildung 7** gezeigt.

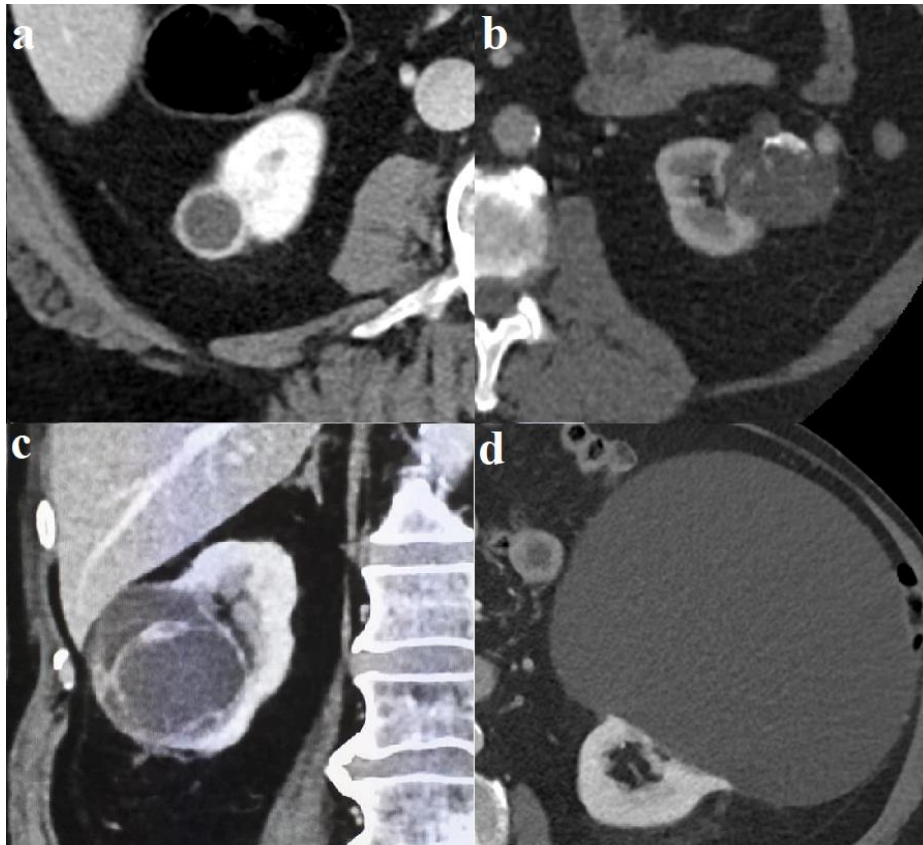


Abbildung 7: Unterschiedliche Merkmale Nierenzysten in der kontrastmittelgestützten CT des Abdomens: a) starke, randständige Kontrastmittelaufnahme; b) exophytisch wachsende Nierenzyste mit mehrfacher Septierung und grobscholliger, fokaler Verkalkungen. Einzelne noduläre Kontrastmittelanreicherungen in der Läsion; c) Nierenzyste mit feinen, stark kontrastmittelaufnehmenden Septen und einzelnen nodulären Verdickungen. d) raumfordernde Nierenzyste von der ventralen Parenchymlippe der linken Niere ausgehend (axial bis zu 17 x 14 cm Durchmesser).

### 1.4.3.2 Kontrastmittelprotokoll

Das Kontrastmittelprotokoll zur Charakterisierung von unklaren Nierenläsionen wird routinemäßig so gewählt, um die typischen Eigenschaften bzw. das Kontrastmittelverhalten von Nierenzysten oder eines Nierenkarzinoms darzustellen. Vorab wird eine native Serie des Oberbauches mit kompletter Abbildung beider Nierenorgane akquiriert, um das Vorhandensein von fokalen Verkalkungen (insbesondere wichtig bei der Abklärung von Nierenzysten und deren Einteilung in die Bosniak-Klassifikation) zu detektieren. Beim

Fehlen dieser Schicht kann retrospektiv bei fokalen Hyperdensitäten keine Unterscheidung getroffen werden, ob es sich um eine Verkalkung oder eine starke Kontrastmittelanreicherung handelt. Des Weiteren stellt die native Bildgebung einen Ausgangswert (Dichtemessung) zur Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme einer Läsion dar. Nach gewichtsadaptierter, intravenöser Gabe von iodhaltigen Kontrastmittel (in der Regel 80-120 ml pro Untersuchung) wird nach 30 Sekunden der erste Oberbauchscan mit kompletter Darstellung der Nierenorgane durchgeführt (arterielle oder kortikomedulläre Kontrastmittelphase). Hier werden einerseits die Nierenarterien gut abgrenzbar dargestellt, andererseits zeigt sich eine Differenzierung von Nierenmark und Nierenrinde zur Charakterisierung von renalen Läsionen. In der venösen Kontrastmittelphase (90-120 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion) kontrastieren sich Nierenrinde und Nierenmark homogen, was die Abgrenzung von Nierenläsionen erleichtert. Zudem wird die venöse Kontrastmittelphase genutzt, um das Vorliegen einer möglichen Fernmetastasierung zu überprüfen. Um eine Infiltration des Nierenbeckens bzw. der ableitenden Harnwege bei zentral gelegenen Tumorraumforderungen zu evaluieren, kann optional eine zusätzliche CT in der Ausscheidungsphase (in der Regel nach 3-5 Minuten nach Injektion) akquiriert werden. Dies soll erst erfolgen, wenn sich die gesamten ableitenden Harnwege kontrastiert haben. Um dies zu ermitteln, kann eine Einzelschicht auf Höhe des mittleren oder distalen Ureters angefertigt werden. Die Gabe von Furosemid (20 mg) rund zehn Minuten vor der Untersuchung kann die Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems und der Ureteren verbessern. (94)

#### **1.4.4 Magnetresonanztomographie**

Vergleichbar zur CT ist die Indikation zur Abklärung der Parenchymstrukturen oder Darstellung des Gefäß- oder Harnableitungssystems breit gefächert. Von Dignitätsbeurteilung fokaler Läsionen bis zur Beurteilung von vaskulären Komplikationen nach Nierentransplantation können verschiedene Sequenzen genutzt werden. Die Untersuchung wird in bequemer Rückenlage durchgeführt, die Arme sollen hierfür mit einem Kissen ventral des Körpers gelagert werden, um für Sequenzen mit koronarer Schichtorientierung eine Einfaltung der Arme zu verhindern. (95) Das Basisprotokoll für die MRT der Nieren beinhaltet grundsätzlich multiplanare T2-gewichtete (T2w) und T1-gewichtete (T1w) Sequenzen. Dabei sollte zumindest eine T1w Sequenz in In-Phase und Gegen-Phase-Technik enthalten sein. Eine stark T2w Sequenz in koronarer Orientierung kann für die Darstellung des Hohlsystems (Kelchsystem und ableitende Harnwege)

durchgeführt werden. Nach Kontrastmittelgabe wird eine koronare 3D-MRA-Sequenz in arterieller und venöser Kontrastmittelfase eingesetzt, gefolgt von einer axialen T1w Sequenz als Spätaufnahme. (96) In der MRT verwendet man unspezifische Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis (Gd) wie beispielsweise Dotarem (Gd-DOTA) oder Magnevist (Gd-DTPA). Als Standarddosierung für eine dynamische, weichteilorientierte Untersuchung gilt 0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht, welches im Rahmen einer MR-Angiographie verdoppelt wird. (96) Die in der MRT verwendeten Kontrastmittel können anders als die iodhaltenen Kontrastmittel in der CT sowohl bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Niereninsuffizienz als auch bei bekannten Allergien auf iodhaltige Kontrastmittel verwendet werden. (97) Durch fehlende Strahlenbelastung bei der MRT-Untersuchung rückte diese Modalität insbesondere bei jüngeren Patienten im Rahmen von Verlaufskontrollen in den Vordergrund.

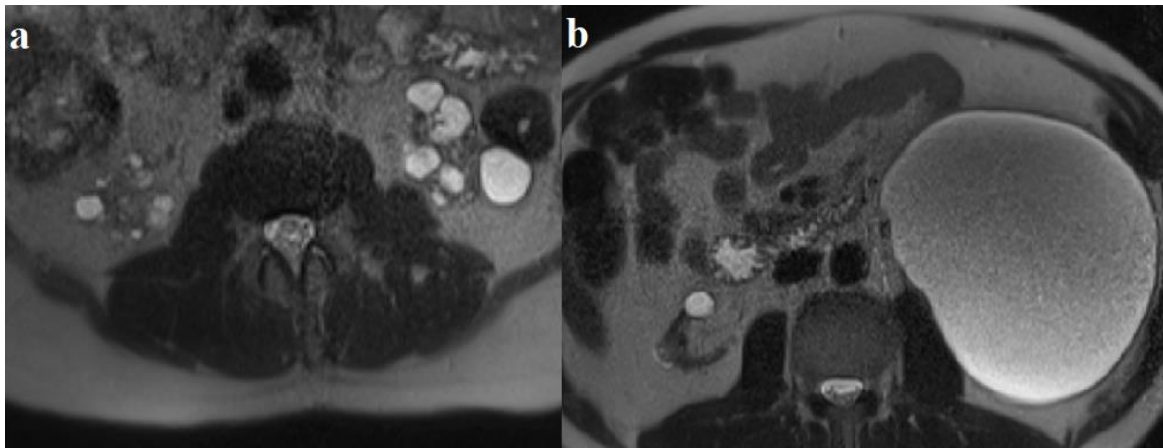


Abbildung 8: Beispiele von Nierenzysten in T2-gewichteter Sequenz. a) Axiale T2-gewichtete Sequenz des Oberbauchs zur Evaluation der atrophien Eigennieren, flüssiger Zysteninhalte stellt sich hyperintens dar. Beidseits können multiple simple und gering komplexe Nierenzysten detektiert werden (Bosniak I-II). b) Glatt berandete und raumfordernde Nierenzyste (in T2w hyperintens) der linken Niere ohne Nachweis von Septen oder Wandverdickungen. Zeitgleich zeigt sich ein Nierenzellkarzinom mit zentral solidem Weichteilanteil an der kontralateralen, rechten Niere.

#### 1.4.4.1 MRT Protokoll zur Abklärung von Nierenzysten

Nach dem Lokalisationsscan wird die Untersuchung mit einer T2w- Einzelschuss TSE (z.B. HASTE) in axialer, koronarer und sagittaler Orientierung begonnen. (96) Folgend wird zur Darstellung intrafokaler Verfettungen (z.B. wie bei Angiomyolipom) eine axiale, T1w 2D-Gradient-Echo-Sequenz (GRE) mit In-Phase-Echozeit und Gegen-Phase-Echozeit durchgeführt, wenn vorhanden auch durch eine Doppelsequenz. (95) Ergänzend kann eine 3D-GRE-Sequenz mit Fettsuppression (z. B. VIBE) eingesetzt werden, um einen höheren Weichteilkontrast zu erhalten. In der Nativuntersuchung zeigt sich hier jedoch ein geringerer Weichteilkontrast. (96) Eine atemgetriggerte, fettsupprimierte T2w TSE-

Sequenz kann zur Detektion sehr kleiner Läsionen durchgeführt werden. (98) Nach intravenöser Kontrastmittelgabe wählt man für die Durchführung einer dynamischen, 3D-GRE-Sequenz (z.B. VIBE) zu den Zeitpunkten 15 Sekunden (arterielle oder kortikale Phase), 1 Minute (venöse oder kortikomedulläre Phase) sowie nach 3 Minuten (Spätphase oder exkretorische Phase).

Nierenzysten stellen sich als scharf begrenzte Läsionen in der T1w Sequenz hypointens und in der T2w Sequenz hyperintens dar. Typische Veränderungen wie Septierungen, Wandverdickungen und fokale Wandverkalkungen lassen sich detektieren. Da komplizierte Nierenzysten in Folge eines Entzündungsprozesses oder Einblutungen proteinreiches Material oder Blut enthalten, zeigen sie oft eine erhöhte Signalintensität (SI) in den T1w Aufnahmen und eine erniedrigte SI in den T2w Sequenzen. Je nach Alter der Blutung kann das Signalverhalten variieren. Die Spätaufnahme im Sinne eines MR-Ausscheidungsurogramms (T1w) kann zur Unterscheidung von parapelvinen Zysten und einer NBKS-Erweiterung beitragen, da die Abgrenzung in den nativen Aufnahmen oft nicht eindeutig zu klären ist.

#### **1.4.5 Bosniak-Klassifikation: CT vs. MRT**

Viele Studien haben gezeigt, dass die Bosniak-Klassifikation nicht einfach auf eine andere Schnittbildmodalität übernommen werden kann, welche wie das MRT die Parenchymstrukturen besser darstellen kann. Demnach musste die Bosniak-Klassifikation an die MRT angepasst werden. Bei kleinen, benignen Läsionen unter 3 cm (Bosniak I und II) kann man in beiden Modalitäten kein Enhancement (Kontrastmittelaufnahme) der Nierenzyste erkennen, obgleich bei minimal komplizierten Nierenzysten eine heterogene Darstellung in den T1w und T2w Sequenzen auftreten können. Ähnliches Verhalten zeigte sich bei den Bosniak IIF Zysten. Kleinere fokale Verkalkungen konnten in der CT deutlich besser detektiert werden, haben jedoch keinen relevanten Einfluss auf eine mögliche höhere Einstufung der Nierenzyste bzw. auf einen damit einhergehenden Interventionsbedarf. (99) Bei Bosniak III Zysten konnte das MRT eine bessere Darstellung der soliden Weichteilkomponenten erreichen und eine subtile Kontrastmittelaufnahme besser detektieren, insgesamt zeigen sich jedoch vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Modalitäten. (100) Die Arbeitsgruppe rund um Israel et al. beschrieben 2004 in einem Vergleich von CT und MRT einen Unterschied in 13 aus 69 Fällen (19 %), aus denen sieben Fälle durch das MRT in eine höhere Bosniak-Kategorie eingestuft wurden. (101) Als Unterschied wurde gezeigt, dass im MRT zusätzliche Septen sowie Wandverdickungen und

Verdickungen von Septierungen detektiert wurden, welche im CT nicht erkennbar waren. Durch diese genaue Darstellung könnte das MRT grundsätzlich die Zysten höher klassifizieren. Auch in anderen Studien wurde ein *Upgrading* der Nierenzysten in eine höhere Kategorie durch das MRT in einer signifikanten Anzahl an Läsionen beschrieben, ebenso ursächlich hierfür wurde die verbesserte Beurteilung von Weichteilgewebe und höhere Kontrastauflösung angesehen. (102)

#### **1.4.6 Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten: Vergleich CEUS zu CT**

Die morphologische Einteilung von Nierenzysten in die Bosniak-Klassifikation in der CEUS ist insgesamt vergleichbar zur CT. (95, 103) Mehrere wissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass CEUS sensitiver in der Detektion der septalen Durchblutung ist, indem eine bessere Darstellung der kleinen Kapillaren ermöglicht wird, welche die dünnen Septierungen und die Zystenwand versorgen. (104, 105) Aufgrund dieser Eigenschaft stellen Zysten der Kategorie IIF und III eine große Herausforderung dar. Mehrmals wurde beschrieben, dass CEUS durch ein Kontrastmittelenhancement von feinen Septen oder fokal knotigen Wandverdickungen ein Upgrade der Nierenzyste in eine höhere Bosniak- Kategorie bewirkt hat. (104, 106) In gewissen Fällen kann dies zu einer therapeutischen Relevanz in Form einer operativen Entfernung (z.B. Nephrektomie oder Nierenteilresektion) führen. Ein Überblick über die bildmorphologischen Charakteristika von renalen Läsionen in konventionellen Ultraschall-Untersuchungen, CEUS und CT wird in **Tabelle 3** gegeben. (107) Vorteile der CEUS sind die schnelle Verfügbarkeit ohne Strahlenbelastung und die Verwendung eines sicheren Kontrastmittels, welches keine Nephrotoxizität aufweist. Dennoch ist das Verfahren sowohl in der technischen Ausführung (siehe auch Kapitel 2.4.2.3) als auch in der Bildinterpretation untersucherabhängig, wogegen sich die CT Untersuchung gemäß eines fixen Routineprotokolls einfach und vor allem standardisiert durchführen lässt. Ebenso ergibt die CEUS-Untersuchung höhere Kosten, da gegebenenfalls mehrmals Bolusinjektionen verabreicht werden müssen (z.B. bei mehreren zystischen Läsionen). (108) In der Diagnostik der Malignität bei zystischen Nierenläsionen wurde CEUS eine höhere Genauigkeit als der kontrastmittelgestützten CT und der B-Bild Sonographie zugeschrieben. (109)



Bosniak	B-Bild Sonographie	CT	CEUS
I	Echofreies Lumen Keine messbare Wandverdickung Dorsale Wandverstärkung	Dünne Zystenwand Keine Kalzifikationen HU: -10 bis +20 Kein KM-Enhancement	Kein KM-Enhancement
II	Wenige hauchdünne Septen Dünne Zystenwand Septale Kalzifikationen	Kriterien der Kategorie I Hyperdenser Inhalt mit einer Größe < 3 cm (Proteinreich/ Blut) Kein KM-Enhancement	Feine Septen mit allenfalls kurzzeitigem KM-Enhancement
IIF	Reguläre Verdickung von Wand oder Septen, noduläre Verkalkungen	Kriterien der Kategorie II Hyperdenser Inhalt mit einer Größe < 3 cm (Proteinreich/ Blut) Kein KM-Enhancement	Septen mit kontinuierlichem, länger andauernden KM- Enhancement
III	Messbare Wandverdickung Irreguläre Zystenwand/Septen dicke, noduläre oder irreguläre Verkalkungen	Kriterien der Kategorie IIF Hyperdenser Inhalt mit einer Größe < 3 cm (Proteinreich/Blut) Kein KM-Enhancement	Verdickte oder irreguläre Septen mit länger andauerndem KM- Enhancement
IV	Weichteilkomponenten unabhängig der Zystenwand und Septen Kriterien der Kategorie III	Kriterien der Kategorie III Messbares KM-Enhancement von solidem Weichteilgewebe > 10 HU	Solide Weichteilvermehrung mit kontinuierlichem, länger andauernden KM- Enhancement

Tabelle 3: Überblick der bildmorphologischen Charakteristika von zystischen Nierenläsionen im konventionellen B-Bild Ultraschall, CT und Kontrastmittelultraschall. HU: Hounsfield units, KM: Kontrastmittel.

#### 1.4.7 Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten: Vergleich CEUS zu MRT

Die Kontrastmittelsonographie und die MRT haben ähnliche Eigenschaften in der Evaluation von zystischen Läsionen in Form einer besseren Darstellung der Septen und Zystenwände und einer höheren Kontrastauflösung verglichen zur CT. Graumann et al. (2015) beschrieben in einer prospektiven Studie eine andere Einstufung von CEUS im Vergleich zur CT in 21 % der Fälle, ähnlich dem Ergebnis der MRT. (110) Beide Modalitäten können aufgrund der besseren Darstellung des Weichteilgewebes und der damit verbundenen Kontrastmittelaufnahme in der früheren Detektion von malignen Läsionen eine wesentliche Rolle spielen. Studien mit größeren Fallzahlen fehlen aktuell noch, da entweder eine CT oder ein histopathologischer Befund als Goldstandard vorliegen müssen.

#### 1.4.8 CEUS in der Detektion von malignen Nierenläsionen

Die Empfehlung zur operativen Entfernung von zystischen Nierenläsionen ab der Bosniak-Kategorie III macht insbesondere die Einteilung von potentiell malignen Läsionen und demnach die Unterscheidung von Läsionen der Kategorie IIF und III therapierelevant. Im Vergleich zur kontrastmittelgestützten CT erreichte CEUS in mehreren Studien eine höhere

Sensitivität als die Schnittbildgebung, im Vergleich zur histologischen Sicherung in Studien eine Sensitivität bis zu 97 %. (111, 112) Rübenthaler et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Auswertung gleichwertige Ergebnisse von CEUS im Vergleich zur MRT in der Evaluation von Nierenläsionen in Bezug auf Sensitivität (96.4 % für beide), Spezifität, positiv prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert. (113) Eine Kombination aus CEUS und kontrastmittelgestützter CT konnte die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zu den einzelnen Modalitäten erhöhen. (114) Im klinischen Alltag bekommen Patienten/Patientinnen mit Kontraindikationen für die Schnittbildverfahren CT und MRT durch die CEUS eine diagnostische Modalität, die ähnliche Treffsicherheit für die Detektion von malignen Nierenläsionen bietet. Im Rahmen einer dynamischen Untersuchung konnte durch die Beurteilung der Kontrastmitteldynamik (durch Beurteilung von *wash-in* und *wash-out*) eine Differenzierung des histologischen Subtyps gezeigt werden, zumindest die Unterscheidung zwischen klarzelligen und nicht klarzelligen (papillären oder chromophoben) NZK war möglich. (115)

## 2 Zielsetzung

Nierenzysten stellen weltweit einen der häufigsten Zufallsbefunde im Rahmen der abdominellen Bildgebung dar. (7) Da komplexe Nierenzysten eine potentielle Malignität aufweisen, ist die diagnostische Beurteilung solcher Läsionen in Form eines standardisierten diagnostischen Algorithmus durch multimodale Bildgebungsverfahren essentiell, um Malignität so früh wie möglich zu detektieren.

Nachdem die Einführung der Bosniak-Klassifikation im Jahre 1986 zur Evaluation von zystischen Nierenläsionen allein für die CT beschrieben wurde, erfolgte von der gleichen Forschungsgruppe rund um Morton A. Bosniak erste Vergleichsstudien mit der im Verlauf zunehmend an Bedeutung gewinnenden MRT. (20, 100) Der Ultraschall stellt jedoch aktuell weltweit die am häufigsten genutzte bildgebende Modalität dar, die zudem von mehreren Fachgebieten genutzt wird. Durch die verbreitete Verfügbarkeit des Ultraschalls und die fortschreitenden Entwicklungen im Bereich von Ultraschallkontrastmitteln wird die kontrastmittelunterstützte Sonographie zunehmend in der Evaluation fokaler Nierenläsionen eingesetzt. Mehrere Studien beschrieben bereits eine Vergleichbarkeit zur Klassifikation der CT, jedoch weist CEUS ähnlich der MRT Vorteile in der Darstellung der Kontrastmittelaufnahme feiner Septen auf. Große, multizentrische Vergleichsstudien fehlen bis dato jedoch.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen herausgearbeitet und beantwortet werden:

- Welchen diagnostischen Stellenwert erreicht CEUS im Vergleich zum Goldstandard, der kontrastmittelgestützten CT, in der Evaluation von zystischen Nierenläsionen in einem großen Patientenkollektiv? Ist die Bosniak-Klassifikation im CEUS vergleichbar zur CT und MRT?
- Wie hoch ist die Detektionsrate von Malignität im Vergleich zu den Schnittbildverfahren CT und MRT verglichen mit der histologischen Sicherung (Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert)?
- Welche Vor- und Nachteile weisen die verschiedenen Modalitäten in der Evaluation von Nierenzysten (insbesondere CEUS) auf?
- Welchen Stellenwert hat CEUS in den regulären Verlaufskontrollen von zystischen Nierenläsionen?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Jeder Patient, bei dem im Rahmen einer kontrastmittelunterstützten Ultraschalluntersuchung eine Nierenzyste nach Bosniak-Klassifikation beschrieben worden ist, wurde in die Arbeit eingeschlossen. Diese Untersuchungen wurden im Rahmen des diagnostischen Algorithmus gemäß einer rechtfertigenden Indikation untersucht. Sofern die Nierenzyste bildgebend entsprechend dargestellt werden konnte, wurde keine Unterscheidung getroffen, ob die Ultraschalluntersuchung primär aufgrund der Nierenzyste oder aufgrund anderer Fragestellungen durchgeführt wurde (z.B. CEUS der Leber mit Nierenzyste als Nebenbefund). Die Bosniak-Klassifikation der zystischen Nierenläsionen war in allen Fällen schriftlich im Befund erfasst. Ein- und Ausschlusskriterien sind in **Tabelle 4** dargestellt. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse lagen keine Abbruchkriterien vor.

#### **Einschlusskriterien**

- CEUS einer Nierenzyste mit Klassifizierung nach Bosniak
- Alter > 18 Jahre
- Vorliegen min. einer kontrastmittelunterstützten Vergleichsuntersuchung

#### **Ausschlusskriterien**

- Fehlende oder native Vergleichsuntersuchung

Tabelle 4: Ein-/Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs der retrospektiven Auswertung

### 3.1.1 Technik und Durchführung des Kontrastmittelultraschalls

#### 3.1.1.1 Patientenvorbereitung

Sämtliche Patienten werden vor der Untersuchung schriftlich und mündlich über die Risiken und Komplikationen einer Kontrastmittelgabe durch den untersuchenden Arzt persönlich aufgeklärt. Eine unterschriebene Einverständniserklärung muss ebenfalls unterzeichnet werden. Im Vorfeld wurde dem Patienten/der Patientin eine periphere venöse Verweilkanüle inklusive angeschlossenen Dreiwegehahn angelegt, über welchen in der Untersuchung das Kontrastmittel appliziert wird. Dies geschieht grundsätzlich am linken Unterarm, um bei der praktischen Durchführung der Untersuchung durch die mitarbeitende Assistenz nicht behindert zu werden.

### **3.1.1.2 Durchführung**

Jede Untersuchung wurde in einem gewissen, durch den Untersucher festgelegten Schema durchgeführt. Beginnend mit der nativen B-Bild Sonographie und somit der nativen Beurteilung der Niere, kam zuerst die farbkodierte Dopplersonographie zum Einsatz, ehe zuletzt der eigentliche dynamische Kontrastmittelultraschall durchgeführt wurde (Split-screen Technik). Auf Kommando des Untersuchers (sobald alle Einstellungen für die CEUS-Untersuchung am Gerät vorgenommen wurden) wurde das Kontrastmittel gefolgt von 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung über einen Dreiwegehahn appliziert. Dies geschah immer in direkter Richtung, um die Mikrobläschen nicht zu zerstören. Zeitgleich startete der Untersucher am Gerät die Videoaufnahme und einen Timer. Dieser diente später zur genauen Beurteilung der Bilder, indem Anflutungszeit sowie Phasen der Nierenperfusion zeitlich eingeteilt werden konnten. Nach rund fünf Minuten ist das Kontrastmittel ausgeschieden, sodass eine suffiziente Beurteilung nach dieser Zeitspanne nicht mehr möglich ist. Hierbei kann eine erneute Kontrastmittelgabe zur Diagnosesicherung sinnvoll sein. Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug in der Regel 10-15 Minuten, konnte jedoch bei unterschiedlichen Untersuchungen variieren. In gewissen Fällen wurde die Kontrastmittelgabe wiederholt, je nach Notwendigkeit und Einschätzung durch den Untersucher. Dafür kann man den mechanischen Index pulsartig erhöhen, wodurch die Mikrobläschen zerstört werden. Durch Umstellung auf einen niedrigeren mechanischen Index kann das Anfluten des Kontrastmittels (also die Dynamik) erneut beurteilt werden. Sämtliche Bildsequenzen wurden digital (als Bilder und Loops) gespeichert und in das klinikinterne PACS-System transferiert.

### **3.1.1.3 Kontrastmittel**

Bei sämtlichen Untersuchungen wurde ein Kontrastmittel zweiter Generation verwendet (SonoVue, Bracco Imaging, Mailand), welches derzeit in Europa als das hauptsächlich verwendete Kontrastmittel gilt. Die ca. 1-10 µm großen Mikrobläschen aus Schwefelhexafluorid mit Phospholipidhülle sind durch ihre Größe, vergleichbar mit einem Erythrozyten, frei kapillargängig, was den wohl wichtigsten Unterschied zu Kontrastmittel aus MRT oder CT darstellt. (78) Durch den Abbau bzw. die Ausscheidung des Kontrastmittels über den Respirationstrakt kann das Kontrastmittel auch bei Menschen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bedenkenlos gegeben werden. (76) Die Vorbereitung des Kontrastmittels wird von einer geschulten Fachkraft am Ultraschallzentrum unter sterilen Bedingungen gemäß der Packungsbeilage durchgeführt. Nachdem der Spritzeninhalt

in eine Durchstechflasche gespritzt wurde, muss durch längeres Schütteln eine homogene Durchmischung von Pulverkomponente und Flüssigkeitskomponente erreicht werden. Es entsteht eine trübe, weißliche und homogene Suspension. Gemäß den Hygienerichtlinien wurde pro Patient/Patientin eine Portion des Kontrastmittels verbraucht. Wichtig ist die Applikation ohne Zwischenglieder (z.B. Filtersysteme bei Zentralvenenkatheter) und in der direkten Richtung des Dreiwegehahnes, um die Mikrobläschen nicht zu zerstören.

#### **3.1.1.4 CEUS- Untersuchungsprotokoll**

Sämtliche CEUS Untersuchungen wurden nach einem standardisierten, den aktuellen Richtlinien (Guidelines) entsprechenden Protokoll von einem erfahrenen Radiologen auf dem Gebiet der Sonographie mit mehr als 25 Jahren Berufserfahrung (DEGUM-Kursleiter Stufe III, Leiter des lokalen Ultraschallzentrums) durchgeführt. Alle eingeschlossenen CEUS Untersuchungen wurden auf einen Untersucher begrenzt, um eine optimale Vergleichbarkeit der Ultraschallbefunde zu erzielen. Alle Untersuchungen der beiden mitarbeitenden Zentren, welche im Rahmen dieser multizentrischen Datenauswertung verglichen wurden, sind nach lokal geltendem Untersuchungsprotokoll durchgeführt worden. Auch hier wurden die Untersuchungen von Experten auf dem Gebiet der Sonographie (Leiter der jeweiligen lokalen Ultraschallzentren) mit mehr als 25 Jahren Berufserfahrung ausgeführt.

#### **3.1.1.5 Verwendete Geräte und Follow-up**

Bei den Ultraschalluntersuchungen kamen high-end Ultraschallgeräte (Aplio500/Aplio i900, Canon Medical Imaging; Acuson Sequoia/S2000/S3000, Siemens Healthineers; HDI 5000/iU22/EPIQ 7/Affiniti, Philips Ultrasound; LOGIQ E9, GE Healthcare and RS80A with Prestige, Samsung Medison Co., Ltd., Seoul, Korea) zum Einsatz. Als Schallkopf wurde ein (Konvex-)Schallkopf mit einem Frequenzspektrum von 3-5 Megahertz (MHz) verwendet. In Fällen von oberflächlich gelegenen Nierentransplantaten im rechten oder linken Unterbauch konnte zusätzlich die Verwendungen eines Linearschallkopfes erfolgt sein. Der mechanische Index lag bei allen CEUS Untersuchungen unter 0,3. Durch die langen Zeiträume, aus denen die Untersuchungen retrospektiv evaluiert wurden, kam es auch in den externen Zentren zur Verwendung von mehreren Ultraschallgeräten. Alle Geräte waren zu jeder Zeit CE-zertifiziert.

Bei den Mehrschicht-CT Untersuchungen kamen 16- und 64-Zeilen CT Scanner zum Einsatz. Es wurden nur CT-Untersuchungen eingeschlossen, welche mit iodhaltigem

Kontrastmittel untersucht wurden. Durch die multizentrische Auswertung kamen äquivalent zur CT mehrere MRT-Scanner zum Einsatz. Native MRT-Untersuchungen wurden wie bei der CT ausgeschlossen.

### **3.1.2 Datensuche**

Für die Volltextsuche wurde die Datenbank des Radiologie-Informationssystems (RIS) durchsucht, festgelegter Zeitrahmen waren alle CEUS Untersuchungen, beginnend mit dem 01.01.2010. Als Schlagworte wurden folgende Begriffe verwendet: CEUS, Zyste, Nierenzyste, Bosniak, KM-Sonographie, CEUS- Niere, SonoVue.

Die erste Suche ergab 2857 Befundtexte, welche mindestens einen der genannten Begriffe allein oder in Kombination enthielten. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden diese Untersuchungen auf einen Untersucher bzw. einen (Befund-)Diktierer eingegrenzt. CEUS Untersuchungen anderer Organsysteme oder Indikationen (u.a. Endoleak-Kontrolle, CEUS der Leber), in denen Nierenzysten als Nebenbefund der Untersuchung aufgefallen sind, wurden miteingeschlossen, sofern es eine dazugehörige Verlaufskontrolle gab. Im Falle intermediärer Zysten ohne definitive Festlegung in eine Kategorie (z.B. Beurteilung im Befund als Bosniak II/IIF) wurde die höhere Bosniak-Klasse für die statistische Auswertung verwendet. Alle Untersuchungen, welche in den schriftlichen Befunden beider Schnittbildverfahren nicht als Bosniak-Kategorie klassifiziert wurden, wurden retrospektiv von einem radiologischen Assistenzarzt mit Erfahrung im Gebiet der Bosniak-Klassifikation bewertet.

### **3.1.3 Datenaufbereitung**

Nach Filterung aller Patienten/Patientinnen wurden sämtliche Verlaufskontrollen untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Verlaufskontrollen eingeschlossen: kontrastmittelgestützte CT, kontrastmittelgestützte MRT und kontrastmittelgestützte Sonographie im Rahmen von Verlaufskontrollen. Ausgeschlossen wurden Fälle mit nativen Vergleichsuntersuchungen, PET-CT oder B-Bild Sonographie. Die Kontrastmitteluntersuchungen wurden zumindest in venöser Kontrastmittelphasen durchgeführt, ein festgelegtes Protokoll mit arterieller Kontrastmittelphase wurde nicht zwingend als Einschlusskriterium definiert, da eine Kontrastmittelaufnahme auch mittels venöser Kontrastmittelphase beurteilt werden kann.

### **3.1.4 Ethikantrag**

Ein Antrag auf retrospektive Datenanalyse unter dem Projektnamen „Retrospektive Datenanalyse des diagnostischen Stellenwertes von kontrastmittelunterstützter Sonographie zur Beurteilung von Nierenzysten unter Verwendung der Bosniak-Klassifikation im Vergleich zur Computertomographie und Magnetresonanztomographie“ wurde durch den lokalen Ethikausschuss am Campus Virchow Klinikum in einer Sitzung am 02.11.2017 beraten (Antragsnummer: EA2/205/17). Die Ethikkommission hat keinerlei Bedenken gegen eine Veröffentlichung der aus dem Projekt erarbeiteten Ergebnisse erhoben.

### **3.1.5 Multizentrische Datenauswertung**

Die Daten wurden gleichermaßen in zwei weiteren deutschen Universitätskliniken erhoben und in einem multizentrischen Ansatz ausgewertet. Teilnehmende Kliniken waren die Klinik für Radiologie der Ludwig-Maximilian-Universität München (Mitarbeitende Ärzte: Prof. Dr. Dirk-Andre Clevert, PD Dr. Johannes Rübenthaler) sowie die Klinik für Radiologie der Universitätsklinik Regensburg (Mitarbeitende Ärzte: Prof. Dr. Ernst-Michael Jung, Dr. Franz-Josef Putz).

## **3.2 Statistische Auswertung**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung. Deskriptive Statistik wurde mittels Kreuztabellen und relativen Häufigkeiten verglichen. Es wurde Median mit Interquartilsabstand (25-75%) erhoben, mittels paarweisen Chi-Quadrat-Test wurden deskriptive Daten (Alter, Geschlecht) in den Subgruppen auf statistische Signifikanz überprüft. Das MS-CT wurde bei der Beurteilung der Bosniak-Klassifikation von Nierenzysten als Goldstandard angewendet. CEUS-Befunde wurden als richtig positiv gewertet, wenn diese auch im MS-CT gleichrangig beschrieben wurden, als falsch-positiv, wenn diese nicht mittels MS-CT bestätigt wurden. Berechnet wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95%-KI).

Die Intra-Klassen-Korrelation (engl. *Intra-Class-Correlation* oder ICC) wurde verwendet, um die Vergleichbarkeit zwischen CEUS und CT bzw. CEUS und MRT Untersuchungen zu bewerten. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient ICC gilt als Maß für die Übereinstimmung, wobei bei ICC=0 gar keine Übereinstimmung und bei ICC=1 eine vollständige Übereinstimmung vorliegt. Zur Interpretation der Intra-Klassen-Korrelation wurde die Einteilung nach Cicchetti (1994) verwendet: Eine ICC unter 0,40 bedeutet eine



schlechte Übereinstimmung, zwischen 0,40 und 0,59 moderat, zwischen 0,60 and 0,74 gut sowie zwischen 0,75 and 1,00 exzellent.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Software Version 24 durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert  $<0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Epidemiologische Ergebnisse

Nach Ausschluss gemäß den In- und Exklusionskriterien umfasste die abschließende Studienpopulation 270 Läsionen mit einer zystischen Nierenläsion. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (Interquartalsabstand 57-73; Spannweite 25-86 Jahre). Insgesamt entfielen 176 Untersuchungen (63,3 %) auf das männliche und 94 Untersuchungen auf das weibliche Geschlecht, dargestellt in **Tabelle 5**.

	<i>Gesamt</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
<i>Anzahl</i>	270	176	94
<i>Median</i>	66 (57-73)	66 (57-73)	66 (56-73)
<i>Minimum</i>	25	29	25
<i>Maximum</i>	86	86	86

Tabelle 5: Deskriptive Analyse der gesamten Studienpopulation sowie nach Aufteilung zwischen Männer und Frauen. Patientenanzahl sowie medianes Patientenalter (mit Interquartalsabstand) und die absoluten Werte bzw. Spannweite (Minimum, Maximum) des Alters der Studienpatienten in Jahren stratifiziert nach Geschlecht.

Insgesamt konnten 83 zystische Nierenläsionen, welche im CEUS detektiert und evaluiert wurden, mit einer Follow-up CT verglichen werden. Ein Vergleich von CEUS zu MRT wurde in 86 Fällen durchgeführt. In 97 Fällen war keine Vergleichsaufnahme mittels CT oder MRT vorliegend, hier wurde die CEUS Verlaufskontrolle untersucht. Die initiale Aufteilung der zystischen Nierenläsionen in die Bosniak-Klassen aus den CEUS Untersuchungen ergab sich wie folgt: 8 Bosniak I (3%), 49 Bosniak II (18,1%), 142 Bosniak IIF (52,6 %), 44 Bosniak III (16,3 %) und 27 Bosniak IV (10,0 %). Eine Übersicht über die Verteilung der Nierenzysten in die Bosniak-Gruppen in CEUS ist in **Abbildung 9** dargestellt.

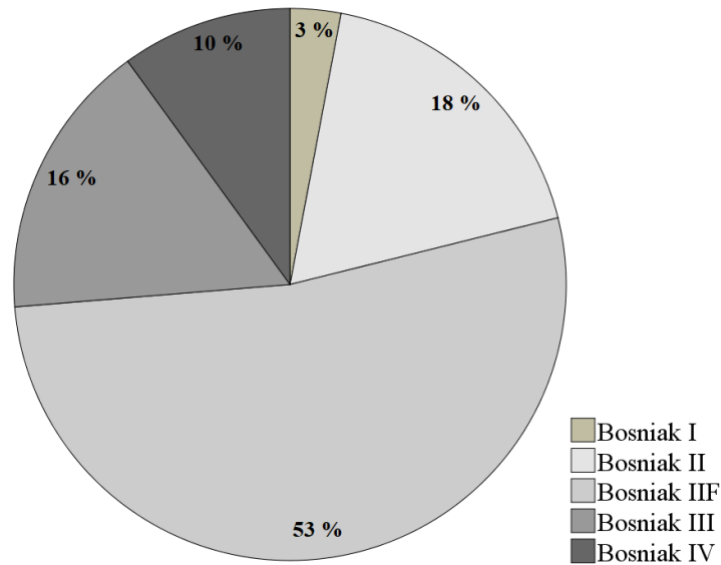


Abbildung 9: Verteilung der Nierenzysten auf die Bosniak-Klassen in der initialen CEUS Untersuchung

In der Verteilung der Bosniak-Klassen aus der initialen CEUS Untersuchung getrennt nach Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in dieser Population (**Tabelle 6**). **Abbildung 10** zeigt die Verteilung der klassifizierten Nierenzysten bei Männern, Frauen und in der Gesamtpopulation.

<i>Kategorie</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Männer (%)</i>	<i>Frauen (%)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Bosniak I</i>	8	5 (2,8)	3 (3,2)	0,847
<i>Bosniak II</i>	49	30 (17,0)	19 (20,2)	0,628
<i>Bosniak IIF</i>	142	89 (50,6)	53 (56,4)	0,435
<i>Bosniak III</i>	44	32 (18,2)	12 (12,8)	0,332
<i>Bosniak IV</i>	27	20 (11,4)	7 (7,4)	0,406

Tabelle 6: Verteilung der Bosniak Klassen aus der initialen CEUS Untersuchung nach Geschlecht. Angabe der Zystenanzahl in Absolutwerten (n) und Prozenten. P-Wert errechnet mittels paarweisen Chi-Quadrat-Test.

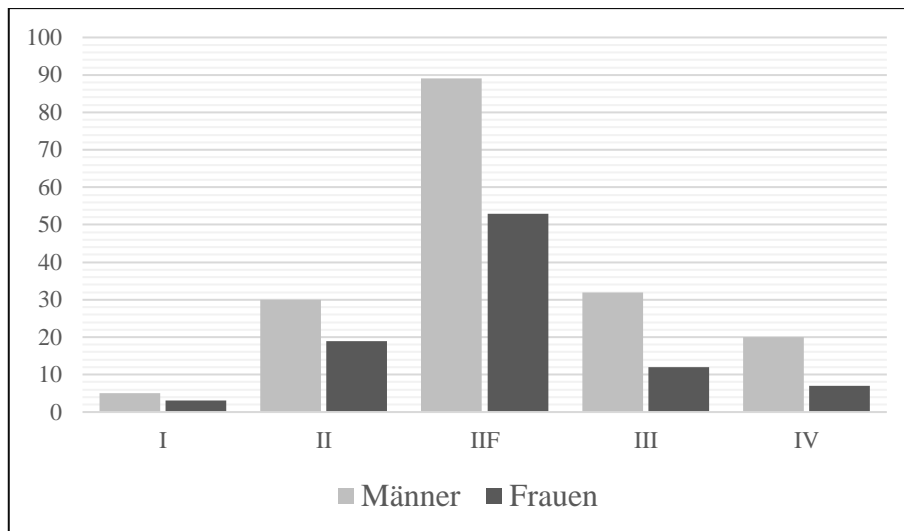


Abbildung 10: Verteilung der nach Bosniak klassifizierten Zysten bei Männern und Frauen aus der initialen CEUS Untersuchung.

Spaltet man die Population nach dem medianen Alter auf, gibt es in den Bosniak-Klassen IIF und III signifikante Unterschiede zwischen Personen, die älter als 66 Jahre und Personen, die jünger als 66 Jahre alt sind. Im Überblick waren in der Bosniak IIF Kategorie signifikant mehr Personen älter als 66 Jahre (61,6 % vs. 43,2 %;  $p=0,003$ ). Umgekehrt waren mehr Personen unter einem Median von 66 Jahren, welche per CEUS als Bosniak III identifiziert werden konnten (21,2 % vs. 11,6 %,  $p=0,048$ ). Die Verteilung der Nierenzysten in den Bosniak-Klassen ist in **Tabelle 7** präsentiert und in **Abbildung 11** graphisch dargestellt.

<i>Kategorie</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Alter &lt;66a (%)</i>	<i>Alter ≥66a (%)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Bosniak I</i>	8	6 (4,5)	2 (1,4)	0,250
<i>Bosniak II</i>	49	26 (19,7)	23 (16,7)	0,630
<i>Bosniak IIF</i>	142	57 (43,2)	85 (61,6)	<b>0,003</b>
<i>Bosniak III</i>	44	28 (21,2)	16 (11,6)	<b>0,048</b>
<i>Bosniak IV</i>	27	15 (11,4)	12 (8,7)	0,592

Tabelle 7: Nach Bosniak klassifizierte Nierenzysten stratifiziert nach medianem Alter der Studienpopulation.

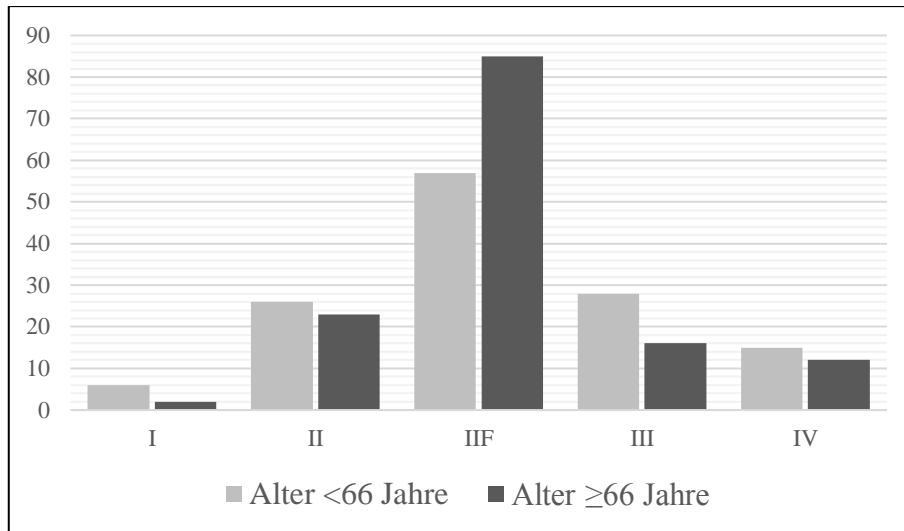


Abbildung 11: Graphische Darstellung der nach Bosniak klassifizierten Nierenzysten, stratifiziert nach medianem Alter.

## 4.2 Vergleich von CEUS zu CT

Insgesamt wurden 83 CEUS Untersuchungen mit einer Follow-up CT Untersuchung verglichen. Die Verteilung der zystischen Nierenläsionen aus den CT Untersuchungen sind in **Tabelle 8** dargestellt. Es ergibt sich aufgeteilt nach Alter und Geschlecht kein signifikanter Unterschied.

Kategorie	Gesamt	Männer (n=55)	Frauen (n=28)	p-Wert	Alter <66a (n=28)	Alter ≥66a (n=55)	p-Wert
Bosniak I	5 (6,0)	3 (5,5)	2 (7,1)	0,843	2 (7,1)	3 (5,5)	0,843
Bosniak II	24 (28,9)	14 (25,5)	10 (35,7)	0,476	7 (25,0)	17 (30,9)	0,761
Bosniak IIF	36 (43,4)	26 (47,3)	10 (35,7)	0,439	14 (50,0)	22 (40,0)	0,525
Bosniak III	10 (12,0)	5 (9,1)	5 (17,9)	0,420	2 (7,1)	8 (14,5)	0,533
Bosniak IV	8 (9,6)	7 (12,7)	1 (3,6)	0,350	3 (10,7)	5 (9,1)	0,657

Tabelle 8: Verteilung der Nierenzysten aus allen CT-Untersuchungen mit Subgruppenanalyse von Alter und Geschlecht, Ermittlung des p-Werts mittels paarweisen Chi-Quadrat-Test

Aus allen verglichenen Untersuchungen wurden insgesamt 23 Nierenzysten (27,7 %) unterschiedlich bewertet, in 19 Fällen (22,9 %) folgte eine Einstufung in eine niedrigere Bosniak-Klasse, in 4 Fällen erfolgt durch die CT ein Upgrade (4,8 %). Alle Zysten der Bosniak I Gruppe blieben unverändert, aus der Bosniak II Klasse wurden je eine Zyste höher und niedriger beurteilt (in Bosniak IIF). Die größten Differenzen gab es in den Gruppen Bosniak IIF und Bosniak III: Aus den Bosniak IIF Zysten wurde eine Läsion als Zyste der Klasse I und zehn Zysten als Bosniak II gewertet, drei Läsionen wurden in die Bosniak III

Gruppe aufgewertet. Aus der Bosniak III Gruppe wurden alle fünf unterschiedlich bewerteten Läsionen runtergestuft (eine in Bosniak II, vier in Bosniak IIF). Zwei Läsionen der Gruppe IV wurden in der CT als Bosniak III klassifiziert.

		<i>Bosniak der CT</i>					
		I	II	IIF	III	IV	Gesamt
<i>Bosniak der initialen CEUS</i>	I	3	0	0	0	0	3
	II	1	13	1	0	0	15
	IIF	1	10	31	3	0	45
	III	0	1	4	5	0	10
	IV	0	0	0	2	8	10
	Gesamt	5	24	36	10	8	83

Tabelle 9: Kreuztabelle mit direktem Vergleich aller Bosniak-Klassen aus der initialen CEUS- Untersuchung und der Follow-Up CT.

Insgesamt erreichen CEUS und CT eine exzellente Vergleichbarkeit in der ICC, gemessen an einem Korrelationskoeffizienten in Klassen von 0,824 (95%-KI: 0,74-0,88; p-Wert <0.001). Die Wertepaare sind in **Tabelle 9** aufgezeichnet und in **Abbildung 12** als Streudiagramm dargestellt.

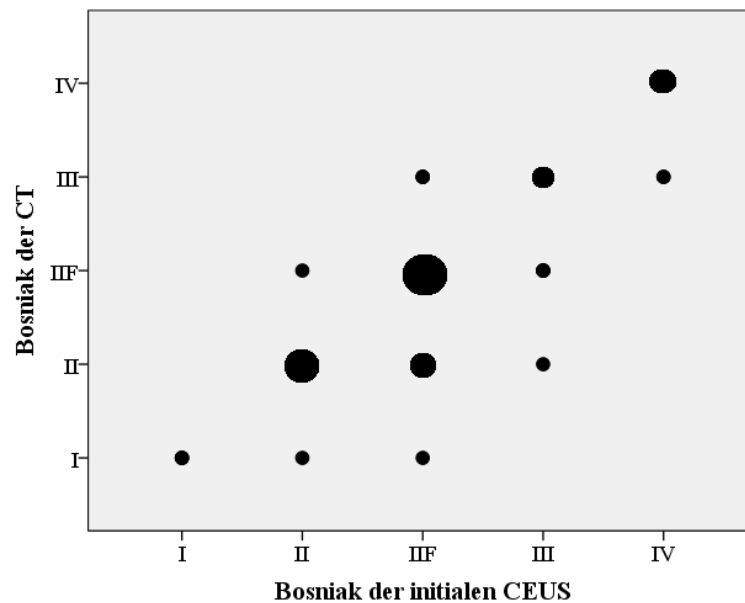


Abbildung 12: Streudiagramm als Vergleich zwischen den Wertepaaren der Bosniak-Klassifikation in CEUS und CT. Der Durchmesser einzelner Punkte stellt sich vergrößert dar, sofern mehrere Werte auf diese Position fallen.

### 4.3 Vergleich von CEUS zu MRT

86 Nierenläsionen aus der initialen CEUS Untersuchung konnten durch eine Follow-up MRT überprüft werden. Die Verteilung der Bosniak Gruppen aus den MRT Untersuchungen mit Darstellung der Subgruppen (Alter, Geschlecht) ist in **Tabelle 10** dargestellt. Es gab mehr Frauen (25,9 %) als Männer (3,4 %) in der Bosniak-Klasse I, darüber hinaus fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen.

<i>Kategorie</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Männer</i> (n=59)	<i>Frauen</i> (n=27)	<i>p-Wert</i>	<i>Alter &lt;66a</i> (n=56)	<i>Alter ≥66a</i> (n=30)	<i>p-Wert</i>
<i>Bosniak I</i>	9 (10,5)	2 (3,4)	7 (25,9)	<b>0,005</b>	6 (10,7)	3 (10,0)	0,788
<i>Bosniak II</i>	19 (22,1)	15 (25,4)	4 (14,8)	0,412	15 (26,8)	4 (13,3)	0,244
<i>Bosniak IIF</i>	24 (27,9)	17 (28,8)	7 (25,9)	0,985	15 (26,8)	9 (30,0)	0,949
<i>Bosniak III</i>	16 (18,6)	10 (16,9)	6 (22,2)	0,773	8 (14,3)	8 (26,7)	0,264
<i>Bosniak IV</i>	18 (20,9)	15 (25,4)	3 (11,1)	0,219	12 (21,4)	6 (20,0)	0,899

Tabelle 10: Verteilung der Nierenzysten aus allen MRT- Untersuchungen mit Subgruppenanalyse von Alter und Geschlecht, Ermittlung des p-Werts mittels paarweisen Chi-Quadrat-Test.

Aus diesen Untersuchungen wurden insgesamt 38 zystische Nierenläsionen in der MRT unterschiedlich bewertet, sowohl in höhere als auch niedrigere Bosniak-Klassen. Keine Veränderung gab es in der Bosniak I Gruppe. In der Klasse Bosniak II wurden sowohl zwei Läsionen höher (Bosniak IIF) als auch niedriger eingestuft (Bosniak I). Aus der Gruppe der Bosniak IIF Zysten wurden fünf Läsionen in die Bosniak I und sieben Läsionen in die Bosniak II Klasse runtergestuft. Des Weiteren wurden zwei Läsionen höher bewertet, je eine als Bosniak III und eine als Bosniak IV Klasse. Aus der Bosniak III Gruppe wurden insgesamt elf Läsionen niedriger bewertet: Eine Läsion als Bosniak I, vier Läsionen als Bosniak II und sieben Läsionen als Bosniak IIF. Vier Nierenzysten wurden höher eingestuft (Bosniak IV). Aus der höchsten Kategorie IV wurden zwei Läsionen niedriger eingestuft, beide in die Bosniak III Kategorie. Eine Darstellung mittels Kreuztabelle wird in **Tabelle 11** präsentiert.

		<i>Bosniak der MRT</i>					
		I	II	IIF	III	IV	Gesamt
<i>Bosniak der initialen CEUS</i>	I	1	0	0	0	0	1
	II	2	8	2	0	0	12
	IIF	5	7	15	2	2	31
	III	1	4	7	12	4	28
	IV	0	0	0	2	12	14
	Gesamt	9	19	24	16	18	86

Tabelle 11: Kreuztabelle mit direktem Vergleich aller Bosniak-Klassen aus der initialen CEUS-Untersuchung und der Follow-Up MRT

Insgesamt erreicht CEUS eine moderate Vergleichbarkeit zur MRT in der ICC mit einem Korrelationskoeffizienten in Klassen von 0,651 (95%-KI: 0,51-0,76;  $p < 0,001$ ), als Streudiagramm dargestellt in **Abbildung 13**.

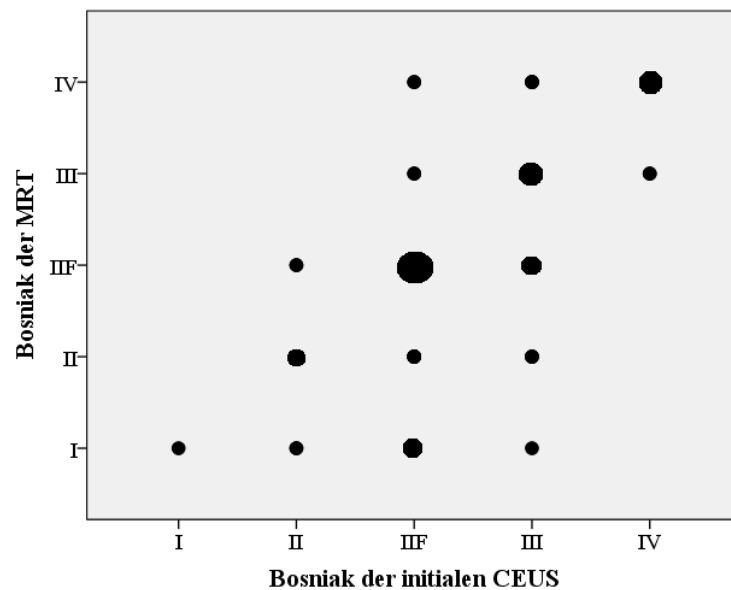


Abbildung 13: Streudiagramm als Vergleich zwischen den Wertepaaren der Bosniak-Klassifikation in CEUS und MRT. Der Durchmesser einzelner Punkte stellt sich vergrößert dar, je nachdem, wie viele Daten auf diese Position fallen.



#### **4.4 Bosniak-Klasse I: Vergleich von CEUS zu CT und MRT**

Acht aus 270 zystischen Nierenläsionen wurden im CEUS als Bosniak I eingestuft (3,0 %). In der CT hingegen konnten fünf Läsionen (n=5/83, 6,0 %) als Bosniak I Zysten identifiziert werden. Bei diesen Befunden war CEUS in 3/83 Fällen (3,6 %) richtig positiv, in 0/83 Fällen (0 %) falsch positiv, in 78/83 Fällen (94,0 %) richtig negativ und in 2/83 Fällen (2,4 %) falsch negativ.

Im Vergleich zum Goldstandard, der CT, erreicht CEUS in der Bosniak I Klasse eine Sensitivität von 60 % (95%-KI: 23-88), Spezifität von 100 % (95%-KI: 95-100), einen PPW von 100 % (95%-KI: 44-100) und einen NPW von 98 % (95%-KI: 91-99). Ein direkter Vergleich (Intra-Klassen-Korrelation) von CEUS und CT in dieser Bosniak-Klasse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,740 (95%-KI: 0,625-0,824),  $p < 0,001$ .

Insgesamt wurden in der MRT neun Nierenzysten (n= 9/83; 10,5 %) aus der Bosniak I Klasse detektiert. Davon war eine identisch zum CEUS Ergebnis (11,1 %), zwei Zysten wurden von der Bosniak II Gruppe durch die MRT runtergestuft (22,2 %), fünf Nierenzysten aus der Bosniak IIF Gruppe (55,6 %) und eine Nierenzyste (11,1 %) wurde durch die MRT aus der Bosniak III Gruppe in die niedrigste Stufe (Bosniak I) runtergestuft. Der Intra-Klassen-Vergleich zwischen CEUS und MRT beschränkt auf die Bosniak Gruppe I ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,156 (95%-KI: -0,056-0,355),  $p = 0,073$ .

## 4.5 Bosniak-Klasse II: Vergleich von CEUS zu CT und MRT

Insgesamt wurden 49 aus 270 Nierenläsionen im CEUS als Bosniak II eingestuft (18,2 %). In der CT wurden 24 von 83 Läsionen (28,9 %) als Bosniak II bewertet. Bei den Befunden aus der Datenbank war CEUS in 13/83 Fällen (15,7 %) richtig positiv, in 2/83 Fällen (2,4 %) falsch positiv, in 57/83 Fällen (68,7 %) richtig negativ und in 11/83 Fällen (13,3 %) falsch negativ.

Im Vergleich zum Goldstandard, der CT, erreicht der CEUS in der Bosniak II Klasse eine Sensitivität von 54 % (95%-KI: 35-72), Spezifität von 97 % (95%-KI: 88-99), einen PPW von 100 % (95%-KI: 70-100) und einen NPW von 95 % (95%-KI: 83-99). Ein direkter Vergleich (Intra-Klassen-Korrelation) von CEUS und CT in dieser Bosniak-Klasse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,568 (95%-KI: 0,404-0,698),  $p < 0,001$ .

Insgesamt wurden in der MRT 19 Nierenzysten ( $n = 15/83$ ; 18,1 %) als Bosniak II Klasse detektiert. Davon waren acht Läsionen identisch zum CEUS Ergebnis (42,1 %), sieben Zysten wurden von der Bosniak IIF Gruppe durch die MRT runtergestuft (38,9 %) und vier Nierenzysten wurden aus der Bosniak III Gruppe (21,1 %) runtergestuft. Der Intra-Klassen-Vergleich zwischen CEUS und MRT beschränkt auf die Bosniak Gruppe II ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,415 (95%-KI: 0,224-0,575),  $p < 0,001$ .

#### **4.6 Bosniak- Klasse IIF: Vergleich von CEUS zu CT und MRT**

Insgesamt wurden 142 aus 270 Nierenläsionen im CEUS als Bosniak IIF eingestuft (52,6 %). In der CT wurden 36 von 83 Läsionen (43,4 %) als Bosniak IIF bewertet. Bei den Befunden aus der Datenbank war CEUS in 31/83 Fällen (37,4 %) richtig positiv, in 14/83 Fällen (16,9 %) falsch positiv, in 33/83 Fällen (39,8 %) richtig negativ und in 5/83 Fällen (6,0 %) falsch negativ.

Im Vergleich zum Goldstandard, der CT, erreicht der CEUS in der Bosniak IIF Klasse eine Sensitivität von 86 % (95%-KI: 71-94), Spezifität von 70 % (95%-KI: 56-81), einen PPW von 69 % (95%-KI: 54-80) und einen NPW von 87 % (95%-KI: 73-94). Ein direkter Vergleich (Intra-Klassen-Korrelation) von CEUS und CT in dieser Bosniak-Klasse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,546 (95%-KI: 0,376-0,681),  $p < 0,001$ .

Insgesamt wurden in der MRT 24 Nierenzysten ( $n=24/83$ ; 28,9 %) aus der Bosniak IIF Klasse detektiert. Davon waren 15 Läsionen identisch zum CEUS Ergebnis (62,5 %), sieben Zysten wurden von der Bosniak III Gruppe durch die MRT niedriger eingestuft (29,2 %) und zwei Nierenzysten wurden aus der im CEUS beschriebenen Bosniak II Gruppe (8,3 %) höher eingestuft. Der Intra-Klassen-Vergleich zwischen CEUS und MRT beschränkt auf die Bosniak Gruppe IIF ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,337 (95%-KI: 0,137-0,511),  $p=0,001$ )

#### **4.7 Bosniak- Klasse III: Vergleich von CEUS zu CT und MRT**

Insgesamt wurden 44 aus 270 Nierenläsionen im CEUS als Bosniak III eingestuft (16,3 %). In der CT wurden 10 von 83 Läsionen (12,0 %) als Bosniak III bewertet. Bei diesen Befunden war CEUS in 5/83 Fällen (6,0 %) richtig positiv, in 5/83 Fällen (6,0 %) falsch positiv, in 68/83 Fällen (82,0 %) richtig negativ und in 5/49 Fällen (6,0 %) falsch negativ.

Im Vergleich zum Goldstandard, der CT, erreicht der CEUS in der Bosniak III Klasse eine Sensitivität von 50 % (95%-KI: 24-76), Spezifität von 93 % (95%-KI: 85-97), einen PPW von 50 % (95%-KI: 24-76) und einen NPW von 93 % (95%-KI: 85-97). Ein direkter Vergleich (Intra-Klassen-Korrelation) von CEUS und CT in dieser Bosniak-Klasse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,436 (95%-KI: 0,246-0,595),  $p < 0,001$ ).

Insgesamt wurden in der MRT 16 Nierenzysten ( $n = 16/83$ ; 19,3 %) aus der Bosniak III Klasse detektiert. Davon waren zwölf Läsionen identisch zum CEUS Ergebnis (75 %), zwei Zysten wurden von der Bosniak IV Gruppe durch die MRT niedriger eingestuft (12,5 %) und zwei Nierenzysten wurden aus der im CEUS beschriebenen Bosniak II Gruppe (12,5 %) höher eingestuft. Der Intra-Klassen-Vergleich zwischen CEUS und MRT beschränkt auf die Bosniak Gruppe III ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,394 (95%-KI: 0,201-0,558),  $p < 0,001$ ).

## **4.8 Bosniak- Klasse IV: Vergleich von CEUS zu CT und MRT**

Insgesamt wurden 27 aus 270 Nierenläsionen im CEUS als Bosniak IV eingestuft (10,0 %). In der CT wurden acht von 83 Läsionen (9,6 %) als Bosniak IV bewertet. Bei diesen Befunden war CEUS in 8/83 Fällen (9,6 %) richtig positiv, in 0/83 Fällen (0 %) falsch positiv, in 73/83 Fällen (88,0 %) richtig negativ und in 2/83 Fällen (2,4 %) falsch negativ.

Im Vergleich zum Goldstandard, der CT, erreicht der CEUS in der Bosniak IV Klasse eine Sensitivität von 100 % (95%-KI: 68-100), Spezifität von 97 % (95%-KI: 91-99), einen PPW von 80 % (95%-KI: 49-94) und einen NPW von 100 % (95%-KI: 95-100). Ein direkter Vergleich (Intra-Klassen-Korrelation) von CEUS und CT in dieser Bosniak-Klasse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,877 (95%-KI: 0,816-0,918),  $p < 0,001$ .

Insgesamt wurden in der MRT 18 Nierenzysten ( $n = 18/83$ ; 21,7 %) aus der Bosniak IV Klasse detektiert. Davon waren 12 Läsionen identisch zum CEUS Ergebnis (66,7 %), vier Zysten wurden von der Bosniak III Gruppe durch die MRT höher eingestuft (22,2 %) und zwei Nierenzyste wurden aus der im CEUS beschriebenen Bosniak III Gruppe (11,1 %) höher eingestuft. Der Intra-Klassen-Vergleich zwischen CEUS und MRT beschränkt auf die Bosniak Gruppe IV ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,696 (95%-KI: 0,569-0,791),  $p < 0,544$ .

## 4.9 Follow-Up von Nierenzysten mittels CEUS

Insgesamt wurden 97 Untersuchungen mit CEUS Follow-up Untersuchungen verglichen, hier liegt kein Goldstandard vor. Diese Patienten bekamen weder CT noch MRT Untersuchung in Folge der initialen CEUS-Abklärung, wodurch hier lediglich die Stabilität von zystischen Nierenläsionen in der Untersuchung mittels CEUS über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten untersucht werden konnte. Die Verteilung der Nierenzysten im Verlauf wird in **Tabelle 12** dargestellt. Dabei gab es in der Gruppe der Bosniak I und Bosniak III Zysten keine Änderung. In der Klasse Bosniak II wurden fünf Läsionen in die nächsthöhere Klasse eingeteilt sowie von der Bosniak IIF Gruppe sieben Läsionen in die Gruppe II runtergestuft. Keine Gruppe III Läsion wurde aufgewertet, ebenso wurde keine Bosniak IV Läsion mittels CEUS als Follow-Up untersucht.

		<i>Bosniak des Follow up CEUS</i>				
		I	II	IIF	III	Gesamt
<i>Bosniak des initialen CEUS</i>	I	4	0	0	0	4
	II	0	17	5	0	22
	IIF	0	7	62	0	69
	III	0	0	0	2	2
	Gesamt	4	24	67	2	97

Tabelle 12: Kreuztabelle der initialen Bosniak Klassifikation in der CEUS Untersuchung sowie im Follow-Up.

## 4.10 Intervention und Malignität

Insgesamt wurden 35 Interventionen durchgeführt, was 13,3 % der Fälle aus den gesamten Untersuchungen betrifft (n=270). Aus diesen 35 Interventionen waren 17 Interventionen eine totale Nierenresektion (Nephrektomie, 47,2 %), 14 Fälle fielen auf die Nierenteilresektion (38,9 %) und vier Fälle von minimal invasiver Therapie (11,1 %). Die Gesamtaufteilung der Interventionen wird in **Abbildung 14** dargestellt.

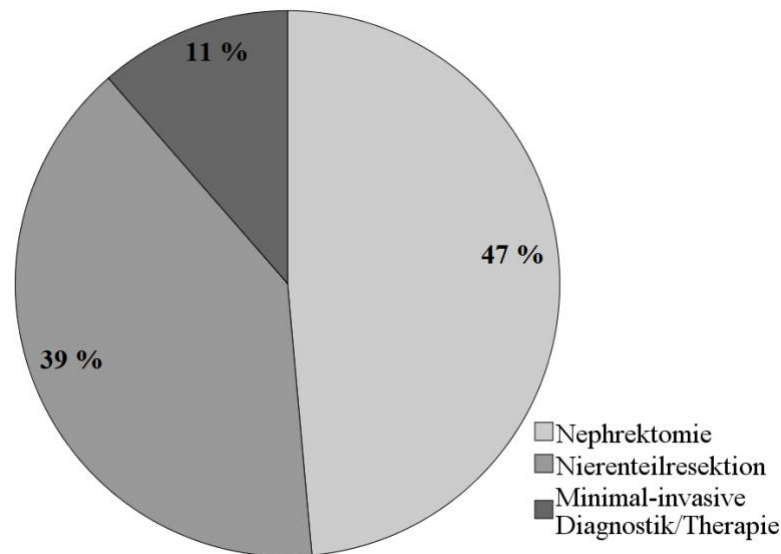


Abbildung 14: Verteilung der in 36 Fällen durchgeführten Interventionen. Den größten Anteil zeigt hier die totale Nephrektomie, gefolgt von der partiellen Nierenresektion/Nierenteilresektion. Minimal-invasive Therapie/Diagnostik umfasst histopathologische Sicherung durch Punktion oder Durchführung einer RFA.

Aufgeteilt auf die Bosniak Gruppen im initialen CEUS wurden je eine Intervention von Zysten der Bosniak Gruppe II (3,2 %) und eine Intervention der Gruppe IIF (3,2 %) durchgeführt. Die Mehrzahl der Interventionen verteilte sich auf die Gruppen III (12 Interventionen, 38,7 %) und auf die Klasse Bosniak IV (17 Interventionen, 54,8 %). **Abbildung 15** stellt die Verteilung der Interventionen auf die Bosniak-Kategorien dar.

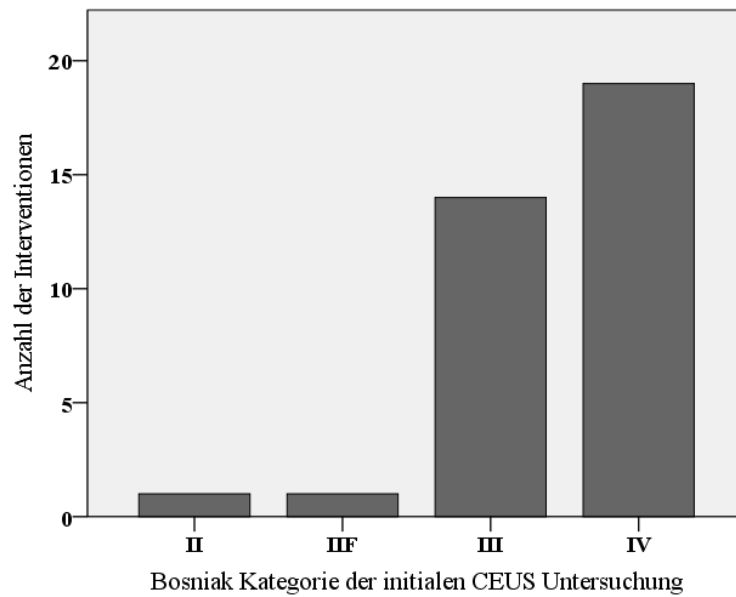


Abbildung 15: Verteilung der Interventionen nach der Bosniak-Klassifikation in der initialen CEUS Untersuchung. Es wurde keine Intervention der Gruppe Bosniak I durchgeführt.

Alle Untersuchungen von Patienten/Patientinnen, wo zusätzlich ein histopathologischer Befund vorliegt, wurden hinsichtlich eines Verdachts auf Malignität im initialen CEUS untersucht. Demnach musste eine eindeutige, schriftlich verfasste Verdachtsdiagnose auf ein Malignom vorliegen. Ein Vergleich von Verdachtsdiagnose im CEUS und histopathologischer Sicherung konnte in 35 Fällen durchgeführt werden. Als Diagnosesicherung wurde in neun Fällen eine CT und in 20 Fällen eine zusätzliche MRT durchgeführt. Bei den Befunden aus der Datenbank war CEUS in 28/36 Fällen (77,8 %) richtig positiv, in 3/36 Fällen (8,3 %) falsch positiv, in 1/36 Fällen (2,8 %) richtig negativ und in 4/36 Fällen (11,1 %) falsch negativ. Dies entspricht einer Sensitivität von 88 % (95%-KI: 72-95), Spezifität von 25 % (95%-KI: 5-70), einen PPW von 90 % (95%-KI: 75-94) und einen NPW von 20 % (95%-KI: 4-62).



## 5 Diskussion

### *Vergleich CEUS zu CT*

Die Bosniak-Klassifikation wurde initial im Jahre 1986 auf Basis von morphologischen Zeichen in der CT entwickelt und in den frühen 90er Jahren um die Bosniak IIF Klasse erweitert. Ein Vergleich der CT mit der MRT in der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen wurde ebenfalls erstmals von der Forschungsgruppe rund um G. Israel und M.A. Bosniak durchgeführt. (116) In den kommenden Jahren wurden beide Modalitäten mehrfach das Ziel von wissenschaftlichen Studien zur Validierung der Daten. Durch den zunehmenden Gebrauch von CEUS rückt diese Modalität in den Fokus der Wissenschaft und klinischen Routine.

Unsere Ergebnisse im Vergleich von CEUS und CT bestätigen die in der Literatur bekannten Daten in einem multizentrischen Modell. Insgesamt zeigt sich die Bosniak-Klassifikation zur Beurteilung von Nierenzysten gut vergleichbar zur CT. In einer jedoch nicht unbeträchtlichen Fallanzahl ergab sich eine Einstufung der Nierenzysten in eine niedrigere Gruppe (n=23/83, 28 %). Vergleichend dazu wurden bereits in anderen Studien ähnliche Fallzahlen mit unterschiedlicher Einteilung von Nierenzysten zwischen CEUS und der kontrastmittelgestützten CT beschrieben, beispielsweise mit 19 % (n=7/37) etwas geringer bei Clevert et al. (2008) oder gleichwertig mit 26 % (n=8/31) der Fälle bei Park et al. (104,106) In der Intra-Klassen-Korrelation zeigt sich nur in den Klassen I und IV eine exzellente Übereinstimmung mit der CT, in den intermediären Bosniak-Gruppen II-III zeigen sich nur eine moderate Übereinstimmung. Insgesamt im Vergleich jedoch deutlich besser als die Übereinstimmung im Vergleich von CEUS zu MRT, dargestellt in **Tabelle 13**.

Bosniak Klasse	CEUS vs. CT		CEUS vs. MRT	
	ICC (95%-KI)	p-Wert	ICC (95%-KI)	p-Wert
I	0,740 (0,625-0,824)	p<0,001	0,156 (-0,056-0,355)	p=0,073
II	0,568 (0,404-0,698)	p<0,001	0,415 (0,224-0,575)	p<0,001
IIF	0,546 (0,376-0,681)	p<0,001	0,337 (0,137-0,511)	p=0,001
III	0,436 (0,246-0,595)	p<0,001	0,394 (0,201-0,558)	p<0,001
IV	0,877 (0,816-0,918)	p<0,001	0,696 (0,569-0,791)	p<0,544

Tabelle 13: Übersicht der Intra-Klassen-Korrelation von CEUS zu CT und CEUS zu MRT in allen Bosniak-Klassen mit Korrelationskoeffizienten (95%-KI) und p-Wert.

CEUS hat insbesondere die Eigenschaft, eine höhere Anzahl an (hauch-)dünnen Septen darstellen zu können als die CT (vergleiche auch **Abbildung 16**). Zudem wird die Wanddicke von zystischen Nierenläsionen oft dicker bzw. höher bewertet.

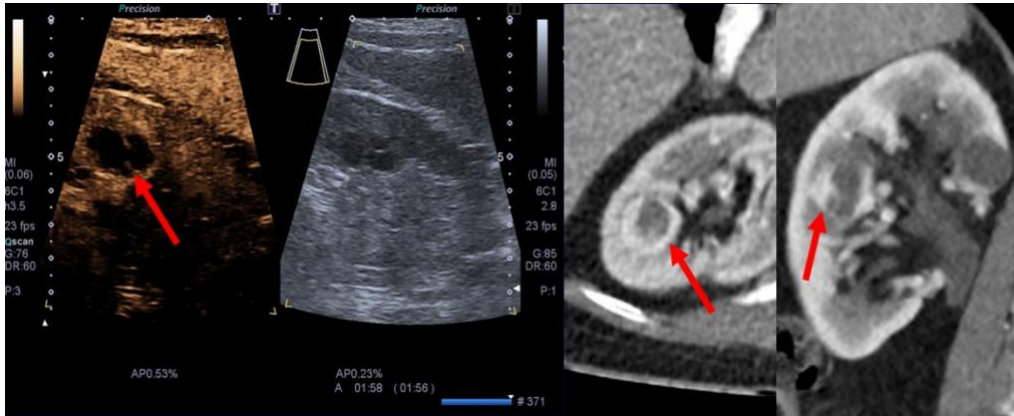


Abbildung 16: CEUS Untersuchung mit guter Darstellung von feinen, intraluminale Septierungen (links, Pfeilmarkierung) sowohl in der Kontrastaufnahme als auch im B-Bild. Hingegen zeigen sich die Septen in arteriellen Kontrastmittelaufnahme der CT nur schwer abgrenzbar. Hier ist eine deutliche, randständige Kontrastmittelaufnahme zu erkennen.

Da die Anzahl der Septen sowie die Dicke der Septierungen (z.B. Bosniak II mit einer Septendicke  $< 1$  mm) ein wichtiges Diagnosekriterium der Bosniak-Klassifikation ist, können diese Eigenschaften der Darstellung dazu führen, dass die Nierenläsion im CEUS in eine höhere Bosniak-Kategorie eingeteilt wird. Die vorliegende Studie bestätigt die in der Literatur beschriebene Eigenschaft, dass CEUS aufgrund der besseren Septendarstellung und der deutlich genaueren und besseren Darstellung des Kontrastmittelenhancements dieser Septen dazu neigt, Zysten zu hoch zu bewerten. (103–106, 111) Insbesondere feine, noduläre Anteile können durch höhere Ortsauflösung und Darstellung einzelner Mikrobäschen als diskrete Kontrastmittelaufnahme identifiziert und somit als Bosniak IIF bewertet werden, wogegen diese Feinheiten in der CT nicht abgrenzbar sind. Insbesondere in der Gruppe der Bosniak IIF Zysten gab es in dieser Studie die größten Differenzen, vorwiegend erfolgte durch die CT eine Abstufung (vergleiche auch **Abbildung 17**). Sowohl in Zysten der Klasse II als auch Klasse IIF besteht kein Interventionsbedarf, jedoch würde sich das Zeitintervall der geplanten Follow-up Untersuchung verschieben (Bosniak II: 12 Monate vs. Bosniak IIF: 6 Monate). Aufgrund des tendenziellen Upgrades durch CEUS muss insbesondere die Bosniak IIF Klasse kritisch betrachtet werden. Hier würde es im entscheidenden Fall dadurch zu einer therapeutischen Relevanz kommen, da die Klassifikation eine Entfernung im Falle einer Bosniak III Zyste empfiehlt. Gerade in dieser Konstellation kann die Nutzung

von mehreren bildgebenden Verfahren eine Hilfestellung leisten, um eine sichere Diagnose zu stellen und im Zweifelsfall ein operatives Vorgehen einer benignen Läsion zu vermeiden.

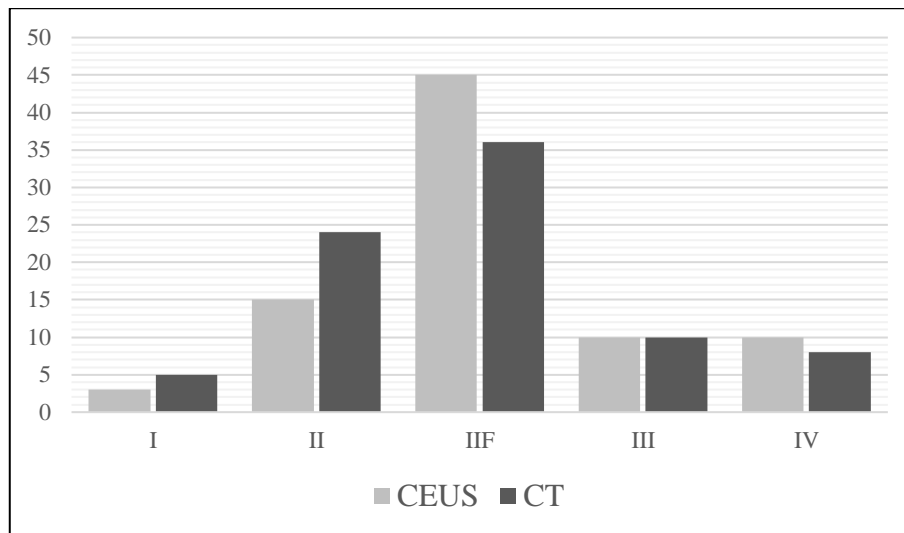


Abbildung 17: Direkter Vergleich der Verteilung aller Nierenzysten auf die Bosniak-Gruppen, welche mittels CEUS und CT untersucht wurden.

In **Abbildung 18** wird der Fall einer sehr guten Vergleichbarkeit zwischen CEUS und CT im Falle eines intrazystischen Nierenzellkarzinoms dargestellt. Die suspekthe Raumforderung im intramuralen Anteil der Zystenwand (einer simplen Bosniak I Nierenzyste) wird in beiden Modalitäten exzellent dargestellt, wobei durch die bessere Ortsauflösung des Ultraschalls die Begrenzungen in CEUS etwas schärfer sind. Nach operativer Entfernung wurde die in beiden Modalitäten beschriebene Verdachtsdiagnose eines intrazystischen Nierenzellkarzinoms durch den histopathologischen Befund bestätigt. In beiden Modalitäten konnte der malignomsuspekthe Anteil also sehr gut dargestellt werden.

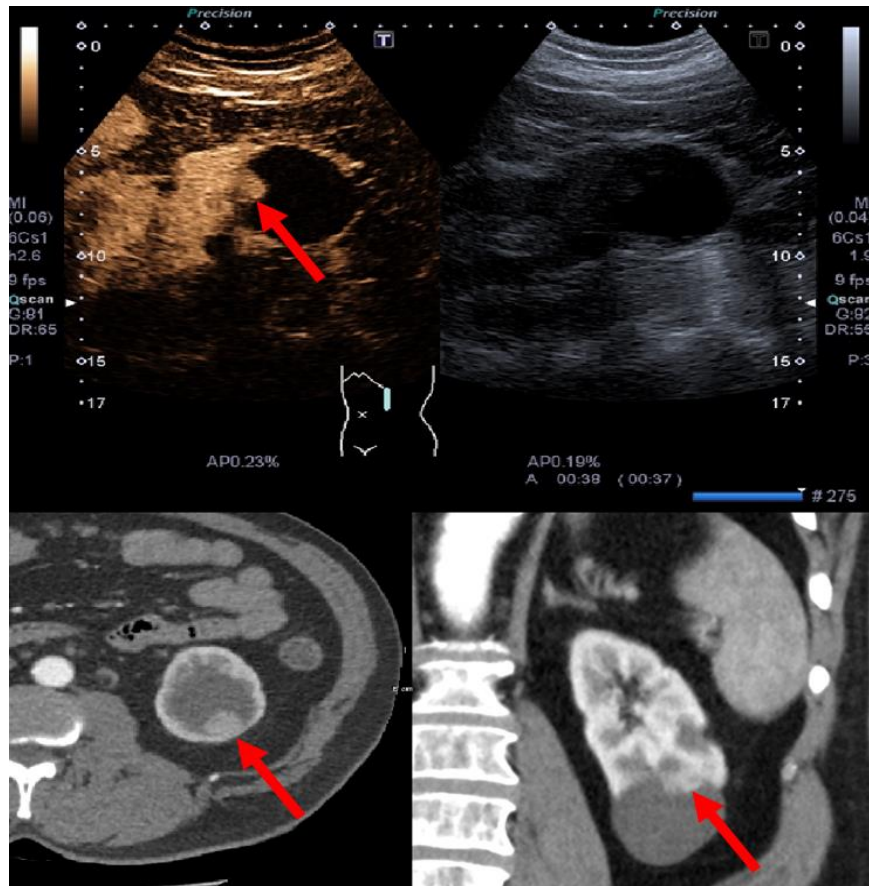


Abbildung 18: Split-Screen der CEUS Untersuchung und CT in arterieller Kontrastmittelpfase (koronare Rekonstruktion und axiale Schnittebene). Fallbeispiel eines stark kontrastmittelaufnehmenden Weichteilanteils in der Wand einer simplen Nierenzyste in CEUS und CT (Pfeilmarkierung). Die histopathologische Sicherung ergab ein intrazystisches Nierenzellkarzinom.

Im direkten Vergleich müssen die Vor- und Nachteile beider Modalitäten gegenübergestellt werden. Durch die fehlende Strahlenbelastung und Nutzung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (und noch ohne Dialysepflicht) kann CEUS insbesondere bei älteren Patienten eine wichtige Rolle in der Verlaufsdagnostik komplexer Nierenzysten eine Rolle spielen. (79) Ob die alleinige Diagnostik malignitätssuspekter zystischer Läsionen mittels CEUS bestätigt werden kann, muss kritisch betrachtet werden, da Durchführung, Interpretation und letztlich die Abgrenzung benigner Differentialdiagnosen (dem Onkozytom) auf Erfahrung und Fertigkeiten des Untersuchers basieren. Vor- und Nachteile aller drei Modalitäten sind in **Tabelle 13** dargestellt.

	<b>B-Bild Sonographie</b>	<b>CEUS</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schnell verfügbar</li> <li>• Orientierend</li> <li>• Keine Kontraindikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gute Verträglichkeit</li> <li>• Selten Komplikationen</li> <li>• Fehlende Nephrotoxizität</li> <li>• Genaueste Darstellung der Mikrovaskularisation</li> <li>• Hohe Ortsauflösung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisiertes Protokoll</li> <li>• Langjährige Erfahrung</li> <li>• Goldstandard der Bosniak-Klassifikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisiertes Protokoll</li> <li>• Weichteildarstellung</li> <li>• Keine Strahlenbelastung</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersucherabhängig</li> <li>• Native Untersuchung</li> <li>• Beeinflusst durch Co-Faktoren (US-Gerät, Patientenkonfiguration)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assistenz</li> <li>• Untersucherabhängig</li> <li>• Beeinflusst durch Co-Faktoren (US-Gerät, Patientenkonfiguration)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlenbelastung</li> <li>• Kontraindikationen: Nephrotoxizität</li> <li>• Allergische Reaktionen</li> <li>• Begleiterkrankungen (z.B. Hyperthyreose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lange Untersuchungszeit</li> <li>• Atemartefakte</li> <li>• Kontraindikationen: Herzschrittmacher ohne MRT Modus</li> <li>• Kontrastmittelallergie</li> <li>• Eingeschränkte Nierenfunktion</li> </ul>

Tabelle 14: Übersicht der Vor- und Nachteile aller Modalitäten, welche im Rahmen der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen zur Anwendung kommen.

### *Vergleich CEUS zu MRT*

Durch den vermehrten Einsatz von MRT als einer Modalität ohne Strahlenbelastung wurde diese Schnittbildgebung in der Evaluation zystischer Nierenläsionen vermehrt im Vergleich zur CT untersucht. Auch wenn die Bosniak-Klassifikation auf CT-Zeichen basiert, sind die Ergebnisse vergleichbar mit der MRT. Eine wichtige Stellung nimmt hierbei eine Arbeit aus der Gruppe rund um G. Israel und M. Bosniak ein, welche CT und MRT in der morphologischen Beurteilung von Nierenzysten untersuchten. (101) In genannter Arbeit wurden 56 von 69 zystischen Nierenläsionen in beiden Modalitäten gleich bewertet (81 %), wobei 13 Läsionen unterschiedlich differenziert wurden (19 %). Als Resultat wurden sieben Läsionen in der MRT höher eingestuft als in der CT (10 %). Im Detail ergab sich eine Aufwertung von zwei Läsionen aus der Bosniak II in die IIF Gruppe, drei Läsionen von der Bosniak IIF in die Bosniak III und zwei Läsionen von der Bosniak III in die Bosniak IV Gruppe. In 12 % der Fälle wurden in der MRT mehr Septen detektiert (Upgrade in zwei Fällen) sowie eine deutlichere Darstellung der Wandverdickung und ihrer Irregularität, welche konsekutiv zu einem Upgrade in eine höhere Bosniak-Klasse in sechs Fällen. Im Vergleich von MRT und CT spielen daher insbesondere die Darstellung der Septen und Wandverdickungen bzw. Wandirregularitäten eine Rolle, was zur Einstufung in eine höhere Gruppe führen kann. Kalzifikationen, welche in der MRT grundsätzlich schlechter darstellbar sind, spielen in der Klassifikation von Nierenzysten generell nur eine untergeordnete Rolle, da allenfalls ein Upgrade der niedrigen Bosniak-Klassen erfolgen

kann (z.B. von Klasse I in II oder II in IIF), welche nicht mit einer therapeutischen Relevanz wie einer Intervention (bioptische Sicherung, minimal invasive Therapiemethode oder operative Entfernung) behaftet wären. Ferreira et al. konnten diese Beobachtung bestätigen. In dieser Arbeit wurden 15 aus 42 zystischen Nierenläsionen durch die MRT höher bewertet als durch die CT, wodurch in sechs Fällen ein Wechsel der Behandlungsplanung erfolgte. Nur zwei Läsionen wurden durch die CT höher bewertet, eine davon mit einem Wechsel der Behandlung. (117)

Einen Vergleich zwischen CEUS und der MRT gibt es nur begrenzt, da die CT unverändert als Goldstandard der Bosniak-Klassifikation gilt. Die vorliegende Studie stellt einen direkten Vergleich dar, jedoch ohne gleichzeitigem Vorliegen eines Goldstandards in dieser Gruppe. Es zeigt sich, dass die Klassifikation von CEUS im Vergleich zur MRT wesentlich mehr Abweichungen aufweist als im Vergleich zur CT, insbesondere in den Gruppen Bosniak IIF und Bosniak III (vergleiche **Abbildung 19**). Durch den Vorteil einer dynamischen Untersuchung und deutlich genaueren Darstellung des Kontrastmittelenhancements scheint CEUS auch im Vergleich zur MRT zystische Läsionen zu hoch einzuordnen.

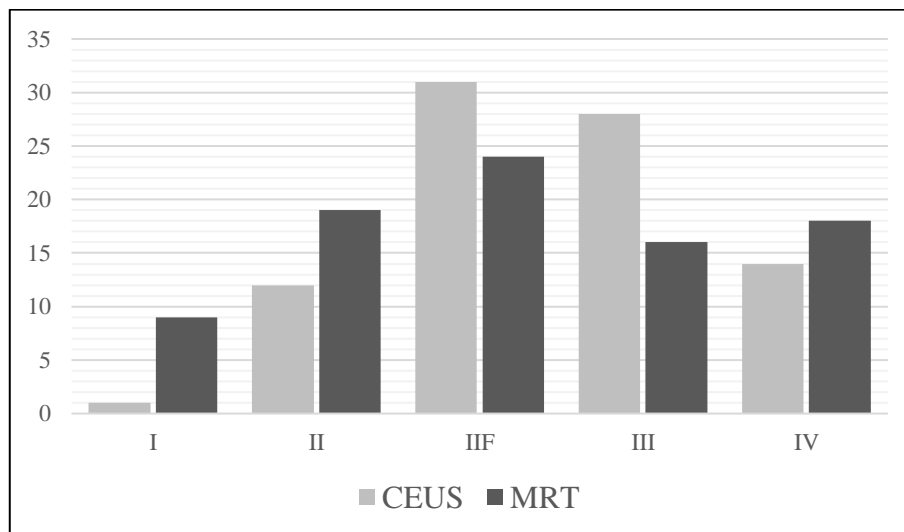


Abbildung 19: Direkter Vergleich der Verteilung von allen Nierenzysten auf die Bosniak-Gruppen, welche mittels CEUS und MRT untersucht wurden.

Zudem kann in der MRT der Zysteninhalt besser beurteilt werden z.B. im Falle eingbluteter (hämorrhagischer) Nierenzysten, wodurch sich CEUS zumeist nur ein Binnenecho zeigt. **Abbildung 20** zeigt die Vorteile der beiden Modalitäten anhand eines Falles, in dem die Diagnose durch die morphologische Beurteilung mit Hilfe der MRT erfolgte, nachdem eine ausgeprägte Kontrastmitteldynamik im CEUS erkannt werden konnte, die Zyste jedoch sonographisch nicht optimal darstellbar war.

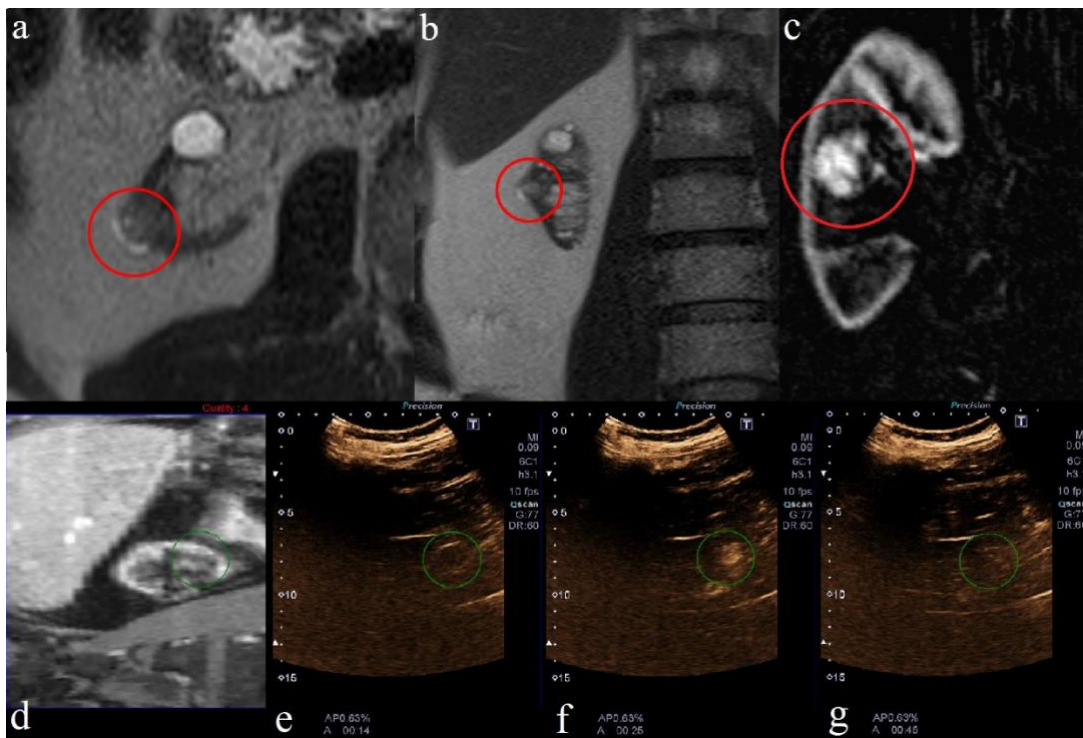


Abbildung 20: Beispiel der unterschiedlichen Eigenschaften beider Modalitäten:

a,b) Axiale und koronare T2-gewichtete Sequenz: Nachweis einer zystischen Läsion der lateralen rechten Niere mit klar dargestelltem, soliden Anteil im Zentrum.

b) Subtraktionsaufnahme im Rahmen der dynamischen MRT: Starke Kontrastmittelaufnahme der zystischen Läsion.

d) CT Datensatz zur Bildfusion der CEUS-Untersuchung der oberen Läsion, welche chronologisch vorab durchgeführt wurde

e-g) Bei insgesamt schlechter Abgrenzbarkeit der Nierenzyste im CEUS ist das

Kontrastmittelaufnahmeverhalten deutlich dargestellt: Keine Kontrastmittelaufnahme nach 14 Sekunden (e), starke Kontrastmittelaufnahme nach 25 Sekunden (f), rasches Washout der Läsion nach 45 Sekunden (g)

Hinsichtlich der physikalischen Gegebenheiten kann CEUS einerseits problemlos bei Patienten mit Herzschrittmachern eingesetzt werden, welche eine relative Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung darstellen. Obwohl bereits viele neuwertige Schrittmacher mit einem MRT-Modus ausgestattet sind, besteht in der klinischen Routine häufig Skepsis darüber, ob dieses Risiko eingegangen werden soll. Ebenso ist der Vorteil einer fehlenden Nephrotoxizität des US-Kontrastmittels auch im Vergleich zur MRT nennenswert, selbst wenn die Richtlinien im Vergleich zu CT-Kontrastmittel eine niedrigere GFR tolerieren.

### Follow-up bei komplexen Nierenzysten

Das bildgebende Follow-up von Nierenzysten der Bosniak-Klasse IIF hat sich als sichere Methode etabliert, wobei ein Minimum von fünf Jahren als Verlaufskontrolle empfohlen wird. Bosniak et al. beschreiben auch, dass Progress (Änderung des Kontrastmittelenhancements oder der Zystenarchitektur) die Läsion upegradet werden muss und demnach eine chirurgische Entfernung indiziert ist. (37) Das therapeutische Management von Zysten der Bosniak I und Bosniak IV Zysten ist geradlinig in Form keiner Therapie oder einer operativen Entfernung. Jedoch zeigen bereits Zysten der Klasse Bosniak II einen nicht vernachlässigbaren Anteil an Malignomen, welche oft erst nach Progress über eine gewisse Zeitspanne oder mit klinisch korrelierender Symptomatik diagnostiziert bzw. operativ entfernt werden. Eine genaue Übersicht der Inzidenz von Malignomen in den einzelnen Bosniak-Klassen von Weibl et al. wird in **Tabelle 14** dargestellt. Auch in den Gruppen II und IIF gibt es einen nicht vernachlässigbaren Anteil an Malignomen.

Studie	Anzahl der Raumforderungen pro Bosniak-Kategorie			
	Bosniak II	Bosniak IIF	Bosniak III	Bosniak IV
Brown et al. (118)	0/4	-	3/12	4/6
Aronson et al. (24)	0/4	-	4/7	5/5
Bellman et al. (119)	0/5	-	0/5	-
Cloix et al. (120)	1/7	-	4/13	7/10
Wilson et al. (29)	4/5	-	4/4	6/6
Siegel et al. (30)	1/8	-	5/11	26/29
Bielsa et al. (121)	1/8	-	7/9	3/3
Koga et al. (32)	1/2	-	10/10	12/12
Curry et al. (122)	0/11	-	29/49	18/18
Limb et al. (123)	3/28	-	8/29	-
Spaliviero et al. (124)	2/9	1/4	6/12	19/21
Song et al. (125)	3/26	0/3	21/38	32/37
Gesamtanzahl	16/117	1/7	101/199	133/147
Inzidenz von Malignomen (%)	13,7	14,3	50,8	90,1

Tabelle 15: Übersicht über die Inzidenzrate von Malignomen in den unterschiedlichen Bosniak-Klassen

An vielen Universitäten Deutschlands und Europas hat sich der Kontrastmittelultraschall bereits als diagnostische Modalität in der Verlaufskontrolle von komplexen Nierenzysten Bosniak II (an der Charité Berlin nach 12 Monaten) und IIF (nach 6 Monaten) etabliert. Zysten der Bosniak Kategorie IIF zeigen bei O'Malley et al. eine Progressionsrate von 14,8 %, wobei in allen Fällen einer operativen Entfernung histopathologisch ein NZK



diagnostiziert wurde (n=5/5, 100 %). (38) Wir wissen, dass die Interobservervariabilität, also die Abhängigkeit des Untersuchungsverfahrens vom Untersucher, bei der Unterscheidung zwischen Bosniak II und Bosniak III Zysten am größten ist. (30) Quiaia et al. zeigten eine hohe Variabilität in den Klassen Bosniak II, IIF und Bosniak III. (109) Natürlich ist sowohl bei der CT als auch bei CEUS die Erfahrung des Untersuchers wegweisend. Da das CT als führende Modalität im Rahmen der Diagnostik bereits über viele Jahre genutzt wird, ist die Erfahrung hier deutlich höher. Auch wenn viele Autoren eine Biopsie bei Bosniak III Zysten favorisieren, wird das Durchführen einer perkutanen Biopsie heutzutage weiterhin kritisch diskutiert, da eine negative Biopsie ein Malignom letztlich nicht ausschließt. (33) Das Therapieschema bei fraglich malignen Raumforderungen der Niere bzw. bei langsamen Progress im Verlauf muss immer im Gesamtaspekt gesehen werden, da neben Tumorwachstum auch Parameter wie Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Tumorgröße in den Entscheidungsprozess einfließen sollten. (126)

Die Bosniak-Klassifikation, auch wenn vielfach wissenschaftlich validiert, hat selbst nach 30 Jahren noch immer Limitierungen. Insbesondere eine weiterhin signifikante Anzahl an benignen Läsionen der Bosniak-Gruppe III zeigt auf, dass die Differenzierung von malignen und benignen Läsionen gewisse Schwierigkeiten mit sich bringt. Neben den verschiedenen Parametern, welche für die Unterscheidung zwischen Bosniak IIF und Bosniak III Zysten relevant sind, gilt es herauszufinden, welche Faktoren entscheidend sind. Laut Weibl et al. gilt nicht die Tumorgröße als wichtigste Rolle in der aktiven Überwachung von suspekten Nierenläsionen, sondern das Kontrastmittelenhancement und die Änderung der Zystenarchitektur über einen bestimmten Zeitraum hinweg. (126) Eine Studie von Edenberg et al. hat gezeigt, dass CEUS ein wichtiges diagnostisches Tool in der Unterscheidung zwischen „operationswürdigen“ und „nicht operationswürdigen“ Nierenläsionen sein kann. (127) Mit der Begründung, dass das Kontrastmittelenhancement eines der wichtigsten Unterscheidungskriterien zwischen Bosniak IIF und III darstellt, rückt der Kontrastmittelultraschall vermehrt in den Vordergrund, wenn es um die Identifizierung benigner und maligner Läsionen geht. Mehrere Studien zeigten, dass sowohl CEUS als auch die MRT in der Charakterisierung dieser Läsionen dem CT überlegen sind. (129, 130) Chen et al. kamen zudem zum Entschluss, dass die CEUS eine höhere Treffsicherheit von Malignomen mit einer geringeren Rate von Fehldiagnosen aufweist. (128) In der vorliegenden Studie wurden mittels CEUS Verlaufskontrollen 12 von 97 Nierenzysten unterschiedlich bewertet. Hierbei kam es zum Upgrade von Bosniak II in IIF und zu einer Abstufung von der Bosniak IIF in die Bosniak III Klasse, was demnach nicht mit einer

Änderung des therapeutischen Konzepts einhergeht, sondern lediglich mit einer Änderung des Zeitintervalls zur nächsten Untersuchung.

Das NZK stellt die wichtigste Differentialdiagnose von komplexen Nierenzysten dar. Neben der Evaluation zystischer Nierenläsionen im zeitlichen Verlauf, liegt das Hauptaugenmerk der Bildgebung auf der Detektion maligner Neoplasien. In der vorliegenden Studie zeigte CEUS eine vergleichbare Sensitivität wie die schnittbildgebenden Verfahren der CT und MRT. Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar zu bereits veröffentlichten Studien wie z.B. bei Park et al. Hier wird mit CEUS im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität erreicht (90 % vs. 74 %). (104) Begründet wird dies durch die verbesserte Darstellung von Septen, Wandverdickungen und der Darstellung solider Komponenten und ihrer Kontrastmittelaufnahme. Barr et al. haben den Nutzen von CEUS in 1018 Fällen von unklaren Nierenläsionen untersucht und kamen auf eine Sensitivität von 100 %, Spezifität 95,0 %, PPV 94,7 % und ein NPV von 100 %. (130) Dies zeigt in einer sehr großen Anzahl an Fällen, dass CEUS ein exzellentes diagnostisches Verfahren zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen bietet.

#### *Bosniak-Klassifikation im CEUS*

Kritikpunkt der Bosniak-Klassifikation bleibt, dass eine subjektive Einstufung auf Basis der Erfahrung und des Wissens des/der Untersuchenden vorgenommen wird. Zudem sind die Trennungen zwischen den einzelnen Klassen nicht scharf abgrenzbar, was zu einer hohen Interobserver Variabilität führt. (116) Wie in vielen Klassifikationen, in denen keine absoluten Messwerte verwendet werden, wird es immer unterschiedliche (untersucherabhängige) Interpretationen von Befunden geben. Zeitgleich sind in der klinischen Routine sogenannte Borderline-Läsionen tagtäglich zu finden, also Befunde, welche sich nicht vollends in eine Gruppe einteilen lassen, da bildmorphologisch erfüllte Kriterien zweier Klassen vorliegen. Gerade solche Fälle stellen uns in der klinischen Routine vor eine große Herausforderung. Besonders in Fällen mit einer Kombination aus jungen Patienten, intermediärer Nierenläsion und möglicher intraparenchymatöser Lage (somit Limitierung einer minimal-invasiven Therapie) ist die Entscheidung zur operativen Entfernung keine Absolute. Da in den letzten Jahren die Modalitäten MRT und CEUS vermehrt in der klinischen Routine angewandt werden, sollte eine von Leitlinien definierte Anpassung der Bosniak-Klassifikation an diese beiden bildgebenden Verfahren erfolgen. Durch die bereits mehrfach in dieser Arbeit behandelten Vorteile dieser strahlenfreien Modalitäten muss die initiale Einteilung überdacht werden, da in mehreren Studien bereits

beschrieben wurde, dass sowohl CEUS als auch die MRT dazu neigen, Nierenzysten zu hoch einzustufen, was zu einer Änderung des geplanten Therapiekonzepts führen kann (und somit auch zu unnötigen Operationen durch fälschlich zu hoch eingestufte, benigne Nierenzysten). Prospektive, multizentrische Studien von CEUS und MRT im Vergleich zum Goldstandard CT und histopathologischen Befunden fehlen aktuell noch, welche die Anwendung dieser Modalitäten in der klinischen Routine rechtfertigen würden.

Nierenzysten stellen eine der häufigsten Nebenbefunde der abdominellen Bildgebung dar. Deswegen werden Nierenzysten sowohl im MRT und CT nur selten in die Bosniak-Klassifikation eingeteilt. Gründe hierfür könnten sowohl in der Menge an Nebenbefunden (bedingt durch Zeitdruck in der klinischen Routine) liegen als auch in der Ungewissheit, ob die Bosniak-Klassifikation aktuell noch ein sicheres diagnostisches Tool darstellt. Die bekanntlich hohe Interobserver-Variabilität zwischen den einzelnen Untersuchern suggeriert, dass von der Klassifikation im Befund abzusehen und vielmehr auf eine deskriptive Beschreibung der Nierenzystenmorphologie zu vertrauen ist. Im Großteil der Fälle werden die Läsionen als komplizierte oder komplexe Zyste bzw. eingeblutete Zyste beschrieben, also vielmehr eine normale Bewertung der bildmorphologischen Kriterien (z.B. komplexe Zyste mit fokalen Verkalkungen und hyperdensem Zysteninhalt).

#### *Anpassung der Bosniak-Klassifikation*

In Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Studie muss diskutiert werden, ob die Bosniak-Klassifikation für alle Modalitäten universal eingesetzt werden kann. Obgleich initial für die bildmorphologischen Merkmale der CT beschrieben, wurden im Verlauf viele Vergleichsstudien mit der an Bedeutung zunehmenden MRT durchgeführt. (132, 133) CEUS als relativ junge diagnostische Modalität wurde bereits in einigen Studien mit der CT, welche als Goldstandard verwendet wird, verglichen und als vergleichbar beschrieben. (89, 104, 106) Durch die unterschiedlichen Vorteile der einzelnen Modalitäten muss eine direkte Übertragung auf eine andere Untersuchungsmodalität kritisch betrachtet werden. In dieser Arbeit wurde bereits mehrfach diskutiert, dass CEUS im Vergleich zur CT eine deutlich bessere Darstellung der Kontrastmitteldynamik sowie der Darstellung dünner Septen aufweist. Dies wird durch die Durchführung einer dynamischen Untersuchung begründet, wobei sowohl in CT als auch MRT gewisse Zeitpunkte als Phase beurteilt werden. Durch die deutlich verbesserte Darstellung der Kontrastmittelaufnahme feinsten Septen werden zystische Nierenläsionen in eine höhere Bosniak-Klasse eingestuft. Hingegen werden in CT und MRT diese feinsten Septen mit dem Kontrastmittelenhancement nicht gleichwertig

dargestellt. Begründet durch feinste Kontrastmittelaufnehmende Septen erfolgte in dieser Studie zumeist eine Aufwertung der Bosniak-Klassifikation, insbesondere in den Klassen II und IIF. Da in der modifizierten Bosniak-Klassifikation der CT nur in der Gruppe III ein Kontrastmittelenhancement beschrieben wurde, gehen diese Kriterien nicht mit denen der CEUS einher. Obgleich andere morphologische Kriterien einen Stellenwert im Rahmen der Einteilung in die Bosniak-Klassen haben, ist die Kontrastmitteldynamik eines der maßgeblichen Unterscheidungen zwischen Bosniak IIF und Bosniak III Zysten. Demnach sollte nach dieser Klassifizierung eine Änderung der therapeutischen Strategie erfolgen. Schon Barr et al. haben in ihrer Arbeit eine Änderung beziehungsweise Anpassung der Bosniak-Klassifikation an die CEUS vorgeschlagen, basierend auf der Kontrastmitteldynamik. (134) Anhand der Kontrastmitteldynamik wurde die Wahrscheinlichkeit der Malignität dargestellt sowie ein Vorschlag zum weiteren Follow-up. Hier zeigt sich, dargestellt in **Tabelle 15**, ein deutlicher Zusammenhang zwischen Malignität und der Kontrastmittelaufnahme einer Läsion und daher die Kontrastmittelaufnahme in der CEUS das führende diagnostische Kriterium im Rahmen der Einteilung in die Bosniak-Klassen sein kann. Dies sollte die Notwendigkeit einer Adaption der Bosniak-Klassifikation an die CEUS unterstreichen, da diese durch die verbesserte Darstellung der Kontrastmitteldynamik eine höhere Sensitivität in der Detektion von Kontrastmittelaufnehmenden Anteilen (Septen und Wandverdickungen) aufweist. (83,104,106)

Bosniak-Klasse	Wahrscheinlichkeit der Malignität, %, (n)	Follow-up laut Bosniak-Klassifikation
I	0	Kein FU
II	~0	Kein FU
IIF	5	Bildgebendes FU
II, Kontrastmittelaufnahme +	100 (5/5)	Operative Entfernung
II, Kontrastmittelaufnahme -	0 (0/424)	Follow-up möglich
III	31-100	Biopsie/ Resektion
III, Kontrastmittelaufnahme +	97 (66/68)	Operative Entfernung
III, Kontrastmittelaufnahme -	0 (0/215)	
IV	100	Operative Entfernung
IV, Kontrastmittelaufnahme +	99 (74/75)	Operative Entfernung
IV, Kontrastmittelaufnahme -	0 (0/42)	Follow-up?

Tabelle 16: Anpassung der Bosniak-Klassifikation nach Barr et al. mit Fokus auf das Kontrastmittelenhancement der CEUS Untersuchung. (134)

Obgleich die Bosniak-Klassifikation über viele Jahre adäquat funktioniert hat, wäre eine Adaptierung an neue Modalitäten wie in **Tabelle 15** angebracht, insbesondere in Bezug auf eine neue Bosniak-Klassifikation in der CEUS. Sofern eine eigene, von der initialen Bosniak-Klassifikation unabhängige Einteilung genutzt wird, kann ein NPW von bis zu 100 % (0 aus 842) sowie ein PPW von 97 % (170 aus 175) erreicht werden. (133) Dennoch kann die Bosniak-Klassifikation zur Beurteilung der Verlaufskontrollen einen erheblichen Beitrag leisten. Durch den hohen NPW der CEUS in einer Langzeitstudie, werden multizentrische Vergleichsstudien zur Validierung benötigt, um negative Bosniak IIF und III adäquat zu werten. Insbesondere das Onkozytom stellt eine schwierig abgrenzbare Differentialdiagnose zu zystischen Nierenläsionen dar.

CEUS hat das Potenzial um das Management von zystischen Nierenläsionen zu verändern und folglich die Zahl unnötiger Biopsien und operativer Entfernungen zu verändern. Des Weiteren könnte die Auswahl der Patienten/-innen für Operationen erleichtert werden, welche ansonsten verlaufskontrolliert werden würden. Zudem konnten bei Barr et al. rund 19 % der Läsionen nicht eindeutig in die Bosniak-Klassifikation eingeteilt werden, da Kontraindikationen für CT oder MRT vorlagen. Weitere prospektive Multizenterstudien sind notwendig, um diese Beobachtungen zu bestätigen und das optimale Follow-up von Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme in den Klassen Bosniak IIF, III und IV Läsionen in CEUS festzulegen.

### *Kosteneffizienz*

Der Großteil der oben genannten Studien zeigen auf, dass CEUS ein akkurates diagnostisches Tool zur Evaluation von zystischen Nierenläsionen ist. Es stellt sich darüber hinaus die Frage, ob dieser auch als kosteneffizientes Untersuchungsverfahren im Vergleich zur aktuell angewandten Schnittbildgebung gesehen werden kann.

Eine Publikation zur Kostenaufstellung bei der Nutzung von CEUS in fokalen Leberläsionen stellt einen übersichtlichen Vergleich zur kontrastmittelgestützten CT und MRT dar. Mehrere italienische Multizenterstudien beschreiben geringere Kosten in der Untersuchung von fokalen Leberläsionen durch CEUS im Vergleich zu CT und MRT. Vergleichsstudien bei Untersuchungen der Nieren fehlen aktuell noch. Vergleichend können jedoch im Falle der CT-Bildgebung die Untersuchungsvorgänge bei Leberläsionen herangezogen werden, da in beiden Organsystemen mehrere Kontrastmittelphasen benötigt werden bzw. durchgeführt werden sollten. Im Falle der Leber wird sehr oft ein biphasisches

Kontrastmittelprotokoll gewählt (z.B. portalvenöse und spätvenöse Phase), wobei gewisse Fragestellungen (z.B. bei Verdacht auf Leberkarzinom zur Abklärung eines hepatozellulären Karzinoms) auch einer zusätzlichen arteriellen Phase (also triphasisches Protokoll) bedürfen. Darüber hinaus erfordert die Untersuchung zur Abklärung einer suspekten Nierenraumforderung bei Verdacht auf ein NZK eine native, arterielle und spätvenöse Kontrastmittelpase in der CT, wodurch diese Untersuchungsvorgänge durchaus vergleichbar sind.

In der Metaanalyse ergaben sich durch die Nutzung von CEUS als Basis-Diagnostik bei Leberläsionen insgesamt Einsparungen von 47.055-78.902 Euro. (132, 133) Vorausgesetzt, die CEUS Untersuchungen werden an spezialisierten Zentren durchgeführt, würde man in Deutschland auf signifikant niedrigere Kosten pro Untersuchung (122,18-186,53 Euro) im Vergleich zur kontrastmittelunterstützten CT (223,19 Euro) kommen. Hochgerechnet auf die jährlich entdeckten Leberläsionen (bis 40.000 Läsionen inzidentell detektiert) in Deutschland, könnte es hierbei bis zu Einsparungen im Wert von 4 Millionen Euro/Jahr kommen. (136) Demnach zeigt sich, dass CEUS eine kosteneffiziente Methode im Vergleich zu MRT und CT darstellt, zumindest in der Untersuchung von Leberläsionen. Da ein breitflächiges Netzwerk an Experten bzw. erfahrenen Radiologen in der Thematik des Kontrastmittelultraschalls aktuell noch nicht existiert, ist diese Kostenrechnung mit Vorsicht zu genießen. Die CT-Diagnostik der Leber ist im Vergleich zur jüngeren Modalität CEUS weit mehr verbreitet und kann demnach flächendeckend von einer größeren Anzahl an Radiologen durchgeführt werden.

#### *Neuheiten in der Computertomographie und im Ultraschall*

Durch die fortschreitende technische Entwicklung werden zunehmend neue Applikationen in die klinische Routine der bildgebenden Diagnostik eingebracht. Im Falle der CT Bildgebung kann durch Materialunterdrückung in der Dual-Energy CT eine virtuell native Serie erstellt werden, womit die gesamte Strahlenbelastung um bis zu 56 % gesenkt werden kann. (137) Die native Serie in der CT Untersuchung stellt insbesondere für die Dynamik der Kontrastmittelaufnahme eine wichtige Basis dar (z.B. Anstieg der Zystendichte nach Kontrastmittelgabe). Durch retrospektive Berechnung dieser Serien kann die native Aufnahme vor Kontrastmittelgabe eingespart werden. (137,138) Nach komplexer Berechnung kann ein erhöhtes Iodkontrast-Rausch-Verhältnis in optimierten, monoenergetischen Bildern mit niedriger Röhrenspannung die Gesamtmenge des zu

applizierenden Kontrastmittels verringern und die Bildqualität bei unzureichender Kontrastierung verstärken, auch indem kleinste Gefäße visualisiert werden können. (137)

Die Sonographie gilt nach Einführung von Kontrastmittel und Bildfusion sowohl bei Detektion als auch bei Charakterisierung von Läsionen als Alternative zu den anderen Schnittbildverfahren. Neben den primären Anwendungen der Bildfusion im Rahmen der Diagnostik und Therapie von Leberläsionen lassen sich noch weitere sinnvolle Indikationen in die tägliche Routine integrieren. Im Rahmen der Bildfusion werden DICOM-Datensätze aus der Schnittbildgebung (CT oder MRT) in das Ultraschallsystem integriert und registriert. Bei neueren Ultraschallsystemen gelingt dies bereits in wenigen Minuten, manuell oder automatisch durchgeführt.

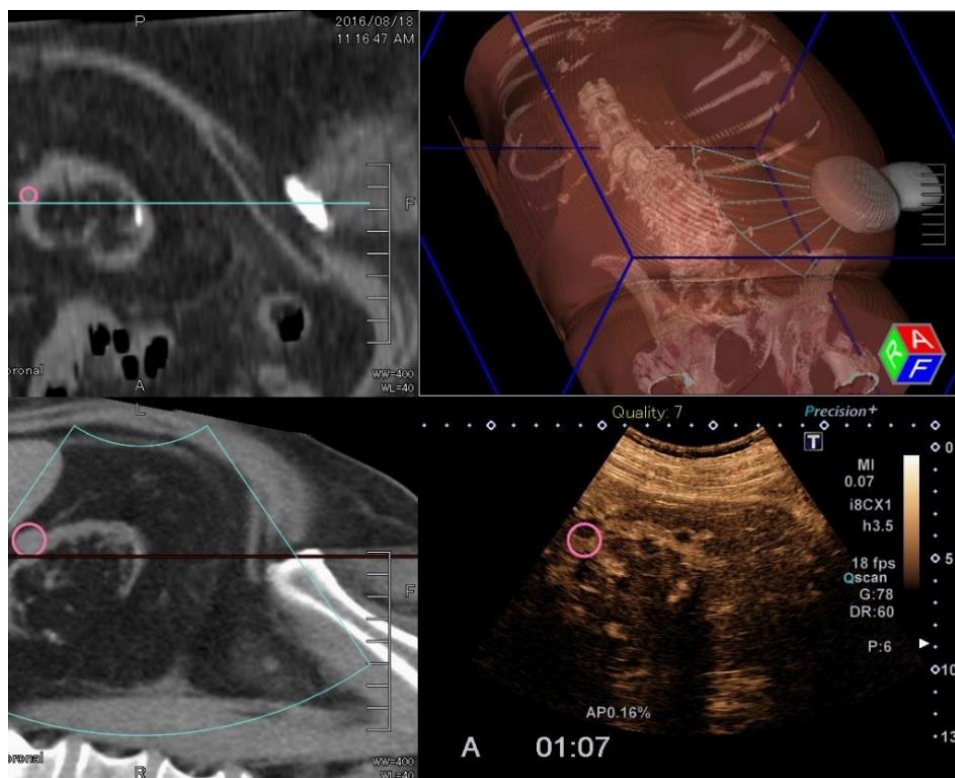


Abbildung 21: Bildfusion von CEUS und nativer Computertomographie zur Evaluation einer Nierenzyste bei Schrumpfnieren. Die Kreismarkierung (pink) fungiert als Markierung zur Bildregistrierung zwischen den DICOM-Datensätzen beider Modalitäten.

Die sonographisch gestützte Bildfusion mittels CT oder MRT kann neben der Charakterisierung von Läsionen (insbesondere bei Leber oder Niere) die Therapiekontrolle nach Interventionen erleichtern. (139) Der Vorteil besteht in einer direkt anschließenden und dynamisch durchführbaren Kontrolle der Vaskularisation nach Intervention, z.B. häufig durchgeführt nach RFA der Leber. Heutzutage werden jedoch nicht nur Leberläsionen fokal behandelt und kontrolliert, auch in anderen Organsystemen wie z.B. im Rahmen der

irreversiblen Elektroporation (IRE) von Prostata-Karzinomen kommt CEUS und die Bildfusion an der Charité Berlin zum Einsatz. Das mittels Ultraschall durchgeführte Platzieren der Elektroden kann direkt nach Intervention ohne Lageänderungen durchgeführt werden, da der rektal eingebrachte Ultraschallkopf liegen bleibt. Die durch Elektroporation herbeigerufene Devaskularisation im behandelten Areal kann direkt nach der Intervention mit CEUS dargestellt werden und somit eine direkte Therapiekontrolle im Rahmen der Intervention durchgeführt werden (**Abbildung 22**). (140) Die Bildregistrierung wird manuell durchgeführt, indem verschiedene Merkmale des Organes als Marker verwendet werden. Im Rahmen der IRE kommen an der Klinik für Radiologie der Charité Berlin größtenteils die sagittalen Aufnahmen der Becken MRT zum Einsatz.

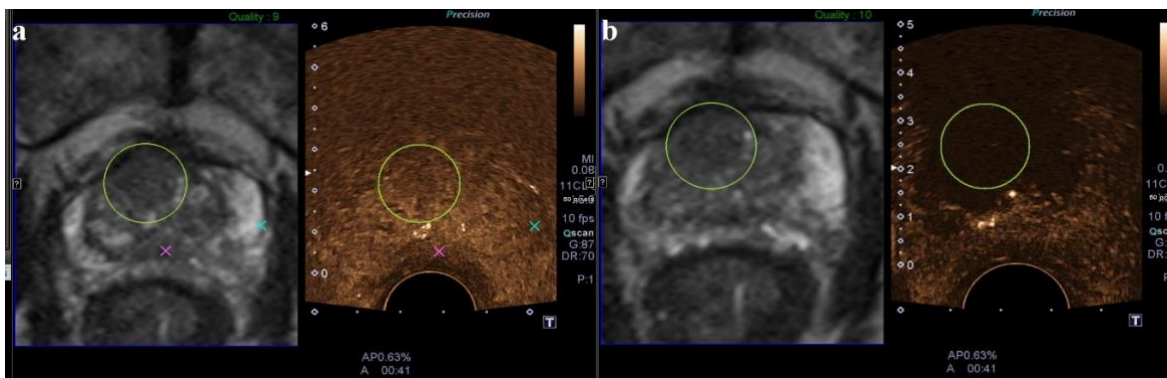


Abbildung 22: Kontrolle der IRE-Intervention mittels CEUS: a) Bildfusion mit MRT DICOM-Datensatz. Im Rahmen der IRE präinterventionell durchgeführte CEUS Untersuchung mit Kreismarkierung im tumorsuspekten Areal. b) Darstellung des postinterventionellen Defektareals in der behandelten Region mit Devaskularisation, und folglich großflächiger, fehlender Kontrastmittelaufnahme (Kreismarkierung).

### *Limitierungen*

Diese Studie weist einige Limitierungen auf. Einerseits handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die CEUS Untersuchungen aus drei verschiedenen Zentren wurden an Ultraschallgeräten unterschiedlicher Marken nach lokal festgelegtem Protokoll über einen längeren Zeitraum durchgeführt. Des Weiteren wurden Befunde der Schnittbildgebung im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erhoben, wodurch mehrere Oberärzte in Supervision als Befundschreiber der vorliegenden CT und MRT Befunde agierten. Dadurch stellt die vorliegende Studie jedoch die Ergebnisse dar, welche im klinischen Routinebetrieb entstanden und auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Histologische Befunde sind nur in einer begrenzten Anzahl von Fällen vorliegend, resultierend daraus, dass nur die komplexen, malignitätssuspekten Läsionen operativ entfernt wurden. Da die Bosniak-Klassifikation für die CT beschrieben und verwendet wurde, konnte diese im Vergleich mit



CEUS als Goldstandard verwendet werden. In Zusammenschau mit der MRT lag kein Goldstandard vor, hier konnte nur ein direkter Vergleich gezogen werden.

### *Zusammenfassung*

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die CEUS größtenteils vergleichbare Ergebnisse in der Beurteilung von zystischen Nierenläsionen mit Verwendung der Bosniak-Klassifikation aufweist wie die CT, jedoch konnten insgesamt mehr Differenzen im Vergleich zur MRT gefunden werden. Klinisch stellt in CT und MRT insbesondere die Charakterisierung von Borderline-Läsionen der Klassen Bosniak IIF und Bosniak III eine diagnostische Herausforderung dar. CEUS neigt durch eine verbesserte Darstellung des Kontrastmittelverhaltens bzw. der Kontrastmittelaufnahme im Rahmen einer dynamischen Untersuchung zur Klassifizierung von Nierenzysten in eine höhere Bosniak-Gruppe. Diese feinsten Septen mit minimalen nodulären Verdickungen können in der CT und MRT nicht in gleicher Weise detektiert werden. Wie in der Literatur beschrieben, weist CEUS eine hohe Treffsicherheit in der Detektion von Malignität auf, wodurch diese Modalität insbesondere in der Charakterisierung von Nierenläsionen (benigne versus maligne) eine wichtige Rolle einnehmen kann.

Obgleich der CEUS gegenwärtig noch als zusätzliche Modalität genutzt wird, kann er insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit Kontraindikationen für beide Schnittbildverfahren als sinnvolle alternative Bildgebung oder auch in Verlaufskontrollen von minimal komplexen Nierenzysten verwendet werden. Da CEUS in der technischen Durchführbarkeit und hinsichtlich der Bildinterpretation untersucherabhängig ist und in der Befundung eine große Interobserver Variabilität beschrieben ist, sollte dieser von erfahrenen Ärzten/Ärztinnen durchgeführt werden. Dies zeigt jedoch die Notwendigkeit einer flächendeckenden Ausbildung in der Modalität CEUS durch Referenzzentren mit erfahrenen Untersuchern/Untersucherinnen und entsprechend großen Untersuchungszahlen.

## 6 Schlussfolgerung

Obgleich die bildmorphologische Evaluation von zystischen Nierenläsionen mit der Bosniak-Klassifikation bei CEUS besser mit der CT (Goldstandard) als mit der MRT vergleichbar ist, sind die unterschiedlichen Einstufungen insbesondere in den Gruppen der komplexen Nierenzysten (Bosniak II, IIF, III) nicht zu vernachlässigen. Die unterschiedlichen Eigenschaften der bildgebenden Modalitäten in der Untersuchung von Nierenläsionen, auf die in dieser Arbeit genau eingegangen wurden, führen dazu, dass Nierenzysten aufgrund typischer Merkmale unterschiedlich bewertet wurden. In CEUS nimmt die Kontrastmitteldynamik (im eigentlichen Sinne die dynamische Kontrastmittelaufnahme von Anteilen einer zystischen Nierenläsion, z.B. Septen, Wand etc.) einen wesentlich höheren Stellenwert zur Einteilung in die Bosniak-Gruppen ein. Dies ist auch bedingt durch die Eigenschaft, selbst kleinste Mikrobläschen des Kontrastmittels zu detektieren, was die Darstellung feinsten kontrastmittelaufnehmender Septen ermöglicht (und somit zu einem Upgrade führen). In einer subjektiven Klassifikation, welche keine eindeutige bzw. messbare Abgrenzung zwischen den Gruppen aufweist, muss demnach diskutiert werden, ob die morphologischen Kriterien der Bosniak-Klassifikation aus der CT auf alle anderen in der Diagnostik verwendeten Modalitäten übertragen werden können. Aufgrund technischer Eigenschaften und der folglich divergenten Einteilung von zystischen Nierenläsionen in CEUS verglichen zu den schnittbildgebenden Verfahren könnte in Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der aktuellen Literatur eine Anpassung der Bosniak-Klassifikation bei CEUS in Erwägung gezogen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Böcker W (Werner), Heitz PU. Pathologie . München: Urban & Fischer; 2015.
2. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. *BJU Int.*2004;93(9):1300–2.
3. Chang C-C, Kuo J-Y, Chan W-L, Chen K-K, Chang LS. Prevalence and Clinical Characteristics of Simple Renal Cyst. *J Chinese Med Assoc.* 2007; 70(11):486–91.
4. Pal DK, Kundu AK, Das S. Simple renal cyst: an observation. *J Indian Med Assoc.* 1997;95(10):555, 558.
5. Yamagishi F, Kitahara N, Mogi W, Itoh S. Age-related occurrence of simple renal cysts studied by ultrasonography. *Klin Wochenschr.* 1988;66(9):385–7.
6. Laucks SP, McLachlan MSF. Aging and simple cysts of the kidney. *Br J Radiol.* 1981;54(637):12–4.
7. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol.* 1983;34(4):437–9.
8. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol.* 2003;58(8):626–9.
9. Kissane JM. The morphology of renal cystic disease. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1976;4:31–63.
10. Ozdemir AA, Kapucu K. The relationship between simple renal cysts and glomerular filtration rate in the elderly. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(2):313–7.
11. Tatar E, Ozay E, Atakaya M, Yeniay PK, Aykas A, Okut G, Yonguc T, Imamoglu C, Uslu A. Simple renal cysts in the solitary kidney: Are they innocent in adult patients? *Nephrology.* 2017;22(5):361–5.
12. Weber TM. Sonography of benign renal cystic disease. *Radiol Clin North Am.* 2006;44(6):777–86.
13. Rodríguez Collar TL, Valdés Estévez B, Nuñez Roca A, Germán Meliz JL. Infected simple renal cyst. Case report. *Arch Esp Urol.* 2012;65(10):894–7.
14. Azumi M, Kato Y, Saga Y, Kakizaki H. A case of infected renal cyst suspected of originating from retrograde infection. *Hinyokika Kyo.* 2007;53(1):53–6.
15. Ishida K, Yuhara K, Kanimoto Y. A case of acute renal failure due to parapelvic cyst in a solitary kidney. *Hinyokika Kyo.* 2005;51(4):261–3.
16. Silverman JF, Kilhenny C. Tumor in the Wall of a Simple Renal Cyst. *Radiology.* 1969;93(1):95–8.
17. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. *Radiology.* 1991;178(2):383–5.
18. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol.* 2002;167(1):57–60.
19. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* 2000;163(2):426–30.

20. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158(1):1–10.
21. Thurn P, Bücheler E. Die Nephrotomographie. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 1963;99(12):784–94.
22. Ng E, Rossiter SB, Reimer GW. Renal puncture. A neglected aid in the diagnosis of renal masses. *Calif Med*. 1966;104(2):102–5.
23. Clevert D-A, Horng A, Staehler M, Haseke N, Stief C, Reiser M. Diagnostischer Algorithmus bei zystischen Nierenläsionen. *Urologe*. 2010;49(3):421–32.
24. Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, Hartman DS, Christenson PJ. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. *Urol Radiol*. 1991;13(2):83–90.
25. Hartman DS, Aronson S, Frazer H. Current status of imaging indeterminate renal masses. *Radiol Clin North Am*. 1991;29(3):475–96.
26. Lévy P, Hélénon O, Merran S, Paraf F, Méjean A, Cornud F, Moreau JF. Cystic tumors of the kidney in adults: radio-histopathologic correlations. *J Radiol*. 1999;80(2):121–33.
27. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(2):339–42.
28. Graumann O, Osther SS, Osther PJS. Characterization of complex renal cysts: A critical evaluation of the Bosniak classification. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(2):84–90.
29. Wilson TE, Doelle EA, Cohan RH, Wojno K, Korobkin M. Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak classification system. *Acad Radiol*. 1996;3(7):564–70.
30. Siegel CL, McFarland EG, Brink JA, Fisher AJ, Humphrey P, Heiken JP. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(3):813–8.
31. Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *Am J Roentgenol*. 1997;169(3):819–21.
32. Koga S, Nishikido M, Inuzuka S, Sakamoto I, Hayashi T, Hayashi K, Saito Y, Kanetake H. An evaluation of Bosniak's radiological classification of cystic renal masses. *BJU Int*. 2000;86(6):607–9.
33. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, Varghese J, Mueller P. Incidence of Malignancy in Complex Cystic Renal Masses (Bosniak Category III): Should Imaging-Guided Biopsy Precede Surgery? *Am J Roentgenol*. 2003;180(3):755–8.
34. Rübenthaler J, Bogner F, Reiser M, Clevert D. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound*. 2016;37(3):234–51.
35. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am*. 1993;20(2):217–30.
36. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*. 1997;157(5):1852–3.

37. Israel GM, Bosniak MA. Follow-Up CT of Moderately Complex Cystic Lesions of the Kidney (Bosniak Category IIF). *Am J Roentgenol*. 2003;181(3):627–33.
38. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelman MD, Taneja SS. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol*. 2009;182(3):1091–5.
39. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J* . 2010;4(2):98–9.
40. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Sjkinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R. A Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51(6):1606–15.
41. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: A Matched-Pair Comparison of 200 Patients. *Eur Urol*. 2009;55(5):1171–8.
42. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int*. 2009;103(10):1355–8.
43. Koutlidis N, Joyeux L, Méjean N, Sapin E. Management of simple renal cyst in children: French multicenter experience of 36 cases and review of the literature. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):113–7.
44. Arisan S, Dalkilinc A, Caskurlu T, Sonmez NC, Guney S, Ergenekon E. Laparoscopic Unroofing and Aspiration-Sclerotherapy in the Management of Symptomatic Simple Renal Cysts. *Sci World J*. 2006;6:2296–301.
45. Okeke AA, Mitchelmore AE, Keeley FX, Timoney AG. A comparison of aspiration and sclerotherapy with laparoscopic de-roofing in the management of symptomatic simple renal cysts. *BJU Int*. 2003;92(6):610–3.
46. Bas O, Nalbant I, Can Sener N, Firat H, Yeşil S, Zengin K, Yalcinkaya F, Imamoglu A. Management of Renal Cysts. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg*. 2015;19(1):e2014.00097.
47. Efesoy O, Tek M, Bozlu M, Doruk HE. Comparison of single-session aspiration and ethanol sclerotherapy with laparoscopic de-roofing in the management of symptomatic simple renal cysts. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol*. 2015;41(1):14–9.
48. Mohsen T, Gomha MA. Treatment of symptomatic simple renal cysts by percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy. *BJU Int*. 2005;96(9):1369–72.
49. Shao Q, Xu J, Adams T, Tao S, Cui Y, Shen H, Cao W, Xie J, Fan Y, Zhang Y, Huang M. Comparison of aspiration-sclerotherapy versus laparoscopic decortication in management of symptomatic simple renal cysts. *J Xray Sci Technol*. 2013;21(3):419–28.
50. Höbarth K, Kratzik C. [Percutaneous sclerosing of kidney cysts with alcohol]. *Urologe A*. 1991;30(3):189–90.
51. Cho YJ, Shin JH. Comparison of acetic acid and ethanol sclerotherapy for simple renal cysts: clinical experience with 86 patients. *Springerplus*. 2016;5(1):299.
52. Seo T-S, Oh JH, Yoon Y, Lim JW, Park SJ, Chang S-G, Jeon YH. Acetic acid as a

- sclerosing agent for renal cysts: Comparison with ethanol in follow-up results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000;23(3):177–81.
53. Yonguc T, Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, Yarimoglu S, Polat S. The comparison of percutaneous ethanol and polidocanol sclerotherapy in the management of simple renal cysts. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(4):603–7.
  54. Danza FM, Falcione M, Bordonaro V, Infante A, Paladini A, Bonomo L. Minocycline hydrochloride as a soft sclerotizing agent for symptomatic simple renal and hepatic cysts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2):408–15.
  55. Ohkawa M, Tokunaga S, Orito M, Shimamura M, Hirano S, Okasho A, Kosaka S. Percutaneous injection sclerotherapy with minocycline hydrochloride for simple renal cysts. *Int Urol Nephrol*. 1993;25(1):37–43.
  56. Kilinc M, Tufan O, Guven S, Odev K, Gurbuz R. Percutaneous injection sclerotherapy with tetracycline hydrochloride in simple renal cysts. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):609–13.
  57. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The Value of Preoperative Needle Core Biopsy for Diagnosing Benign Lesions Among Small, Incidentally Detected Renal Masses. *J Urol*. 2008;180(4):1257–61.
  58. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk M, Lam T, Marconi L, Merseburger A, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913–24.
  59. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, Chow GK, Leibovich BC, Callstrom MR, Patterson DE, Lohse CM, Thompson RH. Percutaneous Ablation of Renal Masses Measuring 3.0 cm and Smaller: Comparative Local Control and Complications After Radiofrequency Ablation and Cryoablation. *Am J Roentgenol*. 2013;200(2):461–6.
  60. Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic Efficacy of CT-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinomas. *Am J Roentgenol*. 2007;189(2):429–36.
  61. Felker ER, Lee-Felker SA, Alpern L, Lu D, Raman SS. Efficacy of Imaging-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation for the Treatment of Biopsy-Proven Malignant Cystic Renal Masses. *Am J Roentgenol*. 2013;201(5):1029–35.
  62. Allen BC, Chen MY, Childs DD, Zagoria RJ. Imaging-Guided Radiofrequency Ablation of Cystic Renal Neoplasms. *Am J Roentgenol*. 2013;200(6):1365–9.
  63. Abboud SE, Patel T, Soriano S, Giesler J, Alvarado N, Kang P. Long-Term Clinical Outcomes Following Radiofrequency and Microwave Ablation of Renal Cell Carcinoma at a Single VA Medical Center. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;47(2):98–102.
  64. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, Saad NE, Benway BM, Figenshau RS. Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int*. 2013;111(6):872–9.
  65. Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. Remote Afterloading with Intracavitary Applicators. *Radiology*. 1964;83(2):344–5.
  66. Bretschneider T, Peters N, Hass P, Ricke J. Update interstitielle Brachytherapie.

- Radiologe. 2012;52(1):70–3.
67. Teh B, Bloch C, Galli-Guevara M, Doh L, Richardson S, Chiang S, Yeh P, Gonzalez M, Lunn W, Marco R, Jac J, Paulino AC, Lu H, Butler EB, Amoto RJ. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J.* 2007;3(1):e6.
  68. Davalos R V, Mir ILM, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(2):223–31.
  69. Gebauer B, Werk M, Lopez-Hänninen E, Felix R, Althaus P. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(4):644–9.
  70. Bakke A, Goethlin J, Høisaeter PA. Renal malignancies: outcome of patients in stage 4 with or without embolization procedure. *Urology.* 1985;26(6):541–3.
  71. Dubbins PA, Kurtz AB, Darby J, Goldberg BB. Ureteric jet effect: the echographic appearance of urine entering the bladder. A means of identifying the bladder trigone and assessing ureteral function. *Radiology.* 1981;140(2):513–5.
  72. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US Artifacts. *RadioGraphics.* 2009;29(4):1179–89.
  73. Delorme S, Debus J, Jenderka K-V. *Duale Reihe Sonografie*. Thieme; 2012.
  74. Di Vece F, Tombesi P, Ermili F, Salviato E, Sartori S. Suspected Renal Cysts: Don't Forget Color Doppler Sonography. *J Ultrasound Med.* 2015;34(8):1519–21.
  75. Siddaiah M, Krishna S, McInnes MDF, Quon JS, Shabana WM, Papadatos D, Schieda N. Is Ultrasound Useful for Further Evaluation of Homogeneously Hyperattenuating Renal Lesions Detected on CT? *Am J Roentgenol.* 2017;209(3):604–10.
  76. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43(1–2):1–9.
  77. Lindner JR, Song J, Jayaweera AR, Sklenar J, Kaul S. Microvascular rheology of Definity microbubbles after intra-arterial and intravenous administration. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(5):396–403.
  78. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:P11-5.
  79. Kalantarinia K, Okusa MD. Ultrasound Contrast Agents in the Study of Kidney Function in Health and Disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2007;4(3):153–8.
  80. Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, Chen Z, Liu Q, Zou Y. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J Ultrasound Med.* 2017;36(3):531–8.
  81. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369–75.
  82. Clevert D-A, Stickel M, Johnson T, Glaser C, Steitz HO, Kopp R, Jauch KW, Reiser M. Imaging of aortic abnormalities with contrast-enhanced ultrasound. A pictorial comparison with CT. *Eur Radiol.* 2007;17(11):2991–3000.

83. Rübenthaler J, Reiser M, Cantisani V, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. The value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) using a high-end ultrasound system in the characterization of endoleaks after endovascular aortic repair (EVAR). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66(4):283–92.
84. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, Herbay A, Friedrich-Rust M, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, ALbert F, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T. Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2008;29(5):499–505.
85. von Herbay A, Schick D, Horger M, Gregor M. Low-MI-sonography with the contrast-agent SonoVue in the diagnosis of infarction of the spleen, kidney, liver and pancreas. *Ultraschall Med.* 2006;27(5):445–50.
86. Caruso G, Salvaggio G, Ragusa P, Brancatelli G, Lagalla R. Ultrasonic evaluation with second harmonic imaging and SonoVue in the assessment of cerebral perfusion in diabetic patients: a case-control study. *Eur Radiol.* 2005;15(4):823–8.
87. Fischer T, Filimonow S, Rudolph J, Morgera S, Budde K, Slowinski T, Ebeling V, Taymoorian K, Giessing M, Thomas A. Arrival Time Parametric Imaging: A New Ultrasound Technique for Quantifying Perfusion of Kidney Grafts. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2007;29(4):418–23.
88. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol.* 2007;17 Suppl 6:F89-98.
89. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdom Radiol.* 2018;43(4):880-898.
90. Tenant SC, Gutteridge CM. The clinical use of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Ultrasound.* 2016;24(2):94–103.
91. Davidson AJ, Hartman DS, Choyke PL, Wagner BJ. Radiologic assessment of renal masses: implications for patient care. *Radiology.* 1997;202(2):297–305.
92. Evens RG, Alfidi RJ, Haaga JR, Hartman GW, Hattery RR, Kazam E, Korobkin M, Margulis AR, Meaney TF, Sagel SS, Sheedy PF, Stanley RJ, Stephens DH, Whalen JP. Body computed tomography: a clinically important and efficacious radiologic procedure. *Radiology.* 1977;123(1):239–40.
93. Dunnick NR. Renal lesions: great strides in imaging. *Radiology.* 1992;182(2):305–6.
94. Roy C, Jeantroux J, Irani FG, Sauer B, Lang H, Saussine C. Accuracy of intermediate dose of furosemide injection to improve multidetector row CT urography. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):253–61.
95. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236(2):441–50.
96. Hamm B, Krestin GP, Laniado M, Nicolas V, Taupitz M. *MRT von Abdomen und Becken.* Thieme Verlag; 2007.
97. Schuhmann-Giampieri G, Krestin G. Pharmacokinetics of Gd-DTPA in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol.* 1991;26(11):975–9.
98. Asbach P, Klessen C, Kroencke TJ, Kluner C, Stemmer A, Hamm B, Taupitz M.



- Magnetic resonance cholangiopancreatography using a free-breathing T2-weighted turbo spin-echo sequence with navigator-triggered prospective acquisition correction. *Magn Reson Imaging*. 2005;23(9):939–45.
99. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology*. 2003;226(1):47–52.
  100. Israel GM, Bosniak MA. MR imaging of cystic renal masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2004;12(3):403–12.
  101. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of Cystic Renal Masses: Comparison of CT and MR Imaging by Using the Bosniak Classification System. *Radiology*. 2004;231(2):365–71.
  102. Ferreira AM, Reis RB, Kajiwara PP, Silva GEB, Elias J, Muglia VF. MRI evaluation of complex renal cysts using the Bosniak classification: a comparison to CT. *Abdom Radiol*. 2016;41(10):2011–9.
  103. Nicolau C, Bunesch L, Sebastia C. Renal complex cysts in adults: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2011;36(6):742–52.
  104. Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: Comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):310–4.
  105. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, Caruso R, Scribano E. Complex Cystic Renal Masses: Characterization with Contrast-enhanced US. *Radiology*. 2007;243(1):158–65.
  106. Clevert D-A, Minaifar N, Weckbach S, Jung EM, Stock K, Reiser M, Staehler M. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1–4):171–8.
  107. Gulati M, King KG, Gill IS, Pham V, Grant E, Duddalwar VA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1982–96.
  108. Muglia VF, Westphalen AC. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis. *Radiol Bras*. 2014;47(6):368–73.
  109. Quايا E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, Cov MA. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1239–49.
  110. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJS. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta radiol*. 2016;57(11):1409–17.
  111. Nicolau C, Buñesch L, Paño B, Salvador R, Ribal MJ, Mallofré C, Sebastià C. Prospective evaluation of CT indeterminate renal masses using US and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2015;40(3):542–51.
  112. Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;46(4):275–90.
  113. Rübenthaler J, Paprottka K, Marcon J, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M,

- Clevert D-A. Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear solid renal lesions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):757–63.
114. Tian W, Lu J, Jiao D, Cong Z. An evaluation of the clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with contrast-enhanced computed tomography in space-occupying lesions of the kidney. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3493–9.
  115. Xue L-Y, Lu Q, Huang B-J, Li C-X, Yan L-X, Wang W-P. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(4):361–71.
  116. Bosniak MA. The Bosniak Renal Cyst Classification: 25 Years Later. *Radiology.* 2012;262(3):781–5.
  117. Ferreira AM, Reis RB, Kajiwarra PP, Silva GEB, Elias J, Muglia VF. MRI evaluation of complex renal cysts using the Bosniak classification: a comparison to CT. *Abdom Radiol.* 2016;41(10):2011–9.
  118. Brown WC, Amis ES, Jr, Kaplan SA. Renal cystic lesions: predictive value of preoperative computerized tomography. *J Urol.* 1989;(141:426A).
  119. Santiago L, Yamaguchi R, Kaswick J, Bellman GC. Laparoscopic management of indeterminate renal cysts. *Urology.* 1998;52(3):379–83.
  120. Cloix P, Martin X, Pangaud C, Maréchal JM, Bouvier R, Barat D, Dubernard JM. Surgical management of complex renal cysts: a series of 32 cases. *J Urol.* 1996;156(1):28–30.
  121. Bielsa Gali O, Arango Toro O, Cortadellas Angel R, Castro Santamaría R, Griño Garreta J, Gelabert-Mas A. The preoperative diagnosis of complex renal cystic masses. *Arch Esp Urol.* 1999;52(1):19–25.
  122. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(2):339–42.
  123. Limb J, Santiago L, Kaswick J, Bellman GC. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. *J Endourol.* 2002;16(2):79–82.
  124. Spaliviero M, Herts BR, Magi-Galluzzi C, Xu M, Desai MM, Kaouk JH, Tucker K, Steinberg AP, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for cystic masses. *J Urol.* 2005;174(2):614–9.
  125. Song C, Min GE, Song K, Kim JK, Hong B, Kim C-S, Ahn H. Differential diagnosis of complex cystic renal mass using multiphase computerized tomography. *J Urol.*
  126. Weibl P, Klatter T, Waldert M, Remzi M. Complex renal cystic masses: current standards and controversies. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(1):13–8.
  127. Edenberg J, Gløersen K, Osman HA, Dimmen M, Berg G V. The role of contrast-enhanced ultrasound in the classification of CT-indeterminate renal lesions. *Scand J Urol.* 2016;50(6):445–51.
  128. Chen Y, Wu N, Xue T, Hao Y, Dai J. Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses. *J Clin Ultrasound.* 2014;43(4):203–9.

129. Bertolotto M, Cicero C, Perrone R, Degrassi F, Cacciato F, Cova MA. Renal Masses With Equivocal Enhancement at CT: Characterization With Contrast-Enhanced Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):W557-65.
130. Barr RG, Peterson C, Hindi A. Evaluation of Indeterminate Renal Masses with Contrast-enhanced US: A Diagnostic Performance Study. *Radiology*. 2014;271(1):133–42.
131. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJS. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta radiol*. 2016;57(11):1409–17.
132. Israel GM, Bosniak MA, Hayashi T, al. et. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005;66(3):484–8.
133. Barr RG. Is There a Need to Modify the Bosniak Renal Mass Classification With the Addition of Contrast-Enhanced Sonography? *J Ultrasound Med*. 2017;36(5):865–8.
134. Faccioli N, D’Onofrio M, Comai A, Cugini C. Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis. *Radiol Med*. 2007;112(6):810–20.
135. Romanini L, Passamonti M, Aiani L, Cabassa P, Raieli G, Montermini I, Martegani A, Graioli L, Calliada F. Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. *Eur Radiol*. 2007;17 Suppl 6:F99-106.
136. Giesel FL, Delorme S, Sibbel R, Kauczor H-U, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions - an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography. *Ultraschall Med*. 2009;30(3):259–68.
137. Goo HW, Goo JM. Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):555.
138. Liu J, Liu A, Tian S, Chen A, Li Y, Wang Y, Han Z, Wei Q, Sun M, Sun B. [Virtual unenhanced image in the single-source dual energy CT for evaluation of renal cell carcinoma:a preliminary study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(41):3333–6.
139. Jung EM, Clevert D-A. Möglichkeiten der sonographischen Fusionsbildgebung. *Radiologe*. 2015;55(11):937–48.
140. Baur ADJ, Collettini F, Enders J, Maxeiner A, Schreiter V, Stephan C, Gebauer B, Hamm B, Fischer T. MRI-TRUS fusion for electrode positioning during irreversible electroporation for treatment of prostate cancer. *Diagnostic Interv Radiol*. 2017;23(4):321–5.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Markus Herbert Lerchbaumer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Die Bosniak-Klassifizierung von Nierenzysten im kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS) vergleichend zur Computertomographie und Magnetresonanztomographie“* 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **9 Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Thomas Fischer für die Bereitstellung des Themas sowie die umfangreiche Betreuung. In unzähligen Treffen konnte ich durch seine Betreuung sowohl wissenschaftlich als auch klinisch an die Thematik des Kontrastmittelultraschalls herangeführt werden. Ebenso wurde durch ihn der Kontakt zu den Kollegen in München und Regensburg hergestellt und somit eine multizentrische Studie geschaffen.

Dank gebührt ebenso dem Leiter der Klinik für Radiologie, Prof. Dr. med. Bernd Hamm, der mir die Chance gegeben hat, mich sowohl an der Klinik für Radiologie in Weiterbildung zu begeben als auch meine Dissertation an diesem Institut durchzuführen.

Herrn Dr. med. Julian Rogasch danke ich für die umfangreiche statistische Beratung und die grundlegende Erreichbarkeit bei Fragen rund um die statistische Auswertung.

Größter Dank gilt letztlich meinen Eltern, welche mir das Studium und somit eine Weiterbildung in Berlin überhaupt ermöglicht haben. Widmen möchte ich diese Arbeit meinem an kurzer, schwerer Krankheit verstorbenen Vater Karl Lerchbaumer (1957-2017).