
Innovative bildgebende Verfahren in der Diagnostik urogenitaler Erkrankungen

Dr. Julian Marcon



München 2021

Aus der
Urologischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Christian G. Stief

***Innovative bildgebende Verfahren
in der Diagnostik urogenitaler Erkrankungen***

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia legendi

Im Fach

Urologie

vorgelegt von

Dr. med. Julian Marcon

geboren in Ulm

München 2021

“Un albero senza radici è solo un pezzo di legno.” Marco Pierre White

In diesem Sinne gewidmet der Erinnerung an meine Großeltern, Gino und Argia Marcon.

Inhaltsverzeichnis

<u>1. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND.....</u>	<u>1</u>
1.1. DIE ULTRASCHALLDIAGNOSTIK IN DER UROLOGIE.....	1
1.2. ELASTOGRAPHISCHE VERFAHREN	2
1.3. SCHNITTBILDGEBENDE VERFAHREN ZUR BEURTEILUNG RENALER TUMOREN.....	3
1.4. DIE DUAL-ENERGY COMPUTERTOMOGRAPHIE	3
<u>2. ZIELSETZUNG DER HABILITATIONSARBEIT.....</u>	<u>5</u>
<u>3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER VORGELEGTEN PUBLIKATIONEN.....</u>	<u>6</u>
3.1. DIAGNOSTISCHE BEURTEILUNG VON HODENGEWEBE PER ULTRASCHALLGESTÜTZTE SCHERWELLENELASTOGRAPHIE	6
3.2. DIFFERENZIERUNG VON KLARZELIGEM UND PAPILLÄREM SUBTYP SOWIE TUMORGRAD BEIM NIERENZELLKARZINOM PER DUAL-ENERGY COMPUTERTOMOGRAPHIE - KORRELATION MIT MIKROVASKULÄRER DICHTEN IN HISTOPATHOLOGISCHEN PRÄPARATEN	13
3.3. PHYTOPHARMAKA ALS THERAPIEOPTION BEI DER PRÄVENTION UND BEHANDLUNG VON HARNWEGSINFEKTIONEN	17
3.4. DER NATÜRLICHE VERLAUF URINANALYTISCHER BEFUNDE NACH OPERATIVEN HARNABLEITUNGSVERFAHREN.....	22
3.5. DIE MOLEKULARE ANALYSE DES TRANSLOKATIONS-NIERENZELLKARZINOMS ZEIGT DEN EINFLUSS VON VARIATIONEN DER CHROMOSOMALEN GENKOPIENZAHLEN AUF DIE PROGRESSION DER ERKRANKUNG.....	25
3.6. DER EINFLUSS ANTIANGIOGENETISCHER THERAPIE AUF DIE EREKTILE FUNKTION BEI PATIENTEN MIT FORTGESCHRITTENEM NIERENZELLKARZINOM	32
<u>4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</u>	<u>36</u>
<u>5. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>38</u>
<u>6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>43</u>
<u>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>45</u>
<u>8. VERZEICHNIS DER KOMMENTIERTEN ORIGINALARBEITEN</u>	<u>47</u>
<u>9. VOLLSTÄNDIGES SCHRIFTENVERZEICHNIS.....</u>	<u>49</u>
<u>10. LEBENS LAUF</u>	<u>55</u>
<u>11. DANKSAGUNG</u>	<u>56</u>
<u>12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>60</u>
<u>13. FAKSIMILE DER ORIGINALARBEITEN.....</u>	<u>57</u>

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1. Die Ultraschalldiagnostik in der Urologie

Für die Diagnose urologischer Erkrankungen sind bildgebende Verfahren oftmals essentiell. Hierbei stehen eine Vielzahl von Techniken zur Verfügung, deren Anwendung von der vermuteten Erkrankung und dem betroffenen Organsystem abhängt. Der Ultraschall kann bei nahezu allen Erkrankungen als gut verfügbares Instrument ohne Nebenwirkungen zum Einsatz kommen. Dies betrifft insbesondere suspekte Raumforderungen, Steinleiden sowie Abflussstörungen im Bereich von Nieren und Harnblase. Weitere, durch ihre oberflächliche Lage, dem Ultraschall gut zugängliche Organe sind die Hoden. Dabei kommt vor allem die B-Bild Sonographie zum Einsatz, bei welcher Echointensitätssignale in Helligkeit übersetzt werden. Hier ist in der Urologie insbesondere die Erkennung tumorverdächtiger Läsionen im Hodenparenchym von Bedeutung ¹. Etwa 5% aller urologischen Tumoren entfallen auf maligne Keimzelltumoren des Hodens, wobei insbesondere junge Männer der dritten und vierten Lebensdekade betroffen sind ². Durch die Sonographie kann am Hoden ferner eine Beurteilung hinsichtlich weiterer testikulärer Auffälligkeiten, wie z.B. einer Varikozele, einer Hodenatrophie oder eines Kryptorchismus erfolgen. Diese Pathologien sind u.a. bei der diagnostischen Abklärung der männlichen Infertilität von Bedeutung, welche ca. 7,5% aller Paare im reproduktiven Alter betrifft ³. Dabei spielen neben der klassischen grauskalierten B-Bild Sonographie weitere Zusatztechniken, wie die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) oder der kontrastverstärkte Ultraschall (*engl.* contrast-enhanced ultrasound, CEUS), eine Rolle. Bei letzterem interagiert ein intravaskulär verbleibendes Kontrastmittel aus Mikrogasbläschen mit eintreffenden Ultraschallwellen und führt zu einer sichtbaren Signalanreicherung („Enhancement“), was die Identifikation vitaler, und somit potenziell tumorsuspekter, Areale ermöglicht ⁴. Dieses Verfahren kommt u.a. bei der Beurteilung unklarer Nieren- oder Hodenläsionen zur Anwendung.

1.2. Elastographische Verfahren

Als weiteres innovatives Verfahren zielen elastographische Techniken auf die Beurteilung der Gewebesteifigkeit ab. Die Erstbeschreibung der klassischen Elastographie von Ophir et al stammt aus dem Jahr 1991. Hierbei werden nach manueller Kompression des zu untersuchenden Gewebes axiale Verschiebungen aufgezeichnet. Die daraus abgeleitete Gewebesteifigkeit wird hierbei farbkodiert auf dem Gerätebildschirm visualisiert. Dabei zeigt steiferes Gewebe (z.B. Tumoren) eine reduzierte Komprimierbarkeit. Eine Einschränkung dieser Technik stellt jedoch die mangelnde Objektivierbarkeit der Ergebnisse dar, da eine untersucherabhängige, unterschiedliche Ausübung von Druck während der Untersuchung die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert ^{5,6}. Bei der modernen Scherwellenelastographie (SWE) wird hingegen ein mechanischer Puls vom Ultraschallkopf in das Gewebe abgegeben, in welchem eine Deformierung dieses Pulses stattfindet. Es entsteht orthogonal zum Puls eine sich im Gewebe ausbreitende Scherwelle, welche wiederum vom Ultraschallkopf aufgezeichnet wird. Dabei steht eine höhere Geschwindigkeit der propagierenden Scherwellen in proportionalem Verhältnis zur Gewebesteifigkeit. Die SWE produziert im Vergleich zur klassischen Elastographie quantifizier- und reproduzierbare Ergebnisse, da die Druckauswirkung durch den Untersucher entfällt ⁷. Über die Jahre wurden verschiedene Varianten der SWE entwickelt, so z.B. das Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) oder das Supersonic Shear Imaging (SSI). Die Techniken unterscheiden sich u.a. hinsichtlich der Art und Anzahl der ausgesendeten Impulse sowie anhand der Aufzeichnung der Scherwellensignale, welche inner- oder außerhalb der Impulsachse stattfinden kann ⁷. Die diversen SWE-Verfahren sind heutzutage in einer Vielzahl moderner Ultraschallgeräte implementiert und kamen bereits in mehreren klinischen Studien zur Anwendung, u.a. bei der Diagnostik der Leberfibrose sowie Läsionen der Schilddrüse und der Mamma ⁸⁻¹⁰. An unserem Zentrum in der Vergangenheit die Anwendung des ARFI-Verfahrens an den Hoden eines gesunden Patientenkollektivs untersucht, dabei zeigten sich höheres Alter und niedrigeres Hodenvolumen mit einer höheren Steifigkeit assoziiert ¹¹.

1.3. Schnittbildgebende Verfahren zur Beurteilung renaler Tumoren

Bei der Beurteilung tumorverdächtiger Raumforderungen der Niere kommen in der Regel Schnittbildgebungsverfahren zum Einsatz, welche neben einer genaueren Abbildung der Tumorkonfiguration und -position auch eine Aussage hinsichtlich eines lokal fortgeschrittenen Wachstums (z.B. Invasion der Vena renalis oder der Vena cava inferior), des Zustands der Gegenniere bzw. des Tumorbefalls weiterer Organsysteme erlauben. Die entsprechende Bildgebung findet dabei im Wesentlichen per Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) statt ¹². Hierbei gilt besonders eine Signalanhebung (*engl.* enhancement) um 15 oder mehr HU (Hounsfield-Einheiten) in der CT nach Kontrastmittelgabe als Hinweis auf eine suspektere renale Läsion ¹³. Die MRT zeigt insbesondere bei der Charakterisierung zystischer Raumforderungen der Niere sowie bei der näheren Beurteilung venöser Tumorthromben eine höhere Sensitivität und Spezifität. Beim Nierenzellkarzinom (NCC) wurde in mehreren Studien die Möglichkeit einer Charakterisierung im Hinblick auf den zugrundeliegenden Subtyp sowie den pathologischen Tumorgrad untersucht. Dabei wurden in früheren Arbeiten u.a. die röntgenologische Abschwächung sowie unterschiedliche MR-morphologische Parameter hinsichtlich der ^{14,15} Fähigkeit zur Unterscheidung eines klarzelligen NCC (mit ca. 80-90% die häufigste Variante maligner niereneigener Tumoren) von anderen Subtypen untersucht ^{16,17}. Für den klinischen Alltag ist die neben Unterscheidung aggressiver von indolenten Varianten hilfreich. Zudem kann der Subtyp des NCC bei fortgeschrittenen Tumoren bei der Wahl der systemischen Therapie von Bedeutung sein ¹⁸.

1.4. Die Dual-Energy Computertomographie

Die Dual-Energy Computertomographie (DECT) wurde erstmals in den 1970er Jahren in Zusammenhang mit der Analyse von Knochenmineralien beschrieben und wurde in den letzten Jahren vermehrt in die klinisch-radiologische Diagnostik implementiert. Bei der Dual Source-Variante der DECT werden simultan zwei Röntgenröhren mit unterschiedlichen Spannungen betrieben, was zu differenzierten Abschwächungseigenschaften der Materialien in der akquirierten Bildserie führt. Die Methode macht sich dabei Unterschiede in der röntgenologischen Abschwächung von Materialien mit hoher Ordnungszahl, wie z.B. Jod, zu Nutze ¹⁹. Dieses kann bei der abdominalen DECT-Bildgebung zuverlässig von Weich- und Fettgewebe differenziert

werden. Mittels DECT lässt sich ferner zuverlässig die Jodaufnahme im Gewebe messen. Softwarealgorithmen erlauben die Erstellung farbkodierter Karten der Jodverteilung im Gewebe. Zudem wird durch Subtraktionsprozesse eine virtuelle Nativphase erstellt, welche eine „echte“ Nativphase ersetzen kann, was zu einer Reduktion der Strahlenbelastung führt ¹⁹. Zur Anwendung in der urologischen Diagnostik kam die DECT bereits u.a. bei der Unterscheidung von kalzium- und harnsäurehaltigen Konkrementen der ableitenden Harnwege ²⁰. DECT wurde zudem bereits in ersten Studien hinsichtlich des Potenzials zur Charakterisierung unterschiedlicher Varianten des NCC untersucht, wobei eine gute diagnostische Genauigkeit des Verfahrens beschrieben werden konnte ²¹.

2. Zielsetzung der Habilitationsarbeit

Die vorliegende Habilitationsschrift fasst die experimentellen Forschungsergebnisse der durchgeführten Studien zur innovativen Bildgebung am Urogenitaltrakt, in den vorliegenden Arbeiten per SWE an Hodengewebe sowie per Dual-Energy Computertomographie zur Unterscheidung von Subtypen des NCC, zusammen. Die Erkenntnisse aus diesen Studien sollen die künftige Anwendung der SWE als Zusatzdiagnostikum bei der Beurteilung unklarer testikulärer Läsionen stützen. Es ergeben sich folgende spezielle Fragestellungen:

- Wie stellt sich die Anwendbarkeit der SWE mit dem Aixplorer-Ultraschallgerät an Hoden eines gesunden Kollektivs dar? Welche Auffälligkeiten ergeben sich hinsichtlich Lokalisation der Messregionen?
- Wie vergleichbar sind die Messwerte unterschiedlicher Geräte bzw. SWE-Verfahren?

Die Rolle der DECT in der Diagnostik des NCC soll durch die vorliegende Arbeit gestärkt werden, in welcher zusätzlich die gemessene Jodkonzentration mit der mikrovaskulären Dichte in histopathologischen Präparaten korreliert wurde. Hier ergeben sich insbesondere folgende Fragen:

- Ist die DECT ein akkurates diagnostisches Instrument zur Charakterisierung von NCC hinsichtlich des Subtyps und des Tumorgads?
- Wie gut korreliert die in der DECT gemessenen Jodkonzentration mit der mikrovaskulären Dichte in den Gewebepreparaten?

Eine weitere Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer in-vitro Untersuchung phytopharmazeutischer Substanzen an verschiedenen uropathogenen Bakterienstämmen. Darüber hinaus wurden einer weiteren infektiologischen Arbeit die Befunde urinalytischer Untersuchungen nach Zystektomie mit Harnableitung über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht und klinische Faktoren für infektionsbedingte Komplikationen identifiziert. Ferner werden die Ergebnisse einer

Studie zur DNA-Sequenzierung und die Assoziation mit klinischen Daten bei einer seltenen Tumorvariante des NCC dargelegt, mit der Frage nach Treibern der Onkogenese. Zuletzt werden die Ergebnisse einer Studie vorgestellt, in welcher der Einfluss antiangiogenetischer Therapie auf die erektile Funktion bei Männern mit fortgeschrittenem NCC untersucht wurde.

3. Ergebnisse und Diskussion der vorgelegten Publikationen

3.1. Diagnostische Beurteilung von Hodengewebe per ultraschallgestützte Scherwellenelastographie

In einem ersten Projekt wurde die Anwendbarkeit der Scherwellenelastographie (SWE) an Hoden gesunder Probanden untersucht. Verglichen mit früheren, druckbasierten Techniken ^{22,23} handelt es sich hierbei um ein neueres elastographisches Verfahren, bei welchem die Geschwindigkeit von Scherwellen (*engl.* shear wave velocity, SWV) im Gewebe gemessen wird ⁷. Die SWV wird dabei typischerweise in m/s angegeben, wobei eine höhere Geschwindigkeit mit höherer Steifigkeit des Gewebes korreliert. Das Verfahren basiert auf der Aussendung eines mechanischen Pulses in das zu untersuchende Gewebe. Beim Auftreffen dieses Pulses im Gewebe entstehen orthogonal verlaufende Scherwellen, die sich ausbreiten und deren Geschwindigkeit über den Ultraschallkopf gemessen werden kann. Die Steifigkeit wird oft zusätzlich farbkodiert auf dem Bildschirm des Ultraschallgeräts von rot (sehr steif) bis blau (wenig steif) abgebildet.

Das Verfahren wurde in Studien bereits bei Läsionen der Mamma, bei Leberfibrose sowie zystischen Raumforderungen des Pankreas untersucht ^{8,24,25}. Von der Studiengruppe unserer Institution wurde das Verfahren in Form der Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ) an gesundem Hodengewebe, benignen und malignen Läsionen des Hodens angewendet, wobei sich ein signifikanter Unterschied in der Gewebesteifigkeit zwischen Keimzelltumoren und normalem Hodengewebe zeigte ²⁶.

Es wurden in der vorliegenden Studie insgesamt 67 Patienten ohne bekannte Pathologien am Hoden eingeschlossen und mit dem Aixplorer® Ultraschallsystem der Firma SuperSonic Imagine (Aix-en-Provence, Frankreich) untersucht. Die Kohorte wurde in mehrere Gruppen, dem Probandenalter sowie dem Hodenvolumen

entsprechend, aufgeteilt. Nach Alter erfolgte die Aufteilung in die Gruppen A (bis 40 Jahre, n=20), B (41-60 Jahre, n=21) sowie C (\geq 61 Jahre, n=22). Gemäß dem Hodenvolumen wurde zwischen den Gruppen 1 (Volumen \leq 10 ml), 2 (10,1 – 15 ml) und 3 ($>$ 15 ml) differenziert. Zur Messung der Scherwellengeschwindigkeit wurde ein linearer Schallkopf (Bandbreite: 4-15 MHz) ohne Anwendung von Druck nacheinander auf beide Hoden aufgelegt. Nach der Untersuchung auf testikuläre Pathologien im B-Bild erfolgte eine volumetrische Messung in drei Dimensionen und nach Berechnung mittels folgender Formel für ellipsoide Formen: $L \times B \times H \times 0,523$. Daraufhin folgte die Messung der SWV, welche an Oberpol, Zentrum sowie Unterpol jedes Hodens, unter Anwendung einer virtuellen Messregion (*engl.* region of interest, ROI) durchgeführt wurde (**Abb.1**). Die SWV wurde dabei in m/s gemessen.

Platzhalter für Abb.1. Einzusehen in Trottmann M*, Marcon J*, D'Anastasi M, Bruce MF, Stief CG, Reiser MF, Buchner A, Clevert DA. Shear-wave elastography of the testis in the healthy man - determination of standard values. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):273-81 (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte per Mann-Whitney *U* Test (für den Vergleich von zwei Gruppen) sowie dem Kruskal-Wallis Test (für den Vergleich von drei Gruppen). Das durchschnittliche Probandenalter betrug 51,86 Jahre (Spanne: 20-86 Jahre). Die durchschnittliche Scherwellengeschwindigkeit an Ober- und Unterpol betrug hierbei 1,15 m/s, verglichen mit einer signifikant geringeren Geschwindigkeit von 0,9 m/s im Zentrum (Kruskal-Wallis: $p < 0,001$, **Abb.2**). Diese Beobachtung war unabhängig vom Alter der Patienten. Dabei zeigten die höheren Altersgruppen, wenngleich statistisch nicht signifikant, höhere SWV-Werte, im Vergleich zu Gruppe A. Ferner wurde eine verminderte Steifigkeit des Hodenoberpols bei zunehmender Hodengröße festgestellt ($p=0,007$).

Platzhalter für Abb.2. Einzusehen in Trottmann M*, Marcon J*, D'Anastasi M, Bruce MF, Stief CG, Reiser MF, Buchner A, Clevert DA. Shear-wave elastography of the testis in the healthy man - determination of standard values. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):273-81 (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Als zusätzliches diagnostisches Instrument zum leicht zugänglichen und schnell verfügbaren Ultraschall bieten elastographische Techniken zusätzlich eine Abbildung der viskoelastischen Gewebeeigenschaften. Die Variation in der Gewebesteifigkeit, mit den niedrigeren Werten im Hodenzentrum, könnte durch den anatomischen Aufbau des Hodens erklärt werden, welcher durch Septen in bis zu 400 Lobuli aufgeteilt und im Bereich des Hilums vom anastomosierenden Netzwerk des Rete testis durchzogen wird. Dabei besteht das Rete testis aus größeren und längeren Lobuli. Zentral ist außerdem das Mediastinum testis zu finden, welches u.a. aus größeren Gefäßen zusammengesetzt ist ²⁷.

Zudem sollte auf altersabhängige Veränderungen am Hoden hingewiesen werden, welche zu einer Größenabnahme der Tubuli seminiferi und einer Zunahme des bindegewebigen Insterstitiums mit zunehmendem Alter führen. Entsprechend konnte in einer früheren Studie, unter Anwendung eines alternativen SWE-Methode, eine Assoziation zwischen höherem Alter, geringerem Hodenvolumen und erhöhter Gewebesteifigkeit gezeigt werden ¹¹.

Auch wenn in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Gewebesteifigkeit hergestellt werden konnte, so decken sich die höheren Messwerte der höheren Altersgruppen mit diesen Beobachtungen. Unterschiede zwischen den Studien könnte u.a. durch unterschiedliche Größen der virtuellen Messregionen (ROIs), technologische Unterschiede zwischen den Ultraschallgeräten oder die durch interindividuell subjektive Selektion der Messregionen bedingt sein.

Zusammenfassend konnte das SWE-Verfahren als praktikabel, einfach anzuwenden und bedienungsfreundlich beurteilt werden. Insbesondere ist die Möglichkeit komplette Datensets auf dem Gerät, u.a. in Form multiplanarer 3-D Daten, zu speichern, hervorzuheben. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass zukünftige Studien an Pathologien des Hodens Faktoren wie die Lokalisation der Hodenläsion, Alter und Hodengröße, in die Beurteilung miteinbeziehen sollten.

Neben der regulären zweidimensionalen Scherwellenelastographie (2D-SWE) erlaubt das Aixplorer® Gerät auch die Erstellung eines dreidimensionalen, multiplanaren Modells des Hodens (3D-SWE).

In einer Folgestudie wurden die Hoden von 32 gesunden Männern per SWE untersucht, um die Anwendbarkeit des neueren dreidimensionalen (3D-SWE) Untersuchungsverfahrens sowie den Unterschied hinsichtlich der Standardwerte zwischen der 3D-SWE und der zweidimensionalen Methode (2D-SWE) zu evaluieren. Die multiplanaren Bilddaten des 3D-SWE wurden hierbei per volumetrische Akquisition über einen speziellen Ultraschallkopf generiert. Diese Technik gestattet die Beurteilung der viskoelastischen Gewebeeigenschaften auf einer dreidimensionalen Karte des gescannten Organs. Zur Anwendung kam sowohl für 2D-SWE als auch die 3D-SWE das Aixplorer® Ultraschallsystem. Für alle Untersuchungen kamen der Linearschallkopf SL15-4 (Bandbreite 4-15 MHz) sowie der Volumetrie-Schallkopf SLV16-4 (Bandbreite 4-16 MHz) zum Einsatz. Das per volumetrischer Schallkopf akquirierte Bildmaterial kann auf dem Gerät gespeichert werden und ist dem Untersucher zur Durchsicht und Messung in drei Bildebenen (axial, koronar und sagittal) zugänglich. Pro Hoden wurde an insgesamt sieben Lokalisationen mittels platzierbarer, vier Millimeter großer Messregionen (*engl.* region of interest, ROI) die SWV in m/s gemessen. Die Platzierung der Messlokalisationen geschah entlang gedachter X-, Y- und Z-Achsen (**Abb.3**). Dabei wurden entlang der X-Achse folgende Messpunkte gewählt: Zentrum des Hodens (T_{cen}), Hodenoberpol (T_{sup}) sowie Hodenunterpol (T_{inf}). Der Y-Achse folgend wurden zwei weitere Messpunkte gewählt, ober- (T_{cup}) und unterhalb (T_{cdo}) des T_{cen} -Messareals. Darüber hinaus wurde entlang der Z-Achse noch links (T_{cle}) und rechts (T_{cri}) neben dem T_{cen} -Areal an zwei weiteren Lokalisationen die SWV bestimmt. Ferner wurde von jedem Hoden das Volumen, nach der Formel für ellipsoide Formen ($L \times B \times H \times 0,523$) bestimmt. Für den Vergleich der einzelnen Messregionen zwischen 2D- und 3D-SWE wurde ein gepaarter t-Test angewendet, die statistische Analyse erfolgte mit der Software IPSS Statistics Version 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Die durchschnittliche SWV aller Messregionen lag bei 1,05 m/s für die 3D-SWE und bei 1,12 m/s für die 2D-SWE. Ein signifikanter Unterschied zwischen 6/7 Messregionen im Hinblick auf die SWV konnte nicht festgestellt werden. Lediglich für die T_{cup} -Region wurde eine signifikant höhere SWV für die 3D-SWE gemessen. Des Weiteren lag das

per 3D-SWE bestimmte Hodenvolumen statistisch signifikant über jenem mit der 2D-Technik gemessenen ($p=0,001$).

Die 3D-SWE wurde als Verfahren bereits in mehreren Studien untersucht, u.a. in einer Kohorte mit unklaren Läsionen der Brust, welche auch Patienten unter neoadjuvanter Chemotherapie bei fortgeschrittenem Mammakarzinom beinhaltete. Dabei zeigten aggressivere Läsionen ein heterogenes Elastizitätsprofil. Nach Therapieansprechen konnte eine Homogenisierung der Gewebesteifigkeit beschrieben werden ¹⁰.

Eine weitere Studie verglich die 2D- mit der 3D-SWE in einer Kohorte von 163 Patienten mit unklaren Läsionen der Brust vor bioptischer Sicherung, von welchen 48 in der histopathologischen Untersuchung als maligne diagnostiziert wurden. Die 3D-SWE wurde gegenüber der 2D-Variante in einer AUC-Analyse, im Hinblick auf die korrekte Unterscheidung zwischen benignen und malignen Raumforderungen, als unterlegen beschrieben. Während die SWE bei der Anwendung des 2D-Ultraschalls einen diagnostischen Vorteil erbrachte, konnte dies für die 3D-Methode nicht festgestellt werden ²⁸. Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit jenen der früheren Studien wird jedoch u.a. durch die unterschiedliche Größe der virtuellen Messregionen (ROIs), und dadurch bedingten Unterschieden der SWV, erschwert ^{10,28}. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Techniken wurde in der vorliegenden Studie nicht gefunden, mit Ausnahme einer Messregion, wobei letzteres am ehesten auf Unregelmäßigkeiten im Rahmen des Messvorgangs zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Studie ergab die Hodenvolumetrie mittels 3D-Methode ein signifikant höheres Volumen, was vermutlich aus einer genaueren Einschätzung der maximalen Länge in jeder gemessenen Dimension resultiert.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurde gefolgert, dass beide Techniken in ihrer Anwendung einfach und untersucherfreundlich sind. Ferner scheinen die Verfahren, aufgrund der fehlenden statistischen Unterschiede zwischen den Messregionen, untereinander vergleichbar zu sein. Die Möglichkeit der multiplanaren Durchsicht des akquirierten Bildmaterials schafft eine gute räumliche Übersicht über das Organ. Zur weiteren Untersuchung der möglichen Vorteile des 3D-Verfahrens bei

der Hodenvolumetrie wurde als nächster Schritt der Vergleich mit weiteren etablierten volumetrischen Methoden empfohlen.

Platzhalter für Abb.3. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, D'Anastasi M, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Three-dimensional vs. two-dimensional shear-wave elastography of the testes - preliminary study on a healthy collective. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(3):447-456 (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Eine weitere Folgestudie thematisierte die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener zweidimensionaler SWE-Methoden. Dabei wurde das Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) mit der Methode der Virtual Touch Tissue Imaging Quantification (VTIQ) verglichen. Die ARFI nutzt, wie bereits an vorangegangener Stelle beschrieben, die mechanische Erregung von Gewebe, um Scherwellen zu erzeugen (**Abb.4**). Die VTIQ-Methode nutzt ebenso einen mechanischen Puls, ermöglicht dem Untersucher jedoch die zusätzliche Abbildung der Gewebesteifigkeit auf dem Ultraschallgerät, in Form einer farbkodierten Karte (**Abb.5**). Beide Methoden waren bereits zuvor bei in-vivo Studien an Hodengewebe zur Anwendung gekommen, ARFI an Hoden gesunder Probanden, VTIQ bei der Untersuchung unklarer testikulärer Raumforderungen^{11,26}. Während beide Methoden eine untersucherunabhängige Diagnostik erlauben, war das Ziel der vorliegenden Studie zu evaluieren ob die erhobenen Messwerte in einer Kohorte gesunder männlicher Probanden sich signifikant unterscheiden. Insgesamt 20 Patienten (mittleres Alter $57,1 \pm 15,28$, Spanne 27-81) ohne bekannte testikuläre Pathologie wurden per B-Bild Sonographie sowie SWE, unter Einsatz von ARFI- und VTIQ-Techniken, untersucht. Zur Anwendung kam hierbei der 9L4-Linearschallkopf (Bandbreite 4-9 MHz) der Siemens Acuson S2000® sowie S3000® Ultraschallgeräte. Die Messungen erfolgten seitengetreunt an beiden Hoden der Patienten an Oberpol, mittlerem Drittel und Unterpol. Dabei erfolgte die Messung bei der ARFI auf dem B-

Bild des Ultraschalls. Hiernach wurde per VTIQ ein farbkodiertes Bild akquiriert, mit blauen und grünen Arealen für weiches bzw. roten und gelben Regionen für steiferes Gewebe, in welches anschließend an die zur ARFI korrespondierenden Lokalisationen die ROIs platziert wurden. Zusätzlich wurde bei der VTIQ noch ein separates farbkodiertes Bild als interne Qualitätskontrolle akquiriert, welches u.a. eine gute Signal-zu-Artefakt Ratio abbilden soll. Eine grüne Färbung repräsentiert hierbei eine gute Signalqualität. Die Messwerte wurden in m/s dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels gepaartem t-Test. Das durchschnittliche Hodenvolumen der Kohorte betrug 13,2 ml. Es wurde eine mittlere SWV von 0,81 m/s für die ARFI- sowie von 1,07 m/s für die VTIQ-Methode gemessen (**Abb.6**). Die per VTIQ ermittelten SWV waren in allen Messregionen signifikant höher im Vergleich zu den per ARFI bestimmten ($p < 0.001$ bis $p = 0.007$), mit zwischen 0,22 m/s und 0,29 m/s höheren Werten bei der VTIQ Methode.

Platzhalter für Abb.4. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Shear wave elastography of the testes in a healthy study collective - Differences in standard values between ARFI and VTIQ techniques. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(4):721-728 (Figure 1).
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Abb.5. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Shear wave elastography of the testes in a healthy study collective - Differences in standard values between ARFI and VTIQ techniques. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(4):721-728 (Figure 2).
Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Platzhalter für Abb.6. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Shear wave elastography of the testes in a healthy study collective - Differences in standard values between ARFI and VTIQ techniques. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(4):721-728 (Figure 4). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Bezüglich der unterschiedlichen Messwerte zwischen den Techniken können mehrere mögliche Gründe angeführt werden. Zum einen kamen bei den Verfahren unterschiedlich große Messregionen zur Anwendung (6 mm bei der ARFI-Methode, 1-2 mm bei der VTIQ-Technik), was die gemessene SWV beeinflussen könnte. Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit der Viskosität vitalen Gewebes zu betrachten, da bei der Anwendung an Phantomen kein messbarer Unterschied zwischen ARFI und VTIQ festzustellen ist ²⁹. Darüber hinaus können Unterschiede zwischen verschiedenen Geräten und sogar zwischen unterschiedlichen Schallköpfen des gleichen Ultraschallgeräts erwartet werden ³⁰.

Beide Techniken zeichneten sich durch eine praktikable Anwendung bei der Bestimmung der testikulären Elastizität aus. Die für die VTIQ-Technik festgestellten höheren Messwerte sind von Relevanz im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Messergebnissen zwischen den beiden Techniken sowie hinsichtlich der klinischen Anwendung des Verfahrens. Ein fester Faktor zur Umrechnung von Messwerten zwischen den Geräten wäre wünschenswert. Studien mit größeren Probandenzahlen sind notwendig, um zu untersuchen, ob ein entsprechender Faktor ermittelt werden kann.

3.2. Differenzierung von klarzelligem und papillärem Subtyp sowie Tumorgrad beim Nierenzellkarzinom per Dual-Energy Computertomographie - Korrelation mit mikrovaskulärer Dichte in histopathologischen Präparaten

Das Nierenzellkarzinom (NCC) umfasst eine Vielzahl renaler Tumoren unterschiedlichen biologischen Hintergrunds. Dabei lassen sich als häufigste Varianten das klarzellige (ca. 80%) und das papilläre (ca. 10%) NCC abgrenzen ³¹.

Die chirurgische Entfernung lokal begrenzter Läsionen (mittels partieller oder kompletter Nephrektomie) stellt die Standardtherapie unklarer Raumforderungen dar. Bei fortgeschrittenem Tumorleiden kann der Subtyp eine Rolle bei der Wahl der systemischen Therapie spielen ³². Im Hinblick auf eine Alternative zur invasiven Nierenbiopsie wurden mehrere bildgebende Verfahren – u.a. CT und MRT - auf ihr diagnostisches Potenzial hinsichtlich der Charakterisierung renaler Tumoren untersucht ^{16,33}. Als neueres Verfahren kommt in der Diagnostik urogenitaler Pathologien die Dual-Energy Computertomographie (DECT) zur Anwendung. Das Verfahren wurde in Studien zur abdominalen Bildgebung u.a. bereits bei der Differenzierung von Harnsäure- vs. Calcium-haltige Konkremente der ableitenden Harnwege eingesetzt ²⁰. Bei der Dual-Source Variante des DECT kommen zwei separate Röntgenröhren zum Einsatz. So kann bei der Bildgebung des Abdomens per eine höhere Auflösung erzielt werden. Darüber hinaus ist über softwaregestützte Algorithmen eine isolierte Analyse der Jodkonzentration als Korrelat für die Jodaufnahme und somit die Gewebepерfusion möglich.

In die Studie wurden zwischen 2007 und 2011 insgesamt 68 Patienten eingeschlossen, bei welchen an unserem Zentrum eine partielle oder radikale Nephrektomie durchgeführt worden war. Bei allen Patienten war präoperativ eine abdominale Bildgebung mit einem DECT-Gerät der ersten oder zweiten Generation erfolgt. Dabei kamen zwei Röntgenröhren (betrieben mit 100/140 kVp bzw. mit 80/140 kVp) zum Einsatz. Ein Softwarealgorithmus wurde zur Erstellung farbkodierten Bildmaterials, zur qualitativen Anzeige des Jodgehalts im Gewebe, verwendet, auf welcher schließlich die Messung der Jodkonzentration (in mg/ml) über virtuelle Messregionen (*engl.* „region of interest“, ROI) durchgeführt wurde (**Abb.7A/B**).

Platzhalter für Abb.7. Einzusehen in Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. Eur Radiol. 2020 Jan;30(1):1-10 (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Dabei wurde nur in vitalen Tumoranteilen, unter Aussparung der nekrotischen Areale, gemessen. Ein zweiter Untersucher wiederholte die Messungen. Die histopathologischen Präparate der 53 klarzelligen und 15 papillären NCCs wurden nach Zuschnitt im Pathologischen Institut immunhistochemisch mittels endothelialer Gefäßmarker (Anti-CD31 bzw. Anti-CD34) gefärbt, wobei monoklonale Antikörper zum Einsatz kamen. Die mikrovaskuläre Dichte der Präparate wurde nach Einscannen der Objektträger digital bestimmt (**Abb.8A/B/C/D**).

Platzhalter für Abb.8. Einzusehen in Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. Eur Radiol. 2020 Jan;30(1):1-10 (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Hervorzuheben ist der signifikante Unterschied in der Jodkonzentration zwischen klarzelligem und papillärem NCC ($p < 0.001$), wobei die korrekte Diagnose eines papillären NCC, unter Verwendung eines Cutoff-Werts von $\leq 3,1$ mg/ml, mit einer Gesamtgenauigkeit von 86,8% gelang. Innerhalb der Subgruppe der klarzelligen NCCs war mittels Bestimmung der Jodkonzentration die Unterscheidung gut differenzierter von entdifferenzierten Tumoren (G1/G2 vs. G3/G4, $p = 0,045$) möglich. Zudem konnte eine positive Korrelation, beschrieben durch Spearmans $\rho = \rho$, zwischen MVD und Jodkonzentration gezeigt werden, sowohl für die gesamte Kohorte ($\rho = 0,52$, $p < 0.001$ für CD31; $\rho = 0,52$, $p < 0,001$ für CD34) als auch die Gruppe der klarzelligen NCC ($\rho = 0.31$, $p = 0,02$ für CD31; $\rho = 0,33$, $p = 0,01$ für CD34). **Abb.9A/B** zeigt die Korrelation für die Gesamtkohorte.

Platzhalter für Abb.9. Einzusehen in Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. Eur Radiol. 2020 Jan;30(1):1-10 (Figure 5). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Alle erhobenen Messwerte für Jodkonzentration wiesen ferner eine hohe Interrater-Reliabilität auf (Intraklassen-Korrelations-Koeffizient: 0.994 (95% CI: 0.99-0.996). Diese Ergebnisse sind analog zu jenen aus weiteren bildgebenden Studien. So konnten Lubner et al mittels CT-Texturanalyse nicht-klarzellige von klarzelligen Varianten mit einer vergleichbaren Sensitivität differenzieren (92-95% vs. 91% in der vorliegenden Studie)³⁴. Mileto et al untersuchten ebenfalls die DECT als Methode zur Unterscheidung von NCC-Subtypen. Dabei konnten ebenfalls gut von schlecht differenzierten Tumoren unterschieden werden. Die Autoren konnten papilläre von klarzelligen Varianten mit einer, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, höheren Gesamtgenauigkeit von 95,3% distinguieren. Jedoch ist anzumerken, dass die von Mileto et al beschriebenen, insgesamt niedrigeren, Messwerte für die Jodkonzentration möglicherweise das Resultat eines zu langen Intervalls nach Kontrastmittelgabe (110 s vs. 80-90 s in der vorliegenden Studie), mit konsekutivem Auswaschen des Kontrastmittels, darstellen²¹. Eine positive Korrelation von klassischem Enhancement und MVD beim Nierenzellkarzinom ($r=0,87$) wurde in einer frühen Studie von Jinzaki et al. beschrieben³⁵. Hingegen lag hinsichtlich der Korrelation von Jodkonzentration und MVD zum Zeitpunkt der Publikation nur eine Studie zu Leberläsionen bei alveolärer Echinokokkose vor. In dieser beschrieben Jiang et al eine positive Korrelation der Parameter ($r=0,73$, $p<0,05$), was die in der vorliegenden Studie beschriebene korrekte Abbildung der Perfusion durch die Messung der Jodkonzentration stützt³⁶.

Zusammenfassend konnte eine gute diagnostische Gesamtgenauigkeit sowie eine hohe Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei der Differenzierung von papillären und klarzelligen NCCs bestätigt werden. Als nächster Schritt wurde zur Anwendung

des Verfahrens in größeren Studienkohorten geraten, unter Einschluss einer größeren Zahl nicht-klarzelliger Tumorvarianten.

3.3. Phytopharmaka als Therapieoption bei der Prävention und Behandlung von Harnwegsinfektionen

Die Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika stellt eine enorme globale medizinische Herausforderung dar ³⁷. Dies trifft insbesondere auf die Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI), welche weltweit zu den häufigsten bakteriellen Infektionen zählen, zu ³⁸. Besondere Bedeutung kommt der Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen zu, jedoch muss dabei auf die geringe Anzahl neu entwickelter Antibiotika in den vergangenen Jahrzehnten hingewiesen werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Integration nicht-antibiotischer Alternativen in Algorithmen zur Vorsorge und Behandlung von HWI, was u.a. bereits in den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie Ausdruck findet ³⁹. Neben der Untersuchung von Impfstoffen, intravesikaler Instillationstherapie oder Probiotika waren auch phytopharmazeutische Substanzen Gegenstand bisheriger Studien ^{40,41}. Trotz spezifischer postulierter Wirkmechanismen konnte ein klinischer Vorteil oftmals nicht bestätigt werden. So zeigten beispielsweise systematische Übersichtartikel zum Einsatz von Cranberrypräparaten, bzw. dem enthaltenen Wirkstoff Proanthocyanidin (PAC), bei HWI widersprüchliche Ergebnisse ^{42,43}. Die Frage, welche Substanzen in welcher Dosierung gegen welches spezifische Erregerspektrum wirken, gab den Anlass die vorliegende Studie durchzuführen. Dabei wurden verschiedene Phytopharmaka auf ihre Wirkung an repräsentativen uropathogenen Bakterienstämmen getestet, mit dem Ziel den Effekt auf bakterielle Virulenzfaktoren zu evaluieren. Die ausgewählten Bakterienstämme umfassten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Die Auswahl an Phytopharmaka umfasste PAC, D-Mannose, Rosmarinextrakt, Allylithiocyanat (AITC), Benzylithiocyanat (BITC) und Phenylethylithiocyanat (PITC). Analog wurden die entsprechenden Konzentrationen des im Kombinationspräparat Angocin® enthaltenen AITC (38%), BITC (50%) und PITC (12%) verwendet.

Hinsichtlich bakterieller Virulenzmechanismen wurden Typ-1 Fimbrien-assoziierte adhäsive Eigenschaften, Flagellen-vermittelte Motilität sowie bakterielles Wachstum untersucht. Typ-1 Fimbrien zählen dabei zu den wichtigsten Adhäsinen, über welche eine Anhaftung der Bakterien an das Urothel gelingt. Dieser Mechanismus kann durch Mannosederivate gehemmt werden. Über die Identifizierung einer Agglutination von Hefezellen (*Sacharomyces cerevisiae*) erfolgte die Beurteilung einer Mannose-sensitiven bakteriellen Adhäsion (**Abb.10**). Die Bestimmung der bakteriellen Motilität erfolgte auf einer 0,3% Luria Bertani (LB) Weichagarplatte, wobei Bakterienkulturen einer später exponentiellen Wachstumsphase (optische Dichte bei 600 nm = 1,0; OD_{600nm}) in der Mitte der Agarplatte aufgetragen und bei 37°C bebrütet wurden. Die Beweglichkeit wurde über den Durchmesser des sichtbaren Bakterienwachstums acht Stunden nach Inkubation bestimmt, wobei zusätzliche Agarplatten mit 5 µM AITC, 7 µM BITC bzw. 8 µM PITC angereichert wurden.

Platzhalter für Abb.10. Einzusehen in Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection*. 2019 Dec;47(6):937-944 (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zur Durchführung von Wachstumskurven wurden Triplikate von 50 ml Kulturen (unter Verwendung frischen LB-Mediums) in 250 ml Erlenmeyerkolben bebrütet. Übernachtkulturen wurden inkubiert auf eine Start-OD_{600nm} von 0,05. Danach wurde die optische Dichte alle 20 Minuten dokumentiert.

D-Mannose konnte bereits in niedriger Konzentration (0,2%) die adhäsiven Eigenschaften von *E. coli* hemmen. Die Agglutination konnte ebenfalls durch PAC gehemmt werden, wobei, abhängig vom Bakterienstamm, unterschiedliche Konzentrationen nötig waren. So waren für *E. coli* sehr hohe Konzentrationen nötig (10%), ein Ansprechen von *E. cloacae* zeigte sich hingegen schon bei niedriger Konzentration (0,1%). AITC war ein starker Hemmstoff der Agglutination bei allen getesteten Stämmen und hatte darüber hinaus einen signifikanten Effekt auf die Flagellen-assoziierte Beweglichkeit von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis*. Die

Kombination aller Isothiocyanate im Kombinationspräparat zeigte eine stark hemmende Wirkung in jeder Konzentration. Neben *E. coli* wurden auch weitere Typ-1 Fimbrien-positive Isolate getestet. So kam es bei der Anwendung von D-Mannose auch bei *K. pneumoniae*, *S. marcescens* und *E. cloacae* zur effektiven Hemmung der Agglutination. Gegenüber PAC zeigten nur *S. marcescens* und *E. cloacae* ein besseres Ansprechen als *E. coli*. *E. cloacae* zeigte ein Ansprechen auf alle Dosen von AITC; *K. pneumoniae* sowie *S. marcescens* nur auf höhere Dosen. Ein kompletter, dosisabhängiger Überblick hinsichtlich der inhibitorischen Wirkung auf die bakterielle Agglutination findet sich in **Tab.1**.

Platzhalter für Tab.1. Einzusehen in Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection. 2019 Dec;47(6):937-944 (Table 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Die Fähigkeit der Fortbewegung zu einer günstigeren Nische hin stellt einen weiteren bakteriellen Virulenzfaktor dar. In diesem Kontext wurde die Flagellenaktivität bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* anhand des Durchmessers bakteriellen Wachstums auf einer Weichagarplatte untersucht, einen kompletten Überblick bietet **Abb.11**. AITC zeigte sich hierbei insgesamt als starker Inhibitor der bakteriellen Beweglichkeit. Dabei zeigte beispielhaft *E. coli* eine 90%ige Einschränkung der Motilität unter 5 µM AITC ($p < 0,001$). Bei einer Verdünnung von 1:10 zeigte sich dieser Effekt auf 33% reduziert ($p < 0,001$). Die Anwendung des Kombinationspräparats führte

zu einer Reduktion der Beweglichkeit um 73% in der unverdünnten und um 62% in der um 1:10 verdünnten Form ($p < 0,001$ jeweils für beide).

Platzhalter für Abb.11. Einzusehen in Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection. 2019 Dec;47(6):937-944 (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zuletzt wurde die Auswirkung der phytopharmazeutischen Substanzen auf das Bakterienwachstum untersucht. Hierbei wurden folgende Isolate eingeschlossen: *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morgani* und *P. aeruginosa*. Zu diesem Zwecke wurde zunächst D-Mannose untersucht, um auszuschließen, dass die zuvor beschriebenen antiadhäsiven Effekte von bakteriostatischen Eigenschaften beeinflusst wurden. Während D-Mannose keinen wachstumshemmenden Effekt zeigte, führte Rosmarinextrakt in den hohen Konzentrationen von 10 µg/ml bei allen Stämmen, mit Ausnahme von *S. marcescens*, zu einer signifikanten Wachstumshemmung (**Abb.12**). Auch die niedrigere Dosis von 1 µg/ml reichte für eine Wachstumsinhibition aus, mit Ausnahme von *S. marcescens* und *M. morgani*. Aus diesen Ergebnissen kann nicht unmittelbar ein Erfolg bei Anwendung in-vivo abgeleitet werden. Vielmehr soll auf das unterschiedliche Ansprechen, abhängig vom Zielisolat sowie der Dosis der Phytopharmaka, hingewiesen werden.

Platzhalter für Abb.12. Einzusehen in Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection. 2019 Dec;47(6):937-944 (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Um die Herausforderung der zunehmenden antimikrobiellen Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, sind verschiedene Strategien notwendig. Zum einen kommt der Entwicklung neuer antibiotischer Substanzen Bedeutung zu. So wurde beispielsweise das neue antibiotische Medikament Zoliflodacin erfolgreich für die Therapie resistenter urogenitaler *Neisseria gonorrhoeae* getestet ⁴⁴. Weiterhin sind neuartige Therapieregimes wie Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam die Ergebnisse erfolgreicher jüngerer Studien ⁴⁵. Andere Therapiestrategien umfassen die Anwendung von Immunstimulanzien bzw. Vakzinen (beispielsweise StroVac® oder Uro-Vaxom®). Darüber hinaus stehen auch Phytopharmaka im Fokus neuerer Studien. In diesem Zusammenhang hemmen beispielsweise Mannoside die Typ-1 Fimbrien vermittelte Adhäsion bestimmter Bakterien an die Zellwand ⁴⁶. So war in einer Studie die tägliche Anwendung von 2 g D-Mannose einer antibiotischen Prophylaxe bei der Risikoreduktion wiederkehrender Harnwegsinfektionen ebenbürtig ⁴⁷. Die antibakterielle Wirkung von Mannosiden wird durch unsere Ergebnisse bekräftigt. Während der Gebrauch von Cranberryprodukten aufgrund fehlender Evidenz nicht allgemein empfohlen wird, zeigte sich der aktive Wirkstoff PAC in-vitro als effizienter Hemmstoff der bakteriellen Agglutination. Um zu beurteilen, welche Dosen in-vivo zur suffizienten Anreicherung notwendig sind, bedarf es allerdings weiterer randomisiert-kontrollierter Studien.

Ferner wurden in Studien phytopharmazeutische Präparate, welche Rosmarinextrakt enthalten, im Hinblick auf die Therapie der unkomplizierten Zystitis untersucht. Dabei

zeigten Wagenlehner et al eine gegenüber Fosfomycin ebenbürtige Wirksamkeit der Phytopharmaka, bei einer jedoch höheren Rate an Pyelonephritiden ⁴⁸. Wenngleich der genaue Wirkmechanismus von Rosmarinextrakt unbekannt ist, so weisen unsere Ergebnisse auf einen bakteriostatischen Effekt hin, welcher jedoch isolat- und dosisabhängig ist.

Ein weiteres, klinisch angewendetes Phytopharmakon bei der Behandlung und Vorbeugung von Harnwegsinfektionen stellt die Kombination aus Meerrettich und Kapuzinerkresse dar, wobei die therapeutische Wirkung auf die hohe Konzentration der enthaltenen Isothiocyanate zurückgeführt wird ⁴⁹. Unsere Ergebnisse sprechen auch hier für eine dosisabhängige Effizienz dieser Wirkstoffe, insbesondere bei der Hemmung der bakteriellen Motilität. Dies ließ sich besonders für AITC bei der Hemmung von *E. coli*, *P. mirabilis* und *K. pneumoniae* feststellen.

Zusammenfassend lässt sich betrachten, dass die systematische Analyse der phytopharmazeutischen Substanzen mit antimikrobiellen Eigenschaften ihre dosis- und isolatabhängige Wirkung unterstreicht. Weitere klinische Studien sind notwendig, um eine in-vivo wirksame Dosis der untersuchten Phytopharmaka zu bestimmen. Diese Substanzen haben aus unserer Sicht das Potenzial als integraler Bestandteil in multimodale Therapiekonzepte zur Behandlung und Vorbeugung von Harnwegsinfektionen aufgenommen zu werden.

3.4. Der natürliche Verlauf urinalytischer Befunde nach operativen Harnableitungsverfahren

In einem weiteren Projekt zum Thema Harnwegsinfektionen wurde die spezielle Gruppe von Patienten nach Zystektomie und Harnableitung untersucht.

Die radikale Zystektomie mit Harnableitung gilt als operatives Standardverfahren bei der Therapie muskelinvasiver und aggressiver nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome ⁵⁰. Bei den Harnableitungsverfahren lassen sich kontinente (z.B. Anlage einer orthotopen Ileum Neoblase) von inkontinenten (z.B. Ileum Conduit) unterscheiden. Zu den verschiedenen Risiken der Harnableitungsverfahren unter Verwendung von Darmgewebe zählen neben metabolischen und funktionellen Problemen auch infektiologische Komplikationen. Insbesondere Harnwegsinfektionen können bei 17% der Patienten nach Zystektomie zu lebensbedrohlichen Urosepsitiden führen ⁵¹. Dabei gilt es zu bedenken, dass das natürliche Mikrobiom des Darms zu einer bakteriellen Kolonisation zur Harnableitung verwendeter Darmabschnitte führt.

Uropathogene Keime sind nach Harnableitung häufig nachzuweisen, selbst unter antibiotischer Prophylaxe noch in 80% der Urinalysen. Dabei sollte diese erworbene bakterielle Kolonisation nicht generell als Infektion mit systemischer Auswirkung gedeutet werden; weder Antikörpertiter noch klinische Symptome waren mit positiven Urinbefunden assoziiert ^{52,53}.

In der vorliegenden Studie sollten der Effekt zweier Harnableitungsverfahren auf die Urinanalyse über die Zeit beobachtet und Risikofaktoren für infektionsassoziierte Komplikationen identifiziert werden. Zu diesem Zweck wurden 429 Patienten nach offener radikaler Zystektomie über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht. Die Patienten wurden zwischen 2013 und 2017 operiert und die Harnableitung erfolgte entweder per Ileum conduit (IC, n=244) oder per Anlage einer orthotopen Ileum Neoblase (NB, n=185). Zu drei vordefinierten Zeitpunkten erfolgte eine Urinanalyse: Präoperativ, zum Zeitpunkt des Schienenzugs und nach 12 Monaten. Der Schienenzug fand nach IC am 10. postoperativen Tag, nach NB am 18. postoperativen Tag nach vorherigem radiographischem Ausschluss einer Extravasation der ureterointestinalen Anastomose statt. Die perioperative antibiotische Abdeckung erfolgte nach internem Standard mittels Cefuroxim 1,5 g b.i.d. für 5 Tage in Kombination mit Metronidazol 500 mg t.i.d. für 3 Tage. Es wurden darüber hinaus keine weiteren antimikrobiellen Substanzen appliziert. Die Urinanalyse umfasste die Untersuchung von Urinteststreifen, die Mikroskopie des Urinsediments sowie die Anlage einer Urinkultur. Auf den Urinteststreifen wurden die Reaktionen für Leukozytenesterase, Blut und Nitrit ausgewertet. Bei der Mikroskopie wurde bei maximiertem Vergrößerungsgrad (400x) weiße und rote Blutkörperchen sowie Bakterien identifiziert. Der Schwellenwert für eine positive Urinkultur war der Nachweis von 10^4 koloniebildenden Einheiten pro ml Urin (*engl.* colony-forming units, cfu/ml), wobei der Nachweis von bis zu 4 verschiedenen Spezies akzeptiert wurde. Bei der statistischen Auswertung kam der Fisher's exact Test zum Vergleich kategorischer Variablen zum Einsatz. Bei der multivariaten Analyse wurden sowohl urinanalytische Parameter wie auch klinische Befunde (z.B. eine Hydronephrose) als mögliche Prädiktoren untersucht.

Zwei Wochen nach der Operation zeigten 80,7% (IC) bzw. 80% (NB) der Patienten positive Reaktionen auf Urinteststreifen hinsichtlich Leukozytenesterase und Hämoglobin. Ebenso fand sich in der mikroskopischen Untersuchung des

Urinsediments ein positiver Nachweis von Leukozyten (84% vs. 85,4%), Erythrozyten (82,8% vs. 83,8%) und Bakterien (94,3% vs. 96,8%) nach IC bzw. NB. Nach 12 Monaten fielen diese Parameter bei allen Patienten positiv aus, unabhängig von der Art der Harnableitung.

Ferner fanden sich nach zwei Wochen bei mehr als der Hälfte der jeweiligen Patientengruppe positive Urinkulturen (52,5% nach IC vs. 60,5% nach NB, $p > 0,05$). Nach 12 Monaten fielen die Urinkulturen aller Patienten positiv aus, wobei Patienten nach NB (81,3%) signifikant häufiger ein polymikrobielles Keimspektrum gegenüber jenen nach IC (67,2%) aufwiesen ($p = 0,018$). Nach uni- und multivariater Analyse zeigte sich der Befund einer Hydronephrose signifikant assoziiert mit dem Auftreten infektionsassoziierter Komplikationen (OR: 4,2; CI 95% 1,525-11,569, $p = 0,006$).

Die Zystektomie mit Harnableitung ist trotz ihres Stellenwerts bei der Behandlung des Harnblasenkarzinoms mit einer relativ hohen Morbidität assoziiert, was sich an der hohen Wiederaufnahmerate entsprechender Patienten (ca. 25%) widerspiegelt⁵⁴. Die bakterielle Kolonisation des intestinalen Gewebes ist dabei, wie oben beschrieben, nicht notwendigerweise mit einer systemischen Infektion assoziiert. Dies zeigte u.a. eine Studie von Suriano et al an 40 Patienten nach NB. Die Autoren konnten bei Pyurie in nahezu allen Urinalysen sowie auch bei hoher Keimlast (10^6 cfu/ml) in den Urinkulturen keine systemischen Infektionsparameter im Labor feststellen⁵⁵. Es stellt sich somit die Frage nach der Identifikation von Risikofaktoren für infektiologische Komplikationen. In einer Studie von Mano et al zeigten sich diverse Faktoren wie Alter, Geschlecht, der verwendete Darmabschnitt oder eine perioperative Chemotherapie nicht mit der Rate an symptomatischen Harnwegsinfektionen assoziiert⁵⁶. In einer weiteren Studie von Kim et al mit 236 Patienten konnte ein höheres Risiko für symptomatische Harnwegsinfektionen bei Nachweis einer Harnleiterstriktur bzw. erhöhtem postmiktionellem Restharn gezeigt werden⁵⁷. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz von Harntransportstörungen bei der postoperativen Entwicklung von Harnwegsinfektionen. Die Rolle einer generellen antibiotischen Prophylaxe nach Zystektomie muss kritisch diskutiert werden und erfordert die Durchführung prospektiver Studien. In der vorliegenden Kohorte wurde keine Prophylaxe angewendet und die Infektionsrate stellt mit 11,4% eine der niedrigsten in der Literatur dar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass positive Urinalysen gewöhnliche Befunde nach operativer Harnableitung darstellen. Sowohl eine Pyurie als auch das

Vorkommen multipler bakterieller Spezies in der Urinkultur sind zur Einschätzung des Risikos für infektiologische Komplikationen nicht geeignet. Eine Hydronephrose ist hingegen als ernster Risikofaktor im Hinblick auf infektionsassoziierte Komplikationen zu deuten. Ein positiver Urinbefund alleine sollte in jedem Fall nicht automatisch eine antibiotische Behandlung triggern.

3.5. Die molekulare Analyse des Translokations-Nierenzellkarzinoms zeigt den Einfluss von Variationen der chromosomalen Genkopienzahl auf die Progression der Erkrankung

Mikroophthalmie Transkriptionsfaktor (*MITF*)-Translokations-Nierenzellkarzinome (*engl.* translocation renal cell carcinoma, tNCC) sind seltene, aggressive Tumorvarianten, die sowohl bei Erwachsenen (ca. 4%) als auch bei Kindern (ca. 41,5%) auftreten können. Das pathognomonische Ereignis auf molekularer Ebene stellt die Genfusion zwischen den Transkriptionsfaktoren *TFE3* bzw. *TFEB* und einem potenziell transkriptionell aktiveren Genlocus dar. Frühere Studien gaben bereits erste Einblicke in die genetischen Hintergründe dieser Erkrankung, wobei primär Variationen der chromosomalen Genkopienzahl (*engl.* copy number variations, CNVs) im Vordergrund standen ⁵⁸. Das Ziel der vorliegenden Studie, welche während eines stipendierten Forschungsaufenthalts am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) in New York City (USA), war die Untersuchung wiederkehrender molekularer Veränderungen in Tumorproben von 22 Patienten mit tNCC, in Form somatischer Mutationen sowie CNVs. Die Reproduzierbarkeit dieser Veränderungen wurde anhand einer Validierungskohorte aus 12 Tumoren des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) Konsortiums überprüft, für welche neben klinischen auch RNA- und Exom-Daten zur Verfügung standen. Hierzu wurden zunächst aus der zentralen Datenbank für Nierenzellkarzinome am MSK insgesamt 22 Tumoren mit zytogenetisch nachgewiesener Translokation gezielt auf tumorassoziierte Gene sequenziert (MSK-IMPACT Kohorte). Hierzu wurde die validierte institutionelle Plattform MSK-IMPACT („Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets“), bei welcher je nach Version bis zu 468 tumorassoziierte Gene sequenziert werden, verwendet ⁵⁹. Zur Analyse der CNVs kam der institutionelle Algorithmus FACETS zu Anwendung ⁶⁰. Bei insgesamt 10 Tumoren wurde zusätzlich eine Exom-Sequenzierung durchgeführt. Die Daten der TCGA-Nierenzellkarzinom Kohorte wurden aus öffentlich zugänglichen

Tumorregistern gewonnen (www.firebrowse.org, TCGA data version 2016_01_28), die Information bezüglich einer Genfusion wurde mittels zweier unabhängiger Datenbanken bestätigt^{61,62}. Ein Flow Chart zur Illustration der Patientenselektion findet sich in **Abb.13**.

Platzhalter für Abb.13. Einzusehen in Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640 (Figure S1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Die statistische Analyse für den Vergleich molekularer Veränderungen mit klinischen Endpunkten erfolgte mit nicht-parametrischen Verfahren, für die Überlebensanalyse wurden der log-rank Test und die Kaplan-Meier Methode verwendet.

Es wurden in der MSK-IMPACT Kohorte wiederkehrende, potenziell onkogene, somatische Mutationen in SWI/SNF und DNA Reparaturgenen (*ATM* und *SMARCA4*) in 5/22 (68,2%) MSK Patienten detektiert. Davon waren 1/2 *ATM* Mutationen sowie 1/1 *SMARCA4* Mutationen, für die allelspezifische Kopienzahldaten vorlagen, klonal, wobei bei der *ATM* Mutation ein Verlust des komplementären Allels vorlag. Darüber hinaus wurden Hotspot-Mutationen des *TERT* Promoters (C228T) in drei Fällen gefunden, alle in Patienten mit hohen Tumorstadien. Einen Überblick über die molekularen Alterationen und klinische Spezifikationen bietet der Oncoprint in **Abb.14A**. Da sich eine hohe Mutationslast (*engl.* tumor mutation burden, TMB) solider Tumoren in früheren Studien als Biomarker für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Blockade (ICB) gezeigt hat^{63,64}, wurde die TMB in der MSK-Exom-Kohorte (n=10) sowie in der TCGA-Exom-Kohorte (n=12) untersucht und mit jener der anderen Subtypen (klarzellig, papillär und chromophob) in der TCGA Nierenzellkarzinomkohorte verglichen. Die mediane TMB der tNCC Exome betrug

0,80 mut/Mb (Mutationen per Megabase) und unterschied sich signifikant von jener der anderen Subtypen der TCGA Kohorte, $p < 0,001$ bis $p = 0,03$, **Abb.14B&C**).

Platzhalter für Abb.14. Einzusehen in Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640 (Figure 1). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Zusammenfassend ließ sich zu den somatischen Mutationen feststellen, dass tNCC eine relativ niedrige Mutationslast zeigten, neben der *MtTF* Translokation relativ wenige klassische onkogene Mutationen auftraten und dass bei funktionseinschränkenden Mutationen von Tumorsuppressoren am Wildtypallel ein simultaner Verlust der Heterozygotie (*engl.* loss of heterozygosity, LOH) auftreten konnte. Bei den TCGA Fällen wurden anhand RNA und Exom-Daten aus der Fusion resultierende Peptide (=Neoantigene) identifiziert und in-silico die Wahrscheinlichkeit der Bindung an einen HLA der Klasse I prädiziert. Eine signifikante Affinität eines Neoantigens zu einem HLA-Epitop wurde in 8/14 (57,1%) Fällen detektiert, mit einer medianen Affinität von 98,5 nM. Ferner wurden Unterschiede bei Genexpressionssignaturen im Hinblick auf Angiogenese und immuntherapeutische Targets, PD-1, PD-L1 und CTLA4, untersucht. Hierbei fanden sich höhere Werte bei der Angiogenese-Signatur für tNCC, verglichen mit papillären Tumoren ($p = 0,007$) und niedrigere bis nahezu gleiche Werte im Vergleich mit klarzelligen ($p = 0,053$). Die tNCC

zeigten auch eine höhere Genexpression für PD-L1 verglichen mit klarzelligen und papillären Tumorvarianten (**Abb.15**).

Platzhalter für Abb.15. Einzusehen in Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640 (Figure S2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Abb.15: Boxplots mit höheren Werten bzgl. PD-L1 Genexpression für tNCC im Vergleich mit klarzelligen und papillären Tumorvarianten der TCGA-Gesamtkohorte (**A** und **B**) sowie einem niedrigeren Angiogenese-Score gegenüber klarzelligen Tumoren (**C**) bzw. einem höheren Score verglichen mit papillären Subtypen (**D**)

Für PD-1 ($p=0,74$ und $p=0,7$) und CTLA4 ($p=0,2$ und $p=0,71$) wurden keine entsprechenden Unterschiede gefunden. Im Hinblick auf Veränderungen der Genkopienzahl wurden zunächst chromosomale Deletionen von 9p sowie Amplifikationen von 17q, welche bereits in früheren Studien bei klarzelligen und Translokationskarzinomen prognostische Bedeutung gezeigt hatten^{58,65}, untersucht. Im Vergleich zu früheren Studien wurde ein allelspezifisches Verfahren der Genkopienzahlanalyse verwendet, um auch kleinere Variationen detektieren zu können. Zunächst wurde die grobe Proportion an nicht-diploidem Genom (*engl.* fraction of copy number altered genome, FCNAg) und deren Assoziation mit dem Tumorstadium der Patienten analysiert. Die mediane FCNAg betrug 0,16 in der MSK-IMPACT und 0,09 in der TCGA Kohorte. Dabei zeigte sich nur in der Validationskohorte ein signifikanter Zusammenhang. In beiden Kohorten zeigte sich hingegen eine erhöhte FCNAg signifikant mit einem Verlust von 9p assoziiert ($p=0,008$ und $p=0,042$, **Abb.16**).

Platzhalter für Abb.16. Einzusehen in Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640 (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Basierend auf dem hohen Prozentsatz an veränderter Genkopienzahl erfolgte die Untersuchung auf detailliertem Level, dabei stellten die häufigsten Events der Verlust von 9p sowie die Amplifikation von 17q dar. Als zusammenfassende Größe wurden aberrante Fälle definiert, welche entweder einen Verlust von 9p, eine Amplifikation von 17q oder eine FCNAg >50% in der entsprechenden Kohorte zeigten. In der MSK Kohorte zeigten sich die aberranten Fälle mit ungünstigerem Outcome vergesellschaftet (log-rank, $p=0,03$), mit negativer Validierung in der TCGA Kohorte (**Abb.17**). Aufgrund des Verdachts der fehlenden statistischen Power innerhalb der TCGA Kohorte, durch die geringe Anzahl der Fälle bedingt, erfolgte eine Meta-Analyse beider Kohorten, welche wiederum einen statistische signifikanten Zusammenhang mit schlechterem Outcome zeigte (Fisher's combined probability test, $p=0,03$). Interessanterweise kam ein Verlust von 9p in allen Fällen mit *TERT* Promotermutationen vor.

Platzhalter für Abb.17. Einzusehen in Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640 (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Des Weiteren wurde die Zeit unter Systemtherapie (*engl.* time-on-treatment, TOT) bei 14 Patienten mit fortgeschrittenem tNCC untersucht und tumorgenetische Korrelate für Patienten mit einer TOT > 12 Monaten (=Responder) beschrieben. Hierbei ließ sich kein Unterschied der medianen FCNAg beim Vergleich von Respondern versus Nicht-Respondern feststellen ($p=0,55$). Auch weitere tumorgenetische Charakteristika zeigten keine signifikante Assoziation. Ein Responder zeigte somatische Mutationen von Genen des *PBAF* Chromatin-Remodellierungskomplexes. *SMARCA4* und *PBRM1*, wobei Varianten beider Gene in früheren Studien mit immunogenen Eigenschaften in Verbindung gebracht wurden ^{66,67}. Abschließend wurden die drei pädiatrischen Fälle (Alter <18 Jahre) in der MSK-IMPACT Kohorte näher beleuchtet, welche alle nach rein chirurgischer Behandlung in der letzten Follow-Up-Untersuchung tumorfrei blieben. Die FCNAg dieser Fälle zeigte sich im Vergleich zu den erwachsenen Patienten signifikant erniedrigt ($p=0,02$). Zwei der Fälle hatten in der Vergangenheit Chemotherapie für ein Neuroblastom bzw. ein Retinoblastom erhalten. Während tNCC nach Neuroblastomen vorbeschrieben sind, ist der vorliegende Fall nach Retinoblastom, des Wissens der Autoren nach, der erstbeschriebene in der Literatur.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass neben der Translokation insbesondere CNVs, und weniger somatische Mutationen, einen zentralen Motor in der Tumorbilogie von tNCC darstellen. Dies bekräftigt frühere Ergebnisse, die eine Amplifikation von 17q als prognostischen Biomarker beim tNCC beschrieben hatten ⁵⁸. Auch der Verlust von 9p hatte sich bei klarzelligen und

papillären Tumorvarianten prognostisch ungünstig gezeigt^{68,69}. Obgleich der zugrunde liegende Mechanismus im Detail unbekannt ist, so ist zu bemerken, dass *CDKN2A* sowie *CDKN2B* auf Chromosom 9p lokalisiert sind. Diese sind als Gene der Zellzyklusregulation an der Interaktion mit HIF-1 α (Hypoxie-induzierter Faktor) und der Hochregulierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*engl.* vascular endothelial growth factor, VEGF) beteiligt. Hinsichtlich der detektierten *TERT* Promotermutationen, die sämtlich in Fällen mit hohem Tumorstadium und Verlust von Chromosom 9p auftraten, ist zu bemerken, dass diese für mehrere Subtypen des Nierenzellkarzinoms als prognostisch ungünstig beschrieben wurden⁷⁰. Dies lässt auf eine essentielle Rolle dieser Mutationen bei der molekularen Progression des tNCC schließen. Hinsichtlich des Therapieansprechens auf die Behandlung mit einer anti-angiogenetischen Substanz zeigten Studien eine Ansprechrate von ca. 30%^{71,72}. Eine TOT >12 Monate unter anti-angiogenetischer Therapie zeigte sich in der vorliegenden Studie in drei Fällen. Hinsichtlich des Ansprechens auf eine ICB ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zu molekularen Alterationen finden, womöglich lassen sich entsprechende Veränderungen nicht direkt auf die Ansprechrate gegenüber ICB transferieren. Auf der anderen Seite erlauben die fusionsassoziierten Neoantigene mit hoher Bindungsaffinität zu HLA-Epitopen interessante Konzepte hinsichtlich künftiger Therapieoptionen, z.B. gegen Neoantigene gerichtete Vakzine⁷³.

Die pädiatrischen Fälle zeigten einen indolenten Verlauf, im Vergleich zu den erwachsenen Patienten, was in der Vergangenheit auf einen niedrigeren Anteil an Fernmetastasierungen zurückgeführt wurde⁷⁴. In der vorliegenden Studie wurde bei pädiatrischen Patienten eine niedrigere Anzahl an molekularen Alterationen detektiert. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass CNVs eine Schlüsselrolle hinsichtlich der Prognose des tNCC spielen. Diese scheinen in dieser Tumorentität weit verbreitet und mit ungünstigerem Outcome assoziiert zu sein. Die Anwesenheit von *TERT* Promotermutationen in Fällen mit hohem Tumorstadium legt eine Assoziation mit molekularer Progression beim tNCC nahe. Eine größere Anzahl an onkogenen molekularen Ereignissen bei erwachsenen Patienten könnte sich in aggressiveren Phänotypen der Erkrankung abbilden.

3.6. Der Einfluss antiangiogenetischer Therapie auf die erektile Funktion bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Die Sexualität rückt bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NCC) zunehmend in den Vordergrund. Dies beinhaltet auch die erektile Funktion bei betroffenen Männern. Die Einführung der antiangiogenetischen Therapie (AAT) in den 2000er Jahren hat die Lebenserwartung und Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem NCC dramatisch verbessert ⁷⁵. In der vorliegenden Studie sollten die Auswirkungen entsprechender Wirkstoffe auf die erektile Funktion bei Männern mit fortgeschrittenem NCC untersucht werden. Es wurden zwischen 2012 und 2018 insgesamt 85 Patienten mit entsprechender Diagnose vor Erstlinientherapie mit einem Angiogenesehemmer nach ihrer Bereitschaft befragt, an der vorliegenden Studie teilzunehmen. Dies umfasste die Beantwortung anonymisierter Fragebögen zu zwei Zeitpunkten, vor Beginn der systemischen Therapie (T0) sowie 12 Wochen danach (T12). Neben drei Fragen zur subjektiven Einschätzung ihres Sexuallebens beinhaltete der Fragebogen soziale Variablen zum Beziehungsstatus und der Regelmäßigkeit sexuellen Verkehrs (mehr als einmal pro Woche). Darüber hinaus wurde abgefragt, ob die Patienten an einer erektionsverbessernden medikamentösen Therapie interessiert wären und ob sie bereit wären, für eine solche finanziell aufzukommen. Zur Einschätzung der erektilen Funktion wurde die standardisierte 5-Fragen Version des „International Index of Erectile Function“ Fragebogens (IIEF-5) angewendet. Die Diagnose einer erektilen Dysfunktion (ED) wurde anhand des berechneten Scores kategorisiert: keine ED (22-25 Punkte), milde ED (17-21 Punkte), milde bis moderate ED (12-16 Punkte), moderate ED (8-11 Punkte) und schwere ED (unter 8 Punkte). Den Patienten wurden nach Beantwortung der Fragebögen gezielte Beratungsgespräche sowie eine medikamentöse Bedarfstherapie mit Sildenafil, mit einer abhängig vom Ansprechen konsekutiven Anpassung der Dosis, angeboten. Bei der statistischen Auswertung kamen nicht-parametrische Tests zum Einsatz. Die NCC Subtypen wurden in klarzellige und nicht-klarzellige Varianten unterteilt.

Insgesamt 37 von 85 Männern beantworteten die Fragebögen zu beiden Zeitpunkten und wurden in die Studie eingeschlossen. Das mediane Patientenalter lag bei 63 Jahren; die Mehrzahl der Patienten befand sich in einer festen Partnerschaft (78,4%), knapp die Hälfte übte regelmäßigen sexuellen Verkehr (48,6%) aus. Hinsichtlich des histologischen Subtyps wurde bei 70,3% der Patienten ein klarzelliges NCC

diagnostiziert. Der mediane IIEF-5 erniedrigte sich signifikant nach 12 Wochen von 13 (IQR: 6-20) auf 9 (IQR: 2-16) Punkte ($p < 0,001$, **Abb.18**).

Platzhalter für Abb.18. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rodler S, Becker AJ, Stief CG, Bauer RM, Casuscelli J. Impact of antiangiogenic treatment on the erectile function in patients with advanced renal cell carcinoma. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1): e13881 (Figure 2). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Bei einem weiten Altersspektrum von 40-84,2 Jahren wurde ein Spearman Rangkorrelationstest durchgeführt, um eine Korrelation zwischen Alter und IIEF-5 zu evaluieren. Hier zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation (Spearman $\rho = 0,11$, $p = 0,51$). Ebenso zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen IIEF-5 und NCC Subtyp zu beiden Zeitpunkten. Von den 21 Patienten, die an T0 noch über eine subjektive Zufriedenheit mit ihrem Sexualleben berichtet hatten, waren es an T12 nur noch 16 ($p = 0,074$). Zu beiden Zeitpunkten zeigten sich der jeweilige IIEF-5 signifikant mit subjektiver Zufriedenheit assoziiert ($p = 0,006$ bzw. $p = 0,03$). Regelmäßiger Geschlechtsverkehr war zu beiden Zeitpunkten signifikant mit höheren IIEF-5 Scores assoziiert ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,002$) sowie mit subjektiver sexueller Zufriedenheit an T0 ($p = 0,02$).

Insgesamt 21 von 37 (56,8%) Patienten waren zu beiden Zeitpunkten an einer medikamentösen Therapie der ED interessiert. Von dieser Gruppe waren 14 (66,7%) Patienten bereit, für die Behandlung finanziell aufzukommen. Der IIEF-5 zeigte sich zu beiden Zeitpunkten signifikant erhöht bei Patienten welche sowohl interessiert als auch zahlungswillig waren ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$, **Abb.19**).

Platzhalter für Abb.19. Einzusehen in Marcon J, Trottmann M, Rodler S, Becker AJ, Stief CG, Bauer RM, Casuscelli J. Impact of antiangiogenic treatment on the erectile function in patients with advanced renal cell carcinoma. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1): e13881 (Figure 3). Aus urheberrechtlichen Gründen nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

Analog hierzu zeigte sich bei diesen Patienten auch die subjektive sexuelle Zufriedenheit signifikant erhöht ($p=0,048$ bzw. $p=0,036$).

Sexualität spielt in allen Altersgruppen, auch bei älteren Patienten, eine tragende Rolle für die Lebensqualität ⁷⁶. Krebserkrankungen und die damit verbundene Therapie können einen negativen Einfluss auf die Sexualität haben ⁷⁷.

Bisher haben nur wenige Studien den Effekt antiangiogenetischer Therapie auf die Sexualität beleuchtet. Zuletzt haben Denouel et al verschiedene sexuelle Dimensionen von Patienten unter Erst- oder Zweitlinientherapie mit AAT untersucht. Dabei haben die Autoren bei der Mehrzahl der Patienten eine Reduktion mehrerer sexueller Parameter, wie z.B. des sexuellen Verlangens, beobachtet. Ein Zusammenhang mit Hormon- oder Infektionswerten im Blut bzw. mit Erschöpfungssymptomatik (*engl.* fatigue) konnte jedoch nicht festgestellt werden ⁷⁸. In einer früheren Studie von Bessedo et al waren auch Patienten mit fortgeschrittenem NCC eingeschlossen. Nach vier Monaten AAT beschrieben die Autoren eine Verminderung verschiedener sexueller Parameter, u.a. der erektilen Funktion ⁷⁹. Ebenso berichteten Rouanne et al über eine Reduktion der sexuellen Funktion sowohl bei Männern als auch Frauen nach einem Monat AAT bei fortgeschrittener oder metastasierter maligner Erkrankung ⁸⁰. Nach wie vor besteht eine insuffiziente Datenlage zum direkten Effekt der AAT auf die sexuelle Funktion. In diesem Zusammenhang wurde bei Patienten ein negativer Einfluss von mTOR (*engl.* mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren auf die gonadale Funktion postuliert ⁸¹, wobei in einer weiteren Studie keine Auswirkungen auf den IIEF Score gezeigt werden konnten ⁸². Hinsichtlich der in der vorliegenden Studie mehrheitlich verwendeten TKIs existieren widersprüchliche Daten. Während

manche Autoren durch ein endokrines Ungleichgewicht verursachte negative Auswirkungen postulieren ⁷⁹, deuten die Ergebnisse anderer Studien auf eine erektionsfördernde Wirkung von TKIs ⁸³. Eine eindeutige Interpretation zeigt sich erschwert, auch bedingt durch den komplexen Mechanismus aus vaskulären, neurologischen und psychologischen Faktoren bei der männlichen Erektion ⁸⁴. In diesem Kontext könnten krebsassoziierte Symptome, wie Schmerz oder Erschöpfung ebenso wie psychologische Faktoren, essentiellen Einfluss auf die Sexualität nehmen. Die Ausübung regelmäßigen sexuellen Verkehrs hatte in der vorliegenden Studie einen positiven Effekt auf die erektile Funktion. Proaktives Ansprechen und Förderung der sexuellen Aktivität kann somit vorteilhaft für die sexuelle Funktion betroffener Patienten sein. Diesen Schluss lassen auch die signifikant bessere erektile Funktion bei Patienten, welche die Verwendung von PDE-5i befürworteten, zu. Daher sollten entsprechende Medikamente entsprechenden Patienten schon frühzeitig zur Verfügung gestellt werden. In der aktuellen Studie zeigen sich nur 70% der Interessierten bereit, selbst finanziell für die Medikation aufzukommen. Diesem Aspekt steht das aktuelle Auslaufen von Patenten und die daraus folgende Verfügbarkeit günstigerer Generika, welche in manchen Ländern bereits zu einer Diskussion hinsichtlich einer Kostenübernahme von PDE-5i geführt hat ⁸⁵.

Zusammenfassend ließ sich in der vorliegenden Studie eine Abnahme der erektilen Funktion sowie der subjektiven sexuellen Zufriedenheit nach 12 Wochen antiangiogenetischer Therapie feststellen. Patienten mit höheren Funktionsscores zeigten hierbei ein größeres Interesse an einer medikamentösen Therapie. Der Einfluss psychosozialer Komponenten bei betroffenen Patienten sollte weiter untersucht werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Der Fokus der vorliegenden Habilitationsarbeit liegt auf der Untersuchung innovativer Bildgebungsverfahren hinsichtlich einer Verwendung in der Diagnostik von Erkrankungen des Urogenitaltrakts. Hierbei wird insbesondere die Scherwellenelastographie als diagnostisches Zusatzinstrument bei der sonographischen Beurteilung von Hodengewebe beleuchtet. Klinische Anwendung könnte das Verfahren künftig bei der Beurteilung unklarer testikulärer Läsionen sowie bei der bildgebenden Diagnostik bei der männlichen Infertilität finden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien unterstreichen die Unterschiede zwischen den einzelnen SWE-Methoden sowie zwischen unterschiedlichen Messregionen innerhalb des Hodens, was beim Einsatz im klinischen Alltag sowie in Studien beachtet werden sollte.

Des Weiteren stellt die Dual-Energy Computertomographie ein weiteres modernes Bildgebungsverfahren dar, welches eine genaue Beurteilung der Jodaufnahme im Gewebe erlaubt. Dieses Verfahren hat sich in unserer Studie als geeignetes Instrument bei der Differenzierung von papillären und klarzelligen Subtypen des Nierenzellkarzinoms erwiesen. Eine positive Korrelation mit der mikrovaskulären Dichte in den pathologischen Präparaten unterstützte die These einer korrekten Abbildung der Perfusion durch die DECT-Bildgebung. In weiteren Studien sollte diese Bildgebungsmodalität in größeren Kohorten, unter Einschluss einer größeren Anzahl nicht-klarzelliger Tumorvarianten, weiter untersucht werden, um seinen Stellenwert in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms genauer einzuordnen. Hier existiert möglicherweise ein diagnostisches Potenzial zur genaueren Charakterisierung verschiedener Subtypen von Nierentumoren, was einer individualisierten Therapie betroffener Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren zugutekommen könnte.

Harnwegsinfektionen und zunehmende antimikrobielle Resistenzentwicklungen sind globale Herausforderungen. In unserer in-vitro Studie haben konnten an den untersuchten phytopharmazeutischen Substanzen vielversprechende antibakterielle Eigenschaften gezeigt werden. Dabei wurde eine dosis- und isolatspezifische Wirksamkeit demonstriert. Weitere in-vivo Studien sind nötig, um die Wertigkeit von Phytopharmaka als fester Bestandteil von Regimes zur Behandlung und Prophylaxe urogenitaler Infektionen zu bestimmen.

In einer weiteren Studie wurde der natürliche Verlauf urinanalytischer Parameter nach Zystektomie und Harnableitung demonstriert, wobei sich ein positiver Keimnachweis

in allen Urinkulturen nach einem Jahr darstellte. Eine Hydronephrose zeigte sich in der univariaten und multivariaten Analyse mit einem Auftreten infektiologischer Komplikationen assoziiert. Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass eine Keimbesiedlung des Urins nach Harnableitung nicht automatisch eine antibiotische Behandlung nach sich ziehen sollte. Künftige Studien sollten vermehrt klinische Parameter miteinbeziehen, um eine Risikostratifizierung unterschiedlicher Patientengruppen zu ermöglichen.

Als seltene, aggressive Variante des Nierenzellkarzinoms kann das Translokationskarzinom sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten. Die vorliegende Studie beschreibt die Ergebnisse der Sequenzierung zweier Kohorten und erlaubt neue Einblicke in die molekularen Hintergründe dieser Erkrankung. So zeigen sich insbesondere Variationen der Genkopienzahl mit einer Krankheitsprogression assoziiert. Die immunogenen Eigenschaften des Translokationskarzinoms, u.a. die Genexpressionssignaturen für PD-L1 und Angiogenese, sollten in weiteren Studien untersucht werden im Hinblick auf mögliche therapeutische Konsequenzen.

In einer weiteren Studie wurden männliche Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unter antiangiogenetischer Therapie auf die Abnahme ihrer erektilen Funktion untersucht. Dabei konnte eine Reduktion des erektilen Funktionsscores sowie der subjektiven sexuellen Zufriedenheit nach 12 Wochen Therapie gezeigt werden. Ferner waren Patienten mit höheren Scores signifikant häufiger an einer medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion interessiert. In weiteren Studien sollten auch neuere Substanzen wie Checkpoint-Inhibitoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Sexualität untersucht werden. Zudem sollten, neben der erektilen Funktion, auch weitere Items des IIEF-Scores einbezogen werden, um die Dynamik anderer sexueller Dimensionen unter systemischer Therapie zu beleuchten.

5. Literaturverzeichnis

1. Schoppler G, Heinzlbecker J, Michaely HJ, et al. (2012) [The impact of ultrasound in urology]. *Urologe A*. 51(1):81-98.
2. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. (2003) Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*. 170(1):5-11.
3. Juul S, Karmaus W, Olsen J. (1999) Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group. *Hum Reprod*. 14(5):1250-1254.
4. Marcon J, Trottmann M, Stief CG, Clevert DA. (2018) [CEUS-Use in testicular pathologies]. *Radiologe*. 58(6):572-578.
5. Parker KJ, Doyley MM, Rubens DJ. (2011) Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol*. 56(1):R1-R29.
6. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. (1991) Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 13(2):111-134.
7. Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML. (2013) Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 60(4):685-701.
8. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, et al. (2009) Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 15(44):5525-5532.
9. Bojunga J, Dauth N, Berner C, et al. (2012) Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One*. 7(8):e42735.
10. Athanasiou A, Latorre-Ossa H, Criton A, et al. (2017) Feasibility of Imaging and Treatment Monitoring of Breast Lesions with Three-Dimensional Shear Wave Elastography. *Ultraschall Med*. 38(1):51-59.
11. D'Anastasi M, Schneevoigt BS, Trottmann M, et al. (2011) Acoustic radiation force impulse imaging of the testes: a preliminary experience. *Clin Hemorheol Microcirc*. 49(1-4):105-114.
12. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological U. (2004) Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*. 22(5):307-315.
13. Israel GM, Bosniak MA. (2008) Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 28(5):1325-1338.
14. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. (2010) Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 28(3):253-261.
15. Defortescu G, Cornu JN, Bejar S, et al. (2017) Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 24(3):184-189.
16. Young JR, Margolis D, Sauk S, et al. (2013) Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 267(2):444-453.
17. Hotker AM, Karlo CA, Zheng J, et al. (2016) Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Associations Between CT Features and Patient Survival. *AJR Am J Roentgenol*. 206(5):1023-1030.
18. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 67(5):913-924.
19. Graser A, Johnson TR, Chandarana H, Macari M. (2009) Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen. *Eur Radiol*. 19(1):13-23.

20. Spek A, Strittmatter F, Graser A, et al. (2016) Dual energy can accurately differentiate uric acid-containing urinary calculi from calcium stones. *World J Urol.* 34(9):1297-1302.
21. Mileto A, Marin D, Alfaro-Cordoba M, et al. (2014) Iodine quantification to distinguish clear cell from papillary renal cell carcinoma at dual-energy multidetector CT: a multireader diagnostic performance study. *Radiology.* 273(3):813-820.
22. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. (1998) Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging.* 20(4):260-274.
23. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, et al. (2011) An Overview of Elastography - an Emerging Branch of Medical Imaging. *Curr Med Imaging Rev.* 7(4):255-282.
24. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. (2010) Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology.* 256(1):297-303.
25. D'Onofrio M, Gallotti A, Salvia R, Capelli P, Mucelli RP. (2011) Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of pancreatic cystic lesions. *Eur J Radiol.* 80(2):241-244.
26. Trottmann M, Marcon J, D'Anastasi M, et al. (2014) The role of VTIQ as a new tissue strain analytics measurement technique in testicular lesions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 58(1):195-209.
27. Paniagua R, Nistal M, Saez FJ, Fraile B. (1991) Ultrastructure of the aging human testis. *J Electron Microscop Tech.* 19(2):241-260.
28. Youk JH, Gweon HM, Son EJ, et al. (2013) Three-dimensional shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast lesions: comparison with two-dimensional shear-wave elastography. *Eur Radiol.* 23(6):1519-1527.
29. Dillman JR, Chen S, Davenport MS, et al. (2015) Superficial ultrasound shear wave speed measurements in soft and hard elasticity phantoms: repeatability and reproducibility using two ultrasound systems. *Pediatr Radiol.* 45(3):376-385.
30. Technical specificities on ARFI-based VTQ and VTIQ methods provided by Siemens, Siemens Healthcare.
31. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. (2009) A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 103(11):1496-1500.
32. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018. *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition.* Vol presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
33. Hotker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, et al. (2017) Differentiation of Clear Cell Renal Cell Carcinoma From Other Renal Cortical Tumors by Use of a Quantitative Multiparametric MRI Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 208(3):W85-W91.
34. Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, Del Rio AM, Pickhardt PJ. (2016) CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 207(1):96-105.
35. Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, et al. (2000) Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr.* 24(6):835-842.
36. Jiang Y, Li J, Wang J, et al. (2016) Assessment of Vascularity in Hepatic Alveolar Echinococcosis: Comparison of Quantified Dual-Energy CT with Histopathologic Parameters. *PLoS One.* 11(2):e0149440.
37. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. (2018) Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 11:1645-1658.

38. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 13(5):269-284.
39. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2018. *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition.* Vol presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
40. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. (2013) Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 190(6):1981-1989.
41. Smith AL, Brown J, Wyman JF, et al. (2018) Treatment and Prevention of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Women: A Rapid Review with Practice Recommendations. *J Urol.* 200(6):1174-1191.
42. Jepson RG, Craig JC. (2008) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD001321.
43. Jepson RG, Williams G, Craig JC. (2012) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 10:CD001321.
44. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. (2018) Single-Dose Zoliflodacin (ETX0914) for Treatment of Urogenital Gonorrhoea. *N Engl J Med.* 379(19):1835-1845.
45. Giacobbe DR, Mikulska M, Viscoli C. (2018) Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(12):1219-1236.
46. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, et al. (2012) Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev.* 36(3):616-648.
47. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 32(1):79-84.
48. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Holler M, Steindl H, Naber KG. (2018) Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int.* 101(3):327-336.
49. Albrecht U, Goos KH, Schneider B. (2007) A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin.* 23(10):2415-2422.
50. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. (2010) Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 184(3):990-994; quiz 1235.
51. Werntz RP, Martinez-Acevedo A, Amadi H, et al. (2018) Prophylactic antibiotics following radical cystectomy reduces urinary tract infections and readmission for sepsis from a urinary source. *Urol Oncol.* 36(5):238 e231-238 e235.
52. Wullt B, Holst E, Steven K, et al. (2004) Microbial flora in ileal and colonic neobladders. *Eur Urol.* 45(2):233-239.
53. Akerlund S, Campanello M, Kaijser B, Jonsson O. (1994) Bacteriuria in patients with a continent ileal reservoir for urinary diversion does not regularly require antibiotic treatment. *Br J Urol.* 74(2):177-181.

54. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, et al. (2010) Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol.* 184(4):1296-1300.
55. Suriano F, Gallucci M, Flammia GP, et al. (2008) Bacteriuria in patients with an orthotopic ileal neobladder: urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria? *BJU Int.* 101(12):1576-1579.
56. Mano R, Baniel J, Goldberg H, et al. (2014) Urinary tract infections in patients with orthotopic neobladder. *Urol Oncol.* 32(1):50 e59-14.
57. Kim KH, Yoon HS, Yoon H, et al. (2016) Febrile Urinary Tract Infection after Radical Cystectomy and Ileal Neobladder in Patients with Bladder Cancer. *J Korean Med Sci.* 31(7):1100-1104.
58. Malouf GG, Monzon FA, Couturier J, et al. (2013) Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 19(17):4673-4684.
59. Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, et al. (2015) Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn.* 17(3):251-264.
60. Shen R, Seshan VE. (2016) FACETS: allele-specific copy number and clonal heterogeneity analysis tool for high-throughput DNA sequencing. *Nucleic Acids Res.* 44(16):e131.
61. Gao Q, Liang WW, Foltz SM, et al. (2018) Driver Fusions and Their Implications in the Development and Treatment of Human Cancers. *Cell Rep.* 23(1):227-238 e223.
62. Hu X, Wang Q, Tang M, et al. (2018) TumorFusions: an integrative resource for cancer-associated transcript fusions. *Nucleic Acids Res.* 46(D1):D1144-D1149.
63. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. (2019) Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 30(1):44-56.
64. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. (2017) Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 16(11):2598-2608.
65. Turajlic S, Xu H, Litchfield K, et al. (2018) Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell.* 173(3):581-594 e512.
66. Jelinic P, Ricca J, Van Oudenhove E, et al. (2018) Immune-Active Microenvironment in Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type: Rationale for Immune Checkpoint Blockade. *J Natl Cancer Inst.* 110(7):787-790.
67. Miao D, Margolis CA, Gao W, et al. (2018) Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science.* 359(6377):801-806.
68. Brunelli M, Eccher A, Gobbo S, et al. (2008) Loss of chromosome 9p is an independent prognostic factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 21(1):1-6.
69. Turajlic S, Xu H, Litchfield K, et al. (2018) Deterministic Evolutionary Trajectories Influence Primary Tumor Growth: TRACERx Renal. *Cell.* 173(3):595-610 e511.
70. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, et al. (2017) Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight.* 2(12).
71. Martinez Chanza N, Xie W, Asim Bilen M, et al. (2019) Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 20(4):581-590.
72. Malouf GG, Camparo P, Oudard S, et al. (2010) Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol.* 21(9):1834-1838.

73. Lee CH, Yelensky R, Jooss K, Chan TA. (2018) Update on Tumor Neoantigens and Their Utility: Why It Is Good to Be Different. *Trends Immunol.* 39(7):536-548.
74. Geller JI, Argani P, Adeniran A, et al. (2008) Translocation renal cell carcinoma: lack of negative impact due to lymph node spread. *Cancer.* 112(7):1607-1616.
75. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 356(2):115-124.
76. Morton L. (2017) Sexuality in the Older Adult. *Prim Care.* 44(3):429-438.
77. Stanton AM, Handy AB, Meston CM. (2018) Sexual function in adolescents and young adults diagnosed with cancer: A systematic review. *J Cancer Surviv.* 12(1):47-63.
78. Denouel A, Heutte N, Escudier B, et al. (2018) Sexual Disorders of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Treated With Antiangiogenic Therapies. *Clin Genitourin Cancer.* 16(5):369-375.e361.
79. Bessede T, Massard C, Albouy B, et al. (2011) Sexual life of male patients with advanced renal cancer treated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol.* 22(10):2320-2324.
80. Rouanne M, Massard C, Hollebecque A, et al. (2013) Evaluation of sexuality, health-related quality-of-life and depression in advanced cancer patients: a prospective study in a Phase I clinical trial unit of predominantly targeted anticancer drugs. *Eur J Cancer.* 49(2):431-438.
81. Huyghe E, Zairi A, Nohra J, et al. (2007) Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview. *Transpl Int.* 20(4):305-311.
82. Lee S, Coco M, Greenstein SM, et al. (2005) The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 19(2):162-167.
83. Gur S, Sikka SC, Abdel-Mageed AB, et al. (2013) Imatinib mesylate (Gleevec) induces human corpus cavernosum relaxation by inhibiting receptor tyrosine kinases (RTKs): identification of new RTK targets. *Urology.* 82(3):745 e711-746.
84. Marcon J, Stief, C.G. Practical Guidelines for the Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease. *Urologic Principles and Practice*2020.
85. Hansen SA, Aas E, Solli O. (2020) A cost-utility analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Eur J Health Econ.* 21(1):73-84.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAT	-	Antiangiogenetische Therapie
AITC	-	Allylithiocyanat
AUC	-	Fläche unter der Kurve
ARFI	-	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
BITC	-	Benzylisothiocyanat
b.i.d.	-	zweimal täglich
CD	-	cluster of differentiation
cfu/ml	-	Koloniebildende Einheiten pro Milliliter
CI	-	Konfidenzintervall
CNV	-	Variation der chromosomalen Genkopienzahl
CT	-	Computertomographie
CTLA4	-	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DECT	-	Dual-Energy Computertomographie
ED	-	Erektile Dysfunktion
FACETS	-	Fraction and Allele-Specific Copy Number Estimates from Tumor Sequencing
FCNAg	-	Proportion an nicht-diploidem Genom
HIF	-	Hypoxie-induzierter Faktor
HLA	-	Humanes Leukozyten Antigen
HU	-	Hounsfield-Einheiten
HWI	-	Harnwegsinfektionen
IC	-	Ileum Conduit
ICB	-	Immun-Checkpoint-Blockade
IIEF-5	-	5-Fragen Version des International Index of Erectile Function
IMPACT	-	Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets
kVp	-	Kilovolt
LB	-	Luria Bertani
LOH	-	Verlust der Heterozygotie
MiTF	-	Mikroophthalmie-Transkriptionsfaktor
MSK	-	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	-	mammalian target of rapamycin

MVD	-	Mikrovaskuläre Dichte
NB	-	Ileum Neoblase
NCC	-	Nierenzellkarzinom
OD _{600nm}	-	Optische Dichte bei 600 Nanometern
OR	-	Odds ratio
PAC	-	Proanthocyanidin
PDE-5i	-	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PD-1	-	Programmed cell death protein 1
PD-L1	-	Programmed death 1 ligand 1
PITC	-	Phenylethylisothiocyanat
ROI	-	Virtuelle Messregion
SWE	-	Scherwellenelastographie
SWV	-	Scherwellengeschwindigkeit
TCGA	-	The Cancer Genome Atlas
t.i.d.	-	dreimal täglich
TKI	-	Tyrosinkinaseinhibitor
tNCC	-	Translokations-Nierenzellkarzinom
TOT	-	Zeit unter Systemtherapie
VEGF	-	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VTIQ	-	Virtual Touch Tissue Imaging Quantification

7. Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Messung der Scherwellengeschwindigkeit in Echtzeit auf der farbkodierten Karte an Oberpol, mittlerem Anteil und Unterpol des Hodens
- Abb.2:** Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit von der Lokalisation im Hoden
- Abb.3:** Lokalisation der SWV-Messregionen im Hoden entlang der drei Dimensionsachsen (x/y/z)
- Abb.4:** Messung der Scherwellengeschwindigkeit im Hodengewebe mittels ARFI
- Abb.5:** Platzierung der ROIs bei der VTIQ Methode. Die farbkodierte Karte zeigt Areale erhöhter (rot) sowie erniedrigter (blau) Gewebesteifigkeit
- Abb.6:** Die Messwerte der VTIQ-Methode lagen signifikant über jenen der ARFI-Technik
- Abb.7A:** DECT Bildserie mit farbkodierter Darstellung der Jodverteilung
- Abb.7B:** Platzierung der ROI unter Aussparung der Tumorränder, das kleine Anzeigefenster listet die Messwerte für dieses Areal inklusive der Jodkonzentration auf
- Abb.8:** Korrespondierendes Tumorareal eines klarzelliges Nierenzellkarzinoms unter 200-facher Vergrößerung, vor und nach Markierung der Gefäßanschnitte in der CD31- (**A** und **B**) und CD34-Färbung (**C** und **D**)
- Abb.9:** Korrelation von Jodkonzentration und MVD, CD31- (**A**) und CD34-Färbungen (**B**)
- Abb.10:** Durch Typ 1-Fimbrien vermittelte Mannose-sensitive Agglutination
- Abb.11A:** Die Motilität schwärmender Bakterien kann anhand der makroskopischen Ausbreitung beurteilt werden
- Abb.11B:** Motilitätshemmender Effekt der verschiedenen Isothiocyanate auf die Motilität bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis*
- Abb.12:** Bakteriostatischer Effekt von Rosmarinextrakt und D-Mannose auf die Wachstumseigenschaften verschiedener uropathogener Bakterienstämme
- Abb.13:** Flow Chart zur Illustration der Patientenselektion in MSK- und TCGA-Kohorten
- Abb.14A:** Oncoprint mit wiederkehrenden somatischen Mutationen und häufigen CNVs in der MSK-IMPACT Kohorte
- Abb.14B:** TMB in der gemischten MSK-TCGA Exom-Kohorte verglichen mit anderen

TCGA NCC Kohorten

Abb.14C: Die Mutationslast der tNCC ist zentriert um einen medianen Wert von 0,8 Mutationen per Megabase

Abb.15: Boxplots mit höheren Werten bzgl. PD-L1 Genexpression für tNCC im Vergleich mit klarzelligen und papillären Tumorvarianten der TCGA-Gesamtkohorte (**A** und **B**) sowie einem niedrigeren Angiogenese-Score gegenüber klarzelligen Tumoren (**C**) bzw. einem höheren Score verglichen mit papillären Subtypen (**D**)

Abb.16: Assoziation von FCNAg und AJCC Tumorstadium in den MSK (**A**) und TCGA (**B**) Kohorten bzw. die Assoziation von FCNAg und chromosomalem Verlust von 9p bei MSK (**C**) und TCGA (**D**) Fällen

Abb.17: Anteil der Fälle mit Verlust von 9p und Amplifikation von 17q an den MSK- und TCGA-Kohorten (**A** und **B**). Kaplan-Meier Kurven zeigen das Gesamtüberleben für Patienten mit aberranter Genkopienzahl (**C** und **D**)

Abb.18: Boxplots mit den medianen IIEF-5 Scores an T0 und T12; die IIEF-5 Kategorien wurden zusätzlich farblich per überlagerter Scatterplot visualisiert

Abb.19: Boxplots zur Visualisierung des medianen IIEF-5 an T0 (**A**) bzw. T12 (**B**) welche eine Bereitschaft zur Anwendung sowie Finanzierung einer medikamentösen proerektilen Therapie signalisierten

8. Verzeichnis der kommentierten Originalarbeiten

Trottmann M*, **Marcon J***, D'Anastasi M, Bruce MF, Stief CG, Reiser MF, Buchner A, Clevert DA. Shear-wave elastography of the testis in the healthy man - determination of standard values. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):273-81.

* *Geteilte Erstautorenschaft*

Impact Factor: 1.679 (2016)

Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, D'Anastasi M, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Three-dimensional vs. two-dimensional shear-wave elastography of the testes - preliminary study on a healthy collective. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(3):447-456.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Shear wave elastography of the testes in a healthy study collective - Differences in standard values between ARFI and VTIQ techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):721-728.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection.* 2019 Dec;47(6):937-944.

Impact Factor: 3.040 (2019)

Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT-correlation with microvascular density. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):1-10.

Impact Factor: 4.101 (2019)

Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA,

Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. *Clin Cancer Res.* 2020 Jul 15;26(14):3629-3640.

Impact Factor: 10.107 (2019)

Magistro G, Zimmermann L, Bischoff R, Westhofen T, Grimm T, Schlenker B, Stief CG, **Marcon J**. The natural course of urinalysis after urinary diversion. *World J Urol* 2020. Published online July 13th 2020.

Impact Factor: 2.981 (2019)

Marcon J, Trottmann M, Rodler S, Becker AJ, Stief CG, Bauer RM, Casuscelli J. Impact of antiangiogenic treatment on the erectile function in patients with advanced renal cell carcinoma. *Andrologia* 2020.

Impact Factor: 1.951 (2019)

9. Vollständiges Schriftenverzeichnis

1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Marcon J, Trottmann M, Rodler S, Becker AJ, Stief CG, Bauer RM, Casuscelli J. Impact of antiangiogenic treatment on the erectile function in patients with advanced renal cell carcinoma. *Andrologia* 2020 Nov 9:e13881.

Impact Factor: 1.951 (2019)

Magistro G, Zimmermann L, Bischoff R, Westhofen T, Grimm T, Schlenker B, Stief CG, **Marcon J**. The natural course of urinalysis after urinary diversion. *World J Urol* 2020. Published online July 13th 2020.

Impact Factor: 2.981 (2019)

Marcon J, DiNatale RG, Sanchez A, Kotecha R, Gupta S, Kuo F, Makarov V, Sandhu A, Mano R, Silagy AW, Blum KA, Nassau DE, Benfante NE, Ortiz MV, Carlo MI, Chan TA, Motzer RJ, Voss MH, Coleman JA, Russo P, Reuter VE, Hakimi AA, Reznik E. Comprehensive analysis of translocation renal cell carcinoma reveals copy number variations as drivers of disease progression. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 15;26(14):3629-3640.

Impact Factor: 10.107 (2019)

Marcon J, Graser A, Horst D, Casuscelli J, Spek A, Stief CG, Reiser MF, Rübenthaler J, Buchner A, Staehler M. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT- correlation with microvascular density. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):1-10.

Impact Factor: 4.101 (2019)

Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. *Infection*. 2019 Dec;47(6):937-944.

Impact Factor: 3.040 (2019)

Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Shear wave elastography of the testes in a healthy study collective - Differences in standard values between ARFI and VTIQ techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;64(4):721-728.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Marcon J, Trottmann M, Rübenthaler J, D'Anastasi M, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Three-dimensional vs. two-dimensional shear-wave elastography of the testes - preliminary study on a healthy collective. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(3):447-456.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Trottmann M*, **Marcon J***, D'Anastasi M, Bruce MF, Stief CG, Reiser MF, Buchner A, Clevert DA. Shear-wave elastography of the testis in the healthy man - determination of standard values. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):273-81.

* *These authors contributed equally to this study*

Impact Factor: 1.679 (2016)

2. Originalarbeiten als Koautor

Mano R, Duzgol C, Ganat M, Goldman DA, Blum KA, Silagy AW, Walasek A, Sanchez A, DiNatale RG, **Marcon J**, Kashan M, Becerra MF, Benfante N, Coleman JA, Kattan MW, Russo P, Akin O, Ostrovnaya I, Hakimi AA. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer – evaluation in a contemporary cohort. *Urol Oncol.* Nov;38(11):853.e1-853.e7.

Impact Factor: 2.882 (2019)

Silagy A, Zabor E, Mano R, DiNatale R, **Marcon J**, Kashani M, Blum K, Reznik E, Jaimes E, Coleman J, Hakimi AA, Russo P. Predictors of long-term renal function after kidney surgery for patients with preoperative chronic kidney disease. *Can Urol Assoc J.* Published online Jul 27 2020.

Impact Factor: 1.640 (2019)

Silagy AW, Hannum ML, Mano R, Attalla K, Scarpa JR, DiNatale RG, **Marcon J**, Coleman JA, Russo P, Tan KS, Fischer GW, McCormick PJ, Hakimi AA, Mincer JS. Impact of intraoperative opioid and adjunct analgesic use on renal cell carcinoma recurrence: role for onco-anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2020 Nov;125(5):e402-e404.

Impact Factor: 6.880 (2019)

Schwarze V, Marschner C, Sabel B, Negrao de Figueiredo G, **Marcon J**, Ingrisich M, Knösel T, Rübenthaler J, Clevert DA. Multiparametric ultrasonographic analysis of testicular tumors: a single-center experience in a collective of 49 patients. *Scand J Urol* 2020 Jun;54(3): 241-247.

Impact Factor: 1.401 (2019)

DiNatale RG, Gorelick AN, Makarov V, Blum KA, Silagy AW, Freeman B, Chowell D, **Marcon J**, Mano R, Sanchez A, Attalla K, Weng S, Voss M, Motzer RJ, Russo P, Coleman JA, Reuter VE, Chen YB, Chan TA, Reznik E, Tickoo SK, Hakimi AA. Putative Drivers of Aggressiveness in TCEB1-mutant Renal Cell Carcinoma: An Emerging Entity with Variable Clinical Course. *Eur Urol Focus*. 2019 Dec 6:S2405-4569(19)30354-2.

Impact Factor: 4.827 (2019)

DiNatale RG, Xie WG, Becerra MF, Silagy AW, Attalla K, Mano R, **Marcon J**, Blum KA, Benfante NE, Voss MH, Motzer RJ, Coleman J, Choueiri TK, Reznik E, Russo P, Heng DY, Hakimi AA. The Association Between Small Primary Tumor Size and Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Insights from Two Independent Cohorts of Patients Who Underwent Cytoreductive Nephrectomy. *Eur Urol Oncol*. 2020 Feb;3(1):47-56.

Noch kein Impact Factor (Stand 2020)

Silagy AW, Mano R, Blum KA, DiNatale RG, **Marcon J**, Tickoo SK, Reznik E, Coleman JA, Russo P, Hakimi AA. The Role of Cytoreductive Nephrectomy for Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A 29-Year Institutional Experience. *Urology*. 2020 Feb;136:169-175.

Impact Factor: 1.924 (2019)

Mano R, Flynn J, Blum KA, Silagy AW, DiNatale RG, **Marcon J**, Wang A, Sanchez A, Coleman JA, Russo P, Ostrovnaya I, Hakimi AA. The predictive role of preoperative and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2019 Dec;37(12):916-923.

Impact Factor: 2.882 (2019)

Silagy AW, Flynn J, Mano R, Blum KA, **Marcon J**, DiNatale RG, Sanchez A, Carlo MI, Motzer RJ, Coleman JA, Russo P, Ostrovnaya I, Chen YB, Hakimi AA. Clinicopathologic features associated with survival after cytoreductive nephrectomy for nonclear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2019 Nov;37(11):811.e9-811.e16.

Impact Factor: 2.882 (2019)

Rübenthaler J, Paprottka KJ, Marcon J, Reiser M, Clevert DA. MRI and contrast enhanced ultrasound (CEUS) image fusion of renal lesions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;64(3):457-466.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Trottmann M, Rübenthaler J, **Marcon J**, Stief CG, Reiser MF, Clevert DA. Differences of standard values of Supersonic shear imaging and ARFI technique - in vivo study of testicular tissue. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):729-733.

Impact Factor: 1.679 (2016)

Trottmann M, **Marcon J**, D'Anastasi M, Karl A, Stief CG, Reiser M, Clevert DA. The role of VTIQ as a new tissue strain analytics measurement technique in testicular lesions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):195-209. doi: 10.3233/CH-141904.

Impact Factor: 2.242 (2014)

3. Kasuistiken / Case reports

Grosu S, Rübenthaler J, Knösel T, Trottmann M, **Marcon J**, Clevert DA. Splenogonadal fusion evaluation using Contrast Enhanced Ultrasound and Elastography. A case report. *Med Ultrason.* 2019 Aug 31;21(3):356-358.

Impact Factor: 1.553 (2019)

Trottmann M, **Marcon J**, Mai V, D'Anastasi M, Becker A, Stief C, Reiser M, Clevert DA. Characterization of splenogonadal fusion by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and elastography. *Ultraschall Med.* 2015 Apr;36(2):97-100.

Impact Factor: 4.434 (2015)

4. Übersichtsartikel / Reviews

Magistro G, **Marcon J**, Eismann L, Volz Y, Stief CG. [The role of the microbiome in urology]. *Urologe A.* Published online Oct 12th 2020.

Impact Factor: 0.401 (2019)

Bischoff R, **Marcon J**, Stief CG, Magistro G. [Complicated urinary tract infection. Not always uncomplicated]. *MMW Fortschr Med.* 2019 Jan;161(1):44-47.

Impact Factor: 0.030 (2019)

Magistro G, **Marcon J**, Schulz GB, Bischoff R, Stief CG. [Burning sensation during urination] *MMW Fortschr Med.* 2018 Nov;160(20):52.55.

Impact Factor: 0.030 (2018)

Marcon J, Magistro G, Stief CG, Grimm T. What's New in TIND? *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):40-42.

Impact Factor: erst ab 2019

Marcon J, Trottmann M, Stief CG, Clevert DA. [CEUS-Use in testicular pathologies]. *Radiologe.* 2018 Jun;58(6):572-578

Impact Factor: 0.413 (2018)

Marcon J, Stief CG, Becker A. [Priapism]. *MMW Fortschr Med.* 2018 Mar;160(4):44.

Impact Factor: 0.030 (2018)

Marcon J, Stief CG, Magistro G. [Urinary tract infections: What has been confirmed in therapy?] *Internist (Berl)* 2017 Dec;58(12):1242-1249.

Impact Factor: 0.440 (2018)

Magistro G, **Marcon J**, Schubert S, Gratzke C, Stief CG [Pathogenesis of urinary tract infections: An update]. *Urologe A.* 2017 Jun;56(6):720-727.

Impact Factor: 0.437 (2017)

Marcon J, Stief CG, Trottmann M. Alternative Therapieoptionen bei erektiler Dysfunktion. *Uro-News* Ausgabe 10/2016.

Impact Factor: -

Magistro G, **Marcon J**, Beck V, Herlemann A, Stief CG, Gratzke C. [Current aspects on the Pathogenesis of Urinary Tract Infections] *Aktuelle Urol.* 2016 May;47(3):203-9.

Impact Factor: 0.306 (2016)

Marcon J, Trottmann M, Stief CG, Magistro G. Resistente Gonokokken erschweren die Therapie. *Uro-News* Ausgabe 01/2016.

Impact Factor: -

Trottmann M, **Marcon J**, Pompe S, Strobach D, Becker AJ, Stief CG. [Conservative therapy of erectile dysfunction]. Urologe A. 2015 May;54(5):668-75.

Impact Factor: 0.331 (2015)

5. Buchkapitel / Book chapters

Marcon J, Stief CG. Practical Guidelines for the Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease. In Chapple, Steers and Evans. Urologic Principles and Practice 2nd Edition. Springer Nature Switzerland, Cham, 2020.

10. Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes ist der Lebenslauf nicht in dieser elektronischen Publikation enthalten.

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Stief, der mir als Ärztlicher Direktor der Urologischen Klinik stets die Möglichkeit gab meine wissenschaftlichen Ziele zu verfolgen und der meinen akademischen Weg unterstützend begleitete.

Ferner möchte ich mich auch sehr herzlich bei all jenen bedanken, die mir in klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit an der Urologischen Klinik Großhadern Leitfigur und Mentor waren, mir die nötigen Chancen einräumten und auf die ein oder andere Weise dazu beitrugen, mich zu dem Arzt und Wissenschaftler zu formen, der ich nun bin. Hier sollen besondere Erwähnung finden: PD Dr. Matthias Trottmann, PD Dr. Giuseppe Magistro, Dr. Jozefina Casuscelli, Prof. Dr. Armin Becker, Prof. Dr. Stefan Tritschler, Prof. Dr. Alexander Buchner und Prof. Dr. Michael Staehler.

Ein sehr spezieller Dank gilt meinen Mentoren, Co-Fellows und Weggefährten am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City, die mir halfen, mein Konzept des wissenschaftlichen Denkens und Arbeitens zu erweitern und zu optimieren. Die dort verbrachte Zeit eröffnete mir neue Horizonte und half mir neue Denkansätze zu entwickeln. Es macht mich stolz, die folgenden Menschen meine Mentoren, Kollegen und Freunde zu nennen: Dr. Ari Hakimi, Dr. Ed Reznik, Dr. Renzo Di Natale, Dr. Andrew Silagy, Dr. Roy Mano, Dr. Oguz Akin, Dr. Cihan Düzgöl, Dr. Alexander Gorelick, Dr. Fengshen „David“ Kuo, Dr. Alessandro Pastore, Dr. Rafael Pelossof, Dr. Maria Becerra, Amar Sandhu, Dr. Kyrollis Attalla, Dr. Alejandro Sanchez, Stanley Weng und Dr. Kyle Blum. Weiterer Dank gilt jenen Mitgliedern der Faculty am MSKCC, die meine medizinisch-klinische Ausbildung unterstützten und von denen ich über meinen Aufenthalt hinaus viel lernen durfte: Dr. Joel Sheinfeld, Dr. Paul Russo, Dr. Harry Herr, Dr. John Mulhall, Dr. Robert Motzer, Dr. Jaspreet Sandhu, Dr. Jonathan Coleman und Dr. Bernard Bochner.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern Paolo und Maria Marcon, für ihre jahrelange Unterstützung bedanken.

Ein weiterer, ganz besonderer, Dank gilt meiner Freundin Canan Selte, von der ich auf all meinen Pfaden stets bedingungslosen Rückhalt und Vertrauen erfahren habe.

12. Faksimile der Originalarbeiten