

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



*Klinische Wertigkeit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls in der Diagnostik von  
Nierenraumforderungen*

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philipp Fabian Müller

aus  
München

Jahr

2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Erster Gutachter: *apl. Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler*

Zweiter Gutachter: *Priv.-Doz. Dr. med. Andrei Todica*

Dritter Gutachter: *apl. Prof. Dr. med. Michael Staehler*

Weitere Gutachter:

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: *apl. Prof. Dr. med. Dirk-André Clevert*

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2022

# Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler und meinen Betreuern Prof. Dr. med. Dirk-André Clevert und Priv.-Doz. Dr. med. Andrei Todica, die mit großem Engagement diese Arbeit unterstützt haben. Ebenfalls danke ich meiner Familie, die mich in meinem Werdegang immer grenzenlos förderten.

## Arbeiter der Stirn

*Ein Mensch sitzt kummervoll und stier  
Vor einem weißen Blatt Papier  
Jedoch vergeblich ist das Sitzen –  
Auch wiederholtes Bleistiftspitzen  
Schärft statt des Geistes nur den Stift.  
Selbst der Zigarre bittres Gift,  
Kaffee gar, kannenvoll geschlürft,  
Den Geist nicht aus den Tiefen schürft,  
Darinnen er, gemein verbockt,  
Höchst unzugänglich einsam hockt.  
Dem Menschen kann es nicht gelingen,  
Ihn auf das leere Blatt zu bringen.  
Der Mensch erkennt, dass es nichts nützt,  
Wenn er den Geist an sich besitzt,  
Weil Geist uns ja erst Freude macht,  
Sobald er zu Papier gebracht.*

Eugen Roth

# Abkürzungen

A.	Arterie
Aa.	Arterien
AML	Angiomyolipome
CT	Computertomographie
CECT	Contrast-enhanced computed tomography
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FAP1	Fibroblast activation protein inhibitor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
k	Kappa-Koeffizient nach Cohen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
MeSH	Medical Subject Headings
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NZK/NCC	Nierenzellkarzinom
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert

ROI	Region of interest
SMI	Superb microvascular imaging
TIC	Time intensity curve
TNM	Tumor/Nodus/Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vene
Vv.	Venen

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Makroskopischer Aufbau der Niere. (9) .....	3
Abbildung 2. Blande, subkapsuläre Nierenzyste ohne Anzeichen einer vermehrten arteriellen Vaskularisation. Bei homogener Kontrastmittelaufnahme des Nierenparenchyms zeigt sich keine KM Anreicherung der Zyste. (Bosniak 1) .....	19
Abbildung 3. Subkapsulär, zystisch imponierende Struktur mit feinen Septen. Diese zeigt keine erhöhte arterielle Vaskularisierung oder KM-Anreicherung. (Bosniak 2) .....	20
Abbildung 4. Es zeigt sich eine subkapsuläre, irreguläre Zyste mit feinen Septen ohne gesteigerte arterielle Vaskularisation. In der Kontrastmitteldynamik zeigt sich ein marginales KM-Verstärkung der Septen. (Bosniak 2F) .....	21
Abbildung 5. Hypoechogene Nierenläsion ohne Anzeichen einer vermehrten arteriellen Vaskularisierung. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich ein gesteigertes „enhancement“ entlang der Zystenwand. (Bosniak 3) .....	22
Abbildung 6. Große semizystische Nierenläsion mit multiplen, verdickten Septen und erhöhter arteriellen Vaskularisation. Initial zeigt sich eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme mit anschließendem „wash-out“ in der venösen Spätphase. (Bosniak 4) .....	23
Abbildung 7. Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov) der Tumorgröße. ....	42
Abbildung 8. Deskriptive Statistik zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-positiven CEUS Befunden. ....	42
Abbildung 9. Mann-Whitney U-Test zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-positiven CEUS Befunden. ....	42
Abbildung 10. Deskriptive Statistik zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-negativen CEUS Befunden. ....	43
Abbildung 11. Mann-Whitney U-Test zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-negativen CEUS Befunden. ....	43

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM Klassifikation maligner Tumore (Nierenzellkarzinom) 8. Edition, 2017. (10)5	
Tabelle 2. Modifizierte Bosniak Klassifikation nach (38). .....	18
Tabelle 3. Kontrastmittelverhalten von CEUS Untersuchungen unterschiedlicher Nierenläsionen. (39).....	26
Tabelle 4. Demographische Stammdaten der Patienten.....	28
Tabelle 5. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem max. Tumordurchmesser und dem histopathologischen Befund. ....	29
Tabelle 6. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem max. Tumordurchmesser und den drei wichtigsten Tumorentitäten.....	30
Tabelle 7. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Patientenalter und dem histopathologischen Befund. ....	31
Tabelle 8. Diagnostische Genauigkeit der CEUS Untersuchung von Nierenraumforderungen in Korrelation zu dem histopathologischen Befund.....	31

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Die Zahl der zufällig entdeckten zystischen Nierenläsionen hat durch die zunehmende Bildgebung in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen. Das Nierenzellkarzinom, als häufigster bösartiger Nierentumor, hat bei frühzeitiger Erkennung durch die chirurgische Resektion eine gute Prognose. Umso wichtiger ist die sichere Differenzierung unklarer Nierenläsionen durch die bildgebende Diagnostik.

## Ziel

Das Ziel der Arbeit ist, die diagnostische Genauigkeit von kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchungen in der Differenzierung von unklaren Nierenraumforderungen zu ermitteln.

## Material & Methoden

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden Patienten statistisch analysiert, die in dem Zeitraum von 2005 bis 2020 eine CEUS Untersuchung und einen histopathologischen Befund, als Referenzstandard, bei unklaren Nierenraumforderungen erhalten haben.

## Ergebnisse

Bei 394 Patienten gab es einen histopathologischen Befund zur Korrelation mit einem CEUS Befund. Insgesamt wurden 300 maligne und 94 benigne Nierenläsionen identifiziert. Die Studienpopulation war im Durchschnitt 63 Jahre alt und zu 70,1 % männlich. Die CEUS Untersuchung zeigt eine Sensitivität von 95,3 %, eine Spezifität von 41,5 %, einen positiven prädiktiven Wert von 83,9 % und einen negativen prädiktiven Wert von 73,6 %.

## Zusammenfassung

Die CEUS Untersuchung hat eine hohe Sensitivität in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Nierenraumforderungen und stellt eine kostengünstige, alternative oder additive Bildgebung dar, welche ohne den Einsatz von ionisierender Strahlung auskommt. Im Rahmen von Follow-up Untersuchungen bei Bosniak 2F Nierenzysten und bei Kontraindikationen von CT bzw. MRT Untersuchungen ist CEUS die Bildgebung der Wahl.

# Abstract

## Background

The number of cystic kidney lesions discovered has incidentally increased constantly over the past few decades due to increased imaging. Renal cell carcinoma, the most common malignant kidney tumor, has a good prognosis if it is detected early and can be surgically resected. The reliable differentiation of unclear kidney lesions through imaging has utmost importance.

## Objective

The aim of this work is to determine the diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound examinations in the differentiation of unclear renal masses.

## Methods

Patients who received a CEUS examination in the period from 2005 to 2020 for an unclear renal mass with a histopathological finding, as the reference standard, were statistically analyzed in a retrospective data analysis.

## Results

In 394 patients there were histopathological findings for correlation with the CEUS findings. A total of 300 malignant and 94 benign renal lesions were identified. The study population averaged 63 years old and 70.1 % were male. The CEUS investigation shows a sensitivity of 95.3 %, a specificity of 41.5 %, a positive predictive value of 83.9 % and a negative predictive value of 73.6 %.

## Summary

The CEUS examination has a high sensitivity in differentiating between malignant and benign renal masses and represents an inexpensive, radiation-free alternative or additive imaging. CEUS is the imaging of choice for follow-up examinations of Bosniak 2F kidney cysts and for cases with contraindications for CT or MRI examinations.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	III
Abkürzungen .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
Zusammenfassung .....	VIII
Abstract .....	IX
1 Einleitung .....	1
2 Grundlagen .....	2
2.1 Anatomie .....	2
2.1.1 Makroskopische Anatomie .....	2
2.1.2 Mikroskopische Anatomie .....	3
2.1.3 Gefäßversorgung .....	4
2.2 Pathologie .....	5
2.2.1 Nierenzellkarzinom .....	5
2.2.2 Histologische Subtypen .....	6
2.2.3 Klinik .....	7
2.2.4 Therapie .....	7
2.2.5 Maligne Nierentumore .....	8
2.3 Differentialdiagnosen .....	8
2.3.1 Unkomplizierte Nierenzysten .....	8
2.3.2 Pseudotumor .....	9
2.3.3 Angiomyolipom .....	9
2.3.4 Onkozytom .....	9
2.3.5 Papilläres Adenom .....	10
2.3.6 Nephroblastom .....	10
3 Diagnostische Modalitäten .....	11

3.1	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall .....	11
3.2	Computertomographie .....	14
3.3	Magnetresonanztomographie.....	15
4	Bosniak – Klassifikation .....	15
4.1	Hypothese .....	24
5	Methoden.....	24
5.1	Literaturrecherche.....	24
5.2	Population.....	24
5.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
5.4	CEUS Untersuchung.....	25
5.5	Anwendung.....	26
5.6	Statistische Auswertung .....	27
6	Ergebnisse .....	28
7	Diskussion .....	33
7.1	Limitationen & Fehlerquellen .....	36
8	Schlussfolgerung .....	37
9	Literaturverzeichnis.....	38
10	Anhang .....	42
10.1	Statistische Analyse der Tumorgöße mit der Statistik.....	42
	Software SPSS.....	42
	Affidavit .....	44

# 1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich ca. 15.000 Menschen an Nierentumoren, wobei das Nierenzellkarzinom mit 96 Prozent die häufigste maligne Entität ausmacht. Die gute Fünfjahres Überlebensrate von ungefähr 76 Prozent lässt sich unter anderem durch die frühe Diagnostik erklären. Die moderne Bildgebung erlaubt es über die Hälfte der malignen Nierenerkrankungen in einem frühen Tumorstadium „*Union internationale contre le cancer*“ (UICC) - Stadium I / II zu entdecken. (1) Im Rahmen von Ultraschall- und Computertomographie (CT) - Untersuchungen werden häufig zystische Nierenveränderungen als Zufallsbefund entdeckt. Die sichere Differenzierung von unkomplizierten benignen Zysten zu potenziell malignen komplizierten Zysten stellt hierbei ein entscheidendes Kriterium in der Bildgebung dar. In den letzten Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass der kontrastmittelverstärkte Ultraschall, engl. „*contrast-enhanced ultrasound*“ (CEUS) eine wichtige alternative Bildgebung in der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen ist und deshalb in der klinischen Routine mehr an Bedeutung gewinnen sollte. (2-4) Die aktuellen „*European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*“ (EFSUMB) – Leitlinien geben die Einschätzung ab, dass die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung unklare Nierenläsionen charakterisieren kann. Ein breiter Konsens besteht auch in der Anwendung der Bosniak-Klassifikation zur Einteilung komplexer Nierenzysten. (5, 6) In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für Nierenzellkarzinome hat die Ultraschalldiagnostik in der primären Tumordiagnostik noch keinen Stellenwert. Im Gegensatz dazu liegt in der risikoadaptierten Nachsorge, im nicht-metastasierenden Stadium, eine klare Empfehlung vor. (7)

In dieser Arbeit wird die klinische Wertigkeit von CEUS - kontrastmittelverstärktem Ultraschall in der Diagnostik von Nierenraumforderungen durch eine retrospektive Datenanalyse und den Vergleich aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse ermittelt. Die diagnostische Genauigkeit von CEUS Untersuchungen wird mit Hilfe des histopathologischen Befundes, als Referenzstandard, statistisch analysiert.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie

Die Nieren liegen als paariges, parenchymatöses Organ im Retroperitonealraum auf Höhe des zwölften Brustwirbelkörper bis zum dritten Lendenwirbelkörper. Das Organ ist in der Regel 10 bis 12 cm lang, 6 cm breit, 4 cm dick und wiegt ca. 160 g. Im Bereich des oberen bis mittleren Nierendrittel werden sie von der 12. Rippe bedeckt. Die Nieren sind bohnenförmig konfiguriert mit einem konvexen *Margo lateralis* und einem konkaven *Margo medialis*, in welchem das vom oberen und unteren Nierenpol umschlossene Nierenbecken liegt. In diesem *Sinus renalis* entspringt der *Hilus renale* mit den versorgenden Blutgefäßen, Nerven und dem Harnleiter. Grundsätzlich kann die Niere durch ihre Gefäßversorgung in fünf Segmente - *superius*, - *anterius superius*, - *anterius inferius*, - *posterius* und - *inferius* unterteilt werden. (8) (vgl. Abbildung 1)

#### 2.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Nieren und Nebennieren sind durch die *Fascia renalis*, bestehend aus einem vorderen und hinteren Blatt, zu anderen Bauchorganen abgetrennt und mit der *Capsula adiposa* im Retroperitoneum eingebettet. Durch die bindegewebige *Capsula fibrosa* sind die Nieren zusätzlich geschützt. Klinische Bedeutung hat dieses Hüllsystem bei der vollständigen Nephrektomie, bei welcher die Niere, Nebenniere und das vordere Faszienblatt (Gerotafaszie) chirurgisch reseziert werden. Umhüllt von der Nierenkapsel liegt die ca. 6 mm starke Nierenrinde, welche mit Fortsätzen - *Columnae renales* (bzw. Bertini-Säulen) die einzelnen Markpyramiden separieren und bis in den Hilus ragen. Im Nierenmark (*Medulla renalis*) liegen in zwei Reihen zwischen sieben und vierzehn Markpyramiden, welche jeweils mit dem umschließenden Rindenmantel, einen Nierenlappen bilden. (vgl. Abbildung 1) Die Pyramidenspitzen münden in den Nierenkelchen, welche den Endharn im Nierenbecken sammeln und über den Ureter ausscheiden. Die *Columna axialis*, der sogenannte Nierenbuckel, trennt die vorderen von den hinteren Nierenpyramiden und kann klinisch von Bedeutung sein, da sie im Ultraschall leicht als Tumor fehlinterpretiert werden kann.

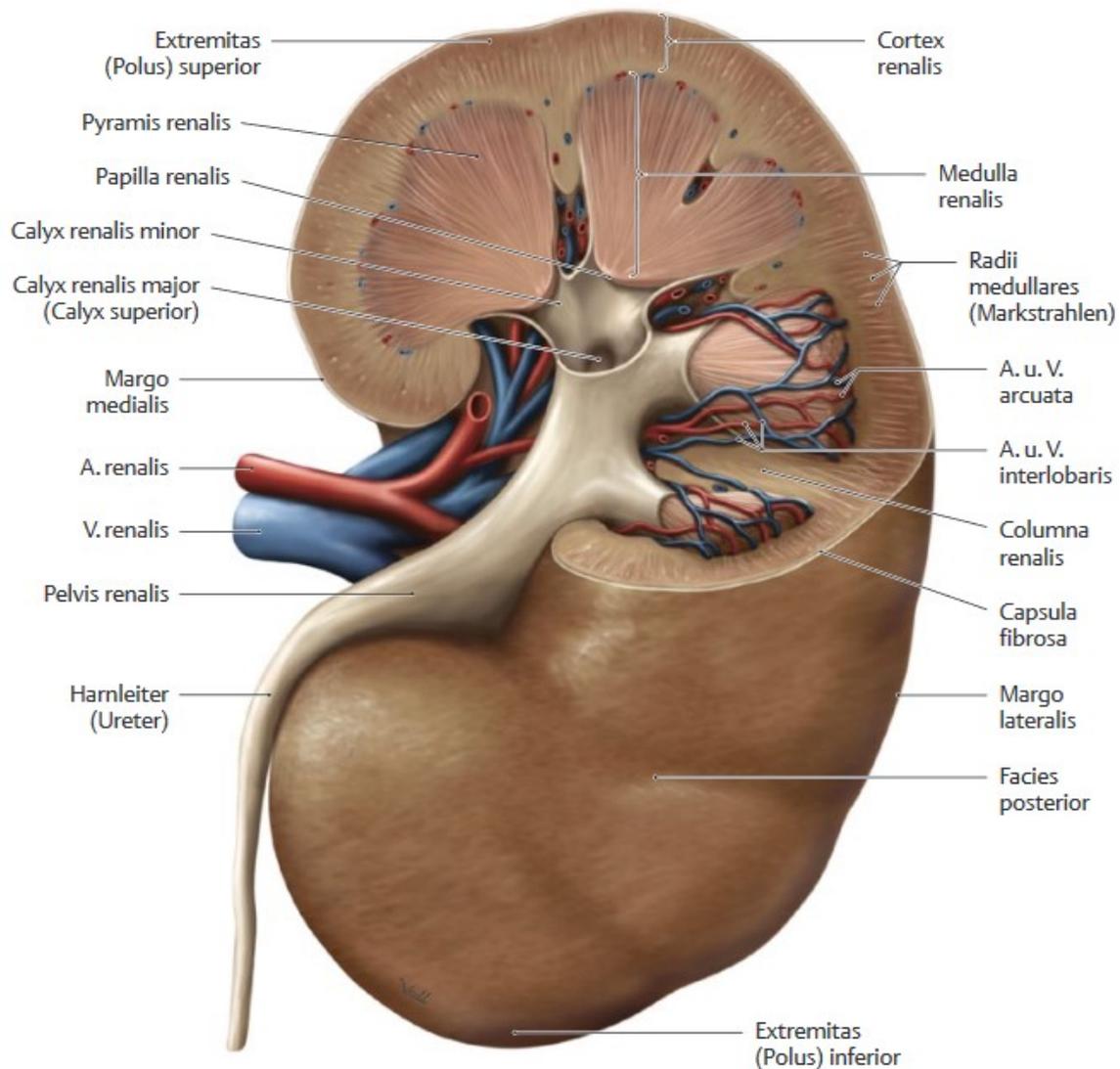


Abbildung 1. Makroskopischer Aufbau der Niere. (9)

### 2.1.2 Mikroskopische Anatomie

Das Nierenparenchym lässt sich in die Nephrone, bestehend aus den Nierenkörperchen und dem Tubulussystem, und Sammelrohre unterteilen. In der Nierenrinde liegen einerseits die granulär imponierenden Nierenkörperchen mit dem Nierenlabyrinth (*Pars convoluta*) und andererseits die Markstrahlen (*Pars radiata*), welche von dem Nierenmark ausstrahlen.

Das primäre Ultrafiltrat fließt von dem Harnpol der Nierenkörperchen in den proximalen Tubulus. Dieser besteht aus einem gewundenen Anteil (*Pars convoluta*) und einem geraden Anteil (*Pars recta*), welcher in einen senkrechten Intermediärtubus übergeht, der einen absteigenden Schenkel (*Pars descendens*) und einen aufsteigenden Schenkel (*Pars ascendens*) besitzt. Dieser geht in den proximalen Tubulus über, welcher wiederum aus einem gewundenen

und einem geraden Anteil besteht. Letztendlich fließt der Harn über einen Verbindungstubulus in das Sammelrohr. Konzentriert werden die ca. 170 Liter Ultrafiltrat in der funktionellen Henle-Schleife, welche aus den *Pars recta* des proximalen und distalen Tubulus und dem Intermediärtubus besteht.

Jeder Glomerulus besitzt an seinem Gefäßpol einen endokrinologisch wirksamen juxtaglomerulären Apparat, der durch spezialisierte Zellen die Nierendurchblutung reguliert. Das Hormon Renin wird aus den Epithelzellen der Polkissen in die Blutbahn sezerniert und bewirkt durch Aktivierung des Angiotensin-Aldosteron Systems eine Steigerung der Nierendurchblutung. In der *Macula densa* wird die  $\text{Na}^+$  – Konzentration gemessen und ggf. bei erhöhten Werten die Renin Freisetzung reduziert, umso die Durchblutung zu drosseln. Goormaghtigh Zellen sind modifizierte Muskelzellen die ebenfalls Bestandteil des juxtaglomerulären Apparates sind und regulatorische Eigenschaften an der Nierenperfusion haben. (8)

### 2.1.3 Gefäßversorgung

Die Gefäßversorgung der Nieren erfolgt über die paarigen, auf Höhe des ersten und zweiten Lendenwirbelkörpers, aus der Aorta abgehenden *Aa. renales*. Die *A. renalis* teilt sich weiter in einen *Ramus posterior*, welcher mit der *A. segmenti posterioris* den retropelvischen Bereich versorgt und den *Ramus anterior*, der sich vor dem Hilus weiter in die *A. segmenti superioris*, *A. segmenti anterioris superioris*, *A. segmenti anterioris inferioris* und in die *A. segmenti inferioris* aufzweigt. Innerhalb der Nieren steigen eine *A.* und *V. interlobaris* die Markpyramide hinauf und bilden an der Rinden-Markgrenze bogenförmig die *A.* und *V. arcuata*. Aus diesen verzweigen jeweils die *Aa. corticalis radiatae* und *Vv. corticales radiatae*, welche die Nierenrinde versorgen. Die nierenversorgenden Arterien sind Endarterien und besitzen keine Kollateralen, so dass ein Verschluss einen Infarkt im nachgeschalteten Versorgungsbezirk verursacht. (8)

## 2.2 Pathologie

### 2.2.1 Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (Grawitz Tumor) ist eine Erkrankung des Alters und Männer sind häufiger als Frauen (1,5 : 1) betroffen. Sie ist mit 3,5 % die achthäufigste Krebserkrankung beim Mann und mit 2,5 % die zehnthäufigste der Frau. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt um das sechste Lebensjahrzehnt. (7)

#### Tumor/Nodus/Metastasen (TNM)-Klassifikation

<i>T1</i>	Tumor begrenzt auf die Niere, Tumorgröße < 7 cm
<i>T1a</i>	< 4 cm
<i>T1b</i>	4 – 7 cm
<i>T2</i>	Tumor begrenzt auf die Niere, Tumorgröße > 7 cm
<i>T2</i>	7 – 10 cm
<i>T2b</i>	> 10 cm
<i>T3</i>	Perirenale- oder Gefäßinfiltration, jedoch innerhalb der Gerota-Faszie und ohne ipsilateralen Nebennierenbefall
<i>T3a</i>	Infiltration ins perirenale Fettgewebe oder in die Nierenvene (auch segmentale Äste)
<i>T3b</i>	Vena cava-Infiltration: Unterhalb des Zwerchfells
<i>T3c</i>	Vena cava-Infiltration: Oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand
<i>T4</i>	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus oder ipsilateraler Nebennierenbefall
<i>N1</i>	Regionärer Lymphknotenbefall: Ein Lymphknoten
<i>N2</i>	Regionärer Lymphknotenbefall: Mehrere Lymphknoten
<i>M1</i>	Fernmetastasen

Tabelle 1. TNM Klassifikation maligner Tumore (Nierenzellkarzinom) 8. Edition, 2017. (10)

Die klassischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms sind Rauchen, Alter und männliches Geschlecht, sowie die Grunderkrankungen – arterieller Hypertonus, Adipositas und terminale Niereninsuffizienz. Nephropathien durch Analgetikaabusus oder erworbene Nierenzysten im Rahmen einer Dialysetherapie sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden. Die Exposition durch spezielle Schadstoffe, wie z.B. Trichlorethylen, Cadmium oder Blei hat eine weitere additive Auswirkung auf eine Entartung. (11)

Eine bekannte hereditäre Ursache ist die „von-Hippel-Lindau Erkrankung“ mit den Typen I und IIb, welche eine 24 bis 28 % Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines NZK haben. (12) Bei dieser autosomal-dominant vererbten Multisystemerkrankung führen diverse Mutationen des Tumorsuppressorgens VHL zu unterschiedlichen tumorösen Erkrankungen, wie z.B. Hämangioblastomen oder der *Angiomasia retinae*. Weitere autosomal-dominant vererbte Krankheitsbilder mit einer erhöhten Inzidenz für Nierenzellkarzinome sind die Tuberosöse Sklerose (Bourneville-Pringle-Syndrom), das hereditäre Leiomyomatosis- und Nierenzellkarzinom-Syndrom sowie das Birt-Hogg-Dubé Syndrom. (11)

Das Nierenzellkarzinom kann infiltrativ in das perirenale Fettgewebe bis zur Gerotafaszie, in das Nierenbeckenkelchsystem und in die Nebenniere einwachsen oder in die *V. renalis* bzw. die *V. cava inferior* einbrechen. Hämatogen metastasiert das Nierenzellkarzinom in erster Linie in die Lunge, in das Skelettsystem oder die Leber. Lymphogene Absiedlungen finden sich entsprechend dem Lymphabfluss im Nierenhilus, *paracaval* bzw. *paraaortal*. (13)

### 2.2.2 Histologische Subtypen

Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht mit ungefähr 80 % den häufigsten Subtyp aus. Seinen Ursprung nimmt es primär aus dem Nierentubulussystem. Makroskopisch zeigt der Tumor ein diverses Bild mit einer gelb-orangen Schnittfläche, nekrotischen Anteilen, Einblutungen, sowie vereinzelt zystischen Komponenten. Histologisch definiert sich dieser Typ durch große polygonale Zellen, die sich in der Hämatoxylin-Eosin (H.E.) - Färbung durch ihren hohen Fett- und Glykogenanteil nur diskret verfärben. Nur 15 % der klarzelligen Nierenzellkarzinome zeigen zystische Veränderungen. (14)

Am zweithäufigsten findet man mit ca. 10 % den papillären chromophilen Typ. Im Anschnitt zeigt sich makroskopisch eine grau-weiße Fläche. Charakteristisch sind die namensgebenden,

sich fingerförmig darstellenden Tumorpapillen und die chromophilen Zellen in der H.E. Färbung.

Der chromophobe Typ, mit einem Anteil von ca. 5 %, entspringt aus den Sammelrohren und grenzt sich mit einer weiß-gelben Schnittfläche ab. Dieser Subtyp zeigt ebenfalls helle Zellen, unterscheidet sich jedoch durch sein feingranuläres Zytoplasma und dem Nachweis von kolloidalem Eisen.

Den restlichen Anteil machen noch seltene Tumorentitäten aus wie zum Beispiel das Sammelrohrkarzinom (Ductus-Bellini-Karzinom). Von prognostischer Bedeutung sind neuer beschriebene histologische Subtypen wie klarzellig-papilläre, muzinös-tubuläre, spindelzellige, Epithel-Stroma-Nierentumore und Xp-11-Translokationskarzinome. (13)

### **2.2.3 Klinik**

Mehr als die Hälfte der Nierenzellkarzinome werden als Zufallsbefund in der Bildgebung entdeckt. Die klassische Symptomtrias besteht aus: Hämaturie, Flankenschmerzen und einem abdominellen Tumor. Unspezifische B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fatigue kann sich ebenfalls präsentieren. In bis zu 30 % der symptomatischen Nierenzellkarzinome kommt es zu einem paraneoplastischen Syndrom u.a. dem Stauffer-Syndrom, Polycythämie bzw. Polyglobulie durch erhöhtes Erythropoetin oder einer Hyperkalzämie durch die Produktion von Parathormon-ähnlichen Peptiden. (7, 11)

### **2.2.4 Therapie**

Die Therapie des Nierenzellkarzinoms richtet sich grundsätzlich nach dem Tumorstadium und der Resektabilität. Der kurative Ansatz besteht aus der vollständigen chirurgischen Resektion. Neoadjuvante Systemtherapien werden bei irresektablen Nierentumoren durchgeführt, um ggf. eine anschließende Resektion zu ermöglichen. Eingesetzte systemische Therapeutika sind u.a. Immunmodulatoren (Interferon-alpha), spezielle Inhibitoren der Tyrosinkinase (Sunitinib), Multikinase (Sorafenib), mTOR (Everolimus) oder VEGF-Antikörper (Bevacizumab). Klassische Chemotherapeutika zeigen kein erfolgreiches Ansprechen, was auf die erhöhte Expression des MDR (multidrug-resistance) -1 Proteins in Nierenzellkarzinomen

zurückzuführen ist. Diese Pumpe transportiert aktiv mit Hilfe von ATP zelltoxische Substanzen u.a. Zytostatika aus der Zelle. (7)

### **2.2.5 Maligne Nierentumore**

Differentialdiagnostisch kann auch ein Nierenbeckenkarzinom eine solide Raumforderung der Niere darstellen. Dieser exophytisch wachsende papilläre Tumor entsteht gehäuft bei rezidivierenden Pyelonephritiden, z.B. im Rahmen einer Nephrolithiasis.

Maligne Tumore der Nieren mesenchymalen Ursprungs, wie Leiomyosarkome, Liposarkome oder Angiosarkome stellen mit 1 bis 2 % seltene Ausnahmen dar.

Absiedelungen von Metastasen in den Nieren sind generell häufiger als Nierenzellkarzinome selbst vorzufinden, bleiben jedoch in der Regel asymptomatisch. Den Ursprung haben diese Metastasen meist in Bronchial- oder Mamma-Karzinomen. (13)

## **2.3 Differentialdiagnosen**

Das Nierenzellkarzinom hat vielfältige Differentialdiagnosen von benignen und malignen Geschwülsten bis hin zu entzündlichen oder rheumatologischen Prozessen.

### **2.3.1 Unkomplizierte Nierenzysten**

Einfach Nierenzysten können solitär oder multiple auftreten und haben keine pathologische Ätiologie. Sie sind von einer einfachen Epithelschicht ausgekleidet und beinhalten eine klare bis gelbliche Flüssigkeit. Die Gesamtprävalenz eine Nierenzyste zu haben liegt bei ca. 4,2 % bis 7,7 %, nimmt jedoch im höheren Lebensalter zu, betrifft häufiger Männer und ist assoziiert mit einem höheren Serumkreatininspiegel, arteriellem Hypertonus und Diabetes Mellitus. (15, 16) Im Durchschnitt wachsen einfache Nierenzysten 1,4 mm im Jahr. (17)

### 2.3.2 Pseudotumor

Pseudotumore der Nieren sind prominente parenchymatöse Strukturen ohne Krankheitswert, die bildmorphologisch einen Nierentumor imitieren können. Diese sind u.a. eine ausgeprägte *Columna Bertini* - ein Nierenbuckel oder eine persistierende fetale Lobulierung. (13)

### 2.3.3 Angiomyolipom

Das Angiomyolipom ist ein benigner mesenchymaler Tumor der Niere. Histologisch zeigen sich atypische Gefäße und proliferatives Muskel- und Fettgewebe. Epidemiologisch betrifft es gehäuft Frauen im mittleren Lebensalter (40 - 60 Jahre). In 20 % ist das Angiomyolipom mit der Tuberösen Sklerose assoziiert. Bildmorphologisch imponiert das Angiomyolipom als scharf abgrenzbare, runde bis ovale Struktur. Der hohe Fettanteil lässt den Tumor in der CT Diagnostik hypodens (-20 bis -80 HU) und in der Sonographie homogen hyperechogen, ähnlich dem Pylon, erscheinen. Das Kontrastmittelmuster in der CEUS Untersuchung ist variabel, zeigt jedoch gehäuft ein „*isoenhancement*“ oder „*hypoenhancement*“ im Vergleich zum Nierenparenchym, sowie eine verlängerte Kontrastmittelanreicherung. Das Angiomyolipom ist häufig ein Zufallsbefund in der Bildgebung, da es meistens asymptomatisch ist. Bei einem größeren Durchmesser können Flankenschmerzen auftreten, oder es kommt zu einer Ruptur mit einer Blutung in den Retroperitonealraum (Wunderlich Syndrom). Therapeutisch stehen bei größeren Tumoren (ca. 4 cm) die Nierenteilresektion oder die arterielle Embolisierung zur Auswahl. Kleinere, asymptomatische Befunde benötigen keine Therapie, sollten jedoch regelmäßig sonographisch kontrolliert werden. (13)

### 2.3.4 Onkozytom

Das benigne Onkozytom ist eine wichtige Differentialdiagnose zum Nierenzellkarzinom. Der epitheliale Tumor entsteht überwiegend aus den Sammelrohren und kann mehrere Zentimeter groß werden. Makroskopisch unterscheidet er sich mit seiner rot-braunen Farbe kaum vom Nierenparenchym, weist jedoch häufig ein zentrales, sternförmiges Narbengewebe auf. Histologisch imponiert er durch große, mitochondrienreichen Zellen mit einem grobgranulären,

eosinophilen Zytoplasma. Die histopathologische Differenzierung gegenüber einem chromophoben Nierenzellkarzinom kann sich komplex gestalten, erfolgt primär durch den Nachweis von kolloidalem Eisen. (13) Das Onkozytom bietet im Ultraschall eine gut umschriebene Raumforderung mit einem hypoechogenem bis isoechogenem Schallmuster im Vergleich zum Nierenparenchym, variable Kontrastmittelverhalten und gehäuft eine zentrale Narbe. Dopplersonographisch zeigt sich in den peripheren Anteilen der Raumforderung eine Hypervaskularisation mit einem geringeren streifigen Flussmuster in den zentralen Anteilen. Nach der Kontrastmittelgabe kann man ein schnelles Anfluten mit einem „*hyperenhancement*“, gefolgt von einem schnellen „*wash out*“ beobachten. (18)

### **2.3.5 Papilläres Adenom**

Das papilläre Adenom grenzt sich gegenüber dem papillären Nierenzellkarzinom durch seine Größe (< 1,5 cm) und seine Zelldifferenzierung – ohne höhergradige Zellatypien ab. Papilläre Adenome können solitär oder multipel auftreten. Morphologisch betrachtet sind es scharf begrenzte, bohnen große Läsionen mit einer gelb-gräulichen Schnittfläche. Der Übergang zu einem papillären Nierenzellkarzinom kann trotz molekulargenetischer und histologischer Gemeinsamkeiten nur selten beobachtet werden. (13)

### **2.3.6 Nephroblastom**

Das Nephroblastom, auch Wilms-Tumor genannt, ist mit einer Inzidenz von 1 auf 100.000 der häufigste Nierentumor bei Kindern. Die Pathogenese ist unklar, obgleich man häufig eine genetische Mutation des Wilms-Tumorsuppressorgens beobachten kann. Die Folgen sind häufig komplexe Symptomkonstellationen wie beim WAGR-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Dennis-Drash-Syndrom oder der Neurofibromatose Typ 1. Histologisch erkennt man embryonale Vorstufen des Nierenparenchyms. In der Ultraschalldiagnostik präsentiert sich der Wilms-Tumor überwiegend hyperechogen mit nekrotischen hypoechogenen Anteilen. Bei Kindern sind die wichtigsten Differentialdiagnosen das Nephroblastom der Nebenniere und das renale Lymphom. Die Prognose des Nephroblastoms ist bei entsprechender stadiengerechter Therapie mittels –Nephrektomie, Chemotherapie und Radiotherapie mit einer Fünfjahresmortalität von ca. 90 % sehr gut. (11, 13)

## 3 Diagnostische Modalitäten

### 3.1 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall

In den frühen 90er Jahren wurden die ersten Ultraschallkontrastmittel auf den Markt gebracht und erweiterten dadurch das Spektrum des klassischen Ultraschalls. In der ersten Generation verwendete man noch herkömmliche Raumluft als kontrastgebendes Medium, welches jedoch schnell in der Blutbahn diffundieren konnte. Das heutzutage in Deutschland meistverwendete *SonoVue*® (Bracco, Mailand, Italien) gehört zu den Ultraschallkontrastmitteln der 2. Generation und besteht aus Mikrobläschen, die mit dem Gas Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) gefüllt sind. Dieses Gas ist sehr stabil, hat kaum molekulare Interaktionen und unterscheidet sich zu Raumluft durch seinen hydrophoben Charakter, wodurch es langsamer in das Blut diffundieren kann. Das verwendete Gas wird von einer einschichtigen amphiphilen Phospholipidhülle umschlossen, welches nach außen hydrophil und nach innen hydrophob ist und so eine hohe Flexibilität ermöglicht. Die Mikrobläschen haben einen Durchmesser von ca. 2,5 µm (1 - 10 µm) und können sich dadurch im ganzen Blutvolumen intravaskulär bis in die Kapillaren verteilen, ohne in den Extravaskularraum zu diffundieren. Durch die Größe der Bläschen wird eine Detektion in einem diagnostischen Ultraschallbereich von 1 bis 10 MHz ermöglicht. *SonoVue*® wird nach ca. 30 Minuten über die Lunge abgeatmet und hat keine Beteiligung an dem renalen oder hepatischen Metabolismus und Eliminationspfad, weshalb es auch bei eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion appliziert werden kann. (19) *SonoVue*® darf nicht intravenös appliziert werden, wenn die Patienten eine bekannte Überempfindlichkeit gegen SF<sub>6</sub> besitzen, an einem akuten Atemnotsyndrom leiden, einen Rechts-Links Shunt, einen pulmonalen Hypertonus (> 90 Millimeter Quecksilbersäule - mmHg) oder einen nicht kontrollierten art. Hypertonus haben.

Das B-Mode Ultraschallbild wird grundsätzlich von einem linearen Signal der Schallreflexion erzeugt. Dieses entsteht durch den an der Grenzfläche zwischen dem Gas der Mikrobläschen und Blut auftretenden Impedanzunterschieds. In dem kontrastmittelverstärkten Ultraschallbild muss die Schallintensität, an den Geräten gesteuert durch den „Mechanischen Index“ (MI) gesteigert werden. Ab einer spezifischen Ultraschallintensität beginnen die Mikrobläschen zu oszillieren und remittieren ein harmonisches, nicht-lineares Signal. Dieses kann von modernen Ultraschallgeräten mit entsprechender Kontrastmittel-Software erfasst werden. Durch Subtraktion der linearen Gewebefrequenzen von dem nicht-linearen Signal kann ein

spezifisches Kontrastmittelbild generiert werden. Die Schwingungsanregung erfolgt bei Kontrastmitteln mit einer elastischen Phospholipidmembran bereits ab einer niedrigen Schallintensität (MI 0,05 - 0,2). Dieser von den Ultraschallgeräten leistungsreduzierte Modus wird als „*low MI imaging*“ bezeichnet. Bei zu starker Schallintensität werden die Mikrobläschen zerstört, da die Membran auf Grund des zunehmenden Schwingungsverhaltens aufbricht. Diese Eigenschaft kann man bei speziellen Fragestellungen ausnutzen, um eine Schallauslöschung des Kontrastmittels zu verursachen. „*High MI imaging*“ bezeichnet den Ultraschallmodus, bei dem eine kurzzeitige hohe Schalleistung- ein sogenannter *Flash* ausgesendet wird. Die parenchymatöse Perfusion wird zum Beispiel durch eine „*flash/replenishment*“ Technik beurteilt. Hierbei wird durch einen Flash das Kontrastmittelsignal ausgelöscht und anschließend in einem „*low MI imaging*“ Modus das Kontrastmittelsignal des Bluteinstroms gemessen. (20, 21)

Das kontrastmittelverstärkte Ultraschallbild kann auch quantitativ beurteilt werden. Quantitative Parameter die bestimmt werden können sind u.a. die maximale Signalintensität („*peak intensity*“) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität („*time to peak*“). Die emittierte Signalintensität im zeitlichen Verlauf kann für einen definierten Bildpunkt oder einer „*region of interest*“ (ROI) erfasst werden. Dies kann optisch als Zeit-Intensitätskurve, engl. „*time intensite curve*“ (TIC) dargestellt werden, jedoch benötigt es dafür eine spezielle Software (z.B. QontraXt, Amid, Italien), um die Intensitätswerte aus den Rohdaten zu messen.

Basierend auf quantitativen Parametern in der CEUS Untersuchung haben schon mehrere Autoren signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Nierentumoren und histologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms nachgewiesen. (22) So zeigt das Nierenzellkarzinom signifikante quantitative Unterschiede im Vergleich zum gesunden Nierenparenchym, z.B. eine niedrigere Signalintensität und eine schnell erreichte Peak Intensität. (23-25)

Die Darstellung des Ultraschallbildes erfolgt meistens an einem „*splitscreen*“, worauf einerseits das herkömmliche B-Bild und andererseits das kontrastmittelverstärkte Bild angezeigt wird. Ein großer Vorteil der CEUS Untersuchung ist die Echtzeit-Darstellung der Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zu anderen Modalitäten. Die Möglichkeit, die Untersuchung „*bed-side*“ auszuführen, die schnelle Verfügbarkeit und die geringeren Kosten sind weitere positive Eigenschaften.

Limitationen der CEUS Untersuchungstechnik sind Patienten die immobil und daher nicht ideal zu lagern sind, adipös sind oder einen ausgeprägten Meteorismus haben. Die Qualität der Diagnostik ist des Weiteren sehr von der Erfahrung und Technik des Untersuchers abhängig. Im Vergleich zu dreidimensionalen, schnittbildgebenden Verfahren besteht immer die Gefahr das Untersuchungsgebiet nicht vollständig zu erfassen und Läsionen zu übersehen.

Mögliche Nebenwirkungen von *SonoVue*® sind selten (0,12 %) und zeigen überwiegend eine milde Reaktion. Die Symptome sind nach ihrer Häufigkeit geordnet - allergischer Hautausschlag, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Brustschmerzen, sowie selten ein Anaphylaktischer Schock. (26-28)

In der CEUS-Untersuchung wird ca. 0,5 bis 2 ml der *SonoVue*® Suspension intravenös als Bolus injiziert, welcher mit ca. 10 ml isotoner Kochsalzlösung nachgespült wird.

In der kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchung gibt es im Gegensatz zur regulären kontrastmittelverstärkten Bildgebung nur zwei Phasen, da man keine Ausscheidungsphase beobachten kann. Die erste Kontrastmittelphase (kortikale Phase) entsteht nach 15 bis 30 Sekunden durch einen Signalanstieg der Nierenrinde. Danach folgt die Parenchym-Phase, in welcher Nierenrinde und Nierenmark für 25 Sekunden bis vier Minuten eine Signalverstärkung zeigen. (5, 29)

Die Bildfusion ist ein modernes Werkzeug der Ultraschallgeräte, wodurch es ermöglicht wird, die aktuelle Ultraschalluntersuchung mit CT bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) Schnittbildern zu vereinigen. Hierfür werden die „*Digital Imaging and Communications in Medicine*“ (DICOM) Dateien einer CT / MRT Untersuchung in das Ultraschallgerät eingelesen und in „*side-by-side*“ Ansicht oder in Überlagerung dargestellt. Die räumliche Positionierung wird von einem Magnetfeldgenerator durch einen speziellen Sensor am Schallkopf ermittelt. Diese Fusions-Technik ermöglicht, durch die Echtzeitdarstellung der Mikrovaskularisation in Kombination mit der Schnittbildgebung, eine bessere Charakterisierung unklarer Nierentumore. (30)

In den letzten Jahren wurde mit dem „*superb microvascular imaging*“ (SMI) eine neue Ultraschalltechnik entwickelt, die es ermöglicht, den Blutfluss in kleinen Gefäßen sowie mit geringer Flussgeschwindigkeit farbcodiert im B-Modus darzustellen. Das Bild kann ohne Kontrastmittel erzeugt werden und unterdrückt das Rauschen von Bewegungsartefakten. Es wurde bereits in einer Studie mit 55 Patienten gezeigt, dass zystische Nierenraumforderungen durch eine SMI Untersuchung genauso wie durch eine CEUS Untersuchung nach Bosniak

klassifiziert werden können und diese nur eine geringere diagnostische Genauigkeit besitzt.  
(31)

## 3.2 Computertomographie

In der Diagnostik von Nierenraumforderungen stellt die Mehrschicht-CT die Modalität der Wahl dar. Die Untersuchung sollte mindestens eine native und eine venöse Phase beinhalten. Eine kortikomedulläre Phase ist zur besseren präoperativen Beurteilung der Gefäßversorgung empfohlen und kann in der Differenzierung von Hypervaskularisation bei kleinen multifokalen Herden oder Metastasen helfen. (32) Bei Verdacht auf ein Urothelkarzinom des Nierenbeckens sollte zusätzlich eine Ablaufphase des Kontrastmittels ergänzt werden. Die CT-Untersuchung ist bei der Diagnostik von Nierentumoren immer der Grundbaustein, um ein vollständiges Tumorstaging mit möglichen Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu gewährleisten.

Die moderne Dual-Energy-CT erzeugt Bilder mit einer höheren Gewebedifferenzierung, da es durch simultane Durchleuchtung mittels zwei unterschiedlicher Röhrenspannungen zu verschiedenen Schwächungskoeffizienten kommt. Mit einer entsprechenden Software kann man sich aus einer KM-verstärkten CT ein Nativbild rekonstruieren lassen, um zum Beispiel bei jüngeren Patienten die Strahlendosis zu reduzieren.

Bei der CT Untersuchung sind einige Risiken und Kontraindikationen zu beachten. Allergische Reaktionen auf das iodhaltige KM sind gefährliche Komplikationen der KM-CT und müssen unbedingt anamnestisch abgeklärt werden. Der anaphylaktische Schock, als schwerste Kontrastmittelreaktion, kann tödlich verlaufen und ist bei positiver Anamnese eine Kontraindikation weiterer KM Gaben. Leichtere allergische Reaktionen können durch eine adäquate Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden vermieden werden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate - GFR < 60 ml/min) sollte die Indikation von KM streng geprüft werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) sollte man KM nur noch bei einer potenziell lebensbedrohlichen Fragestellung einsetzen. Eine Hyperthyreose stellt mit der Gefahr der KM-induzierten thyreotoxischen Krise immer ein ernsthaftes Problem dar und muss endokrinologisch bzw. laborchemisch abgeklärt werden. Die Verabreichung von Natrium-Perchlorat ermöglicht bei einer latenten Hyperthyreose die Untersuchung, jedoch sollten trotzdem die Indikation und mögliche Folgen

abgeklärt werden. Die Strahlenbelastung der CT ist eine relative Kontraindikation für die Untersuchung von Kindern, jungen Erwachsenen und Schwangeren.

### 3.3 Magnetresonanztomographie

Die Darstellung von Nierenläsionen durch eine Magnetresonanztomographie wird aus Strahlenschutzgründen bei Kindern und Schwangeren oder bei bekannter Allergie auf iodhaltiges KM durchgeführt. Ergänzend sollte eine MRT bei unklaren sonographischen bzw. unklaren CT Befunden bzw. präoperativ zur exakten Erfassung der Tumorgröße vor einer partiellen Nephrektomie erfolgen. Die klassischen Kontraindikationen (absolut und relativ) für eine MRT Untersuchung – nicht MRT-taugliche ferromagnetische Implantate, allergische Reaktion auf gadoliniumhaltiges KM, eingeschränkte Nierenfunktion, Klaustrophobie und Schwangerschaft müssen überprüft werden.

## 4 Bosniak – Klassifikation

Die 1986 eingeführte Bosniak-Klassifikation unterteilt zystische Nierenraumforderungen anhand bildmorphologischer Kriterien in fünf Kategorien. Diese Einstufung ermöglicht eine Aussage über das Malignitätsrisiko der Läsion und die daraus folgende klinische Konsequenz. Ursprünglich hatte sich die Einteilung mit vier Kategorien für die CT-Bildgebung etabliert, welche im Jahr 2005 um die fünfte Kategorie 2F ergänzt wurde, bei welcher nicht sicher in maligne oder benigne kategorisiert werden kann und eine Verlaufskontrolle benötigt (F = „*follow-up*“) wird.

Kategorie 1 – Unkomplizierte bzw. einfache Nierenzysten die immer gutartig sind. Sie haben eine runde oder ovale Konfiguration, sind glatt berandet und weisen keine Septen oder Kalk auf. Es kann keine Kontrastmittelaufnahme beobachtet werden.

Kategorie 2 – Bei diesen Zysten können vereinzelte dünne Septen oder lineare Verkalkungen auftreten. Weiterhin sind sie scharf berandet und haben eine Größe unter drei Zentimeter. Sie haben keine soliden Anteile und eine Kontrastmittelaufnahme kann nicht nachgewiesen

werden. Die Zysten sind ausschließlich benigne. Sie können in der CT hyperdens bzw. in der Sonographie, durch blutigen oder proteinhaltigen Inhalt, echoarm imponieren.

Kategorie 2F – Bildmorphologisch nicht eindeutig der Kategorie zwei oder drei zuzuordnen, weshalb sie im Verlauf, in der Regel nach sechs bis zwölf Monaten, kontrolliert und ggf. mit einer weiterführenden Bildgebung korreliert werden müssen. Diese Läsionen haben mit ca. 5 % ein niedriges Malignitätsrisiko.

Kategorie 3 – Unklare Nierenzysten, die sich durch irreguläre, verbreiterte Ränder und Septen mit Kontrastmittelaufnahme charakterisieren. Sie können ein diffuses Verkalkungsmuster aufweisen. Diese Kategorie hat ein hohes Malignitätsrisiko und bedarf einer histologischen Abklärung, mittels Biopsie oder chirurgischer Intervention.

Kategorie 4 – Zystische Läsionen mit irregulärer, verbreiteter Zystenwand und Septen, welche zusätzlich solide Anteile aufweisen können, und eine vermehrte Kontrastmittelverstärkung zeigen. Diese Raumforderungen werden als bösartig eingestuft und haben eine chirurgische Intervention zur Folge. (33, 34)

Die bessere Weichgewebisdifferenzierung im MRT kann zu einer höheren Bosniak Klassifikation als eine vergleichende CT-Bildgebung führen, da sich verdickte Septen oder Zystenränder, sowie deren Kontrastmittelaufnahme besser abgrenzen lassen. (33) In der CEUS Diagnostik werden zystische Läsionen tendenziell auch eine Kategorie höher eingestuft als in der CT Diagnostik. (35) Die prospektive Studie von *Graumann et al.* zeigte ebenfalls die Relevanz einer Erweiterung der Bosniak Klassifikation für CEUS und MRT Untersuchungen. In dieser Arbeit wurden bei 46 Patienten zystische Nierenläsionen mittels CT, MRT und CEUS nach der Bosniak Klassifikation eingeteilt. Bei 21 % der CEUS - und 22 % der MRT - Untersuchungen variierte die Einteilung von derjenigen der CT Untersuchung in eine höher bzw. niedrigere Kategorie. (36)

Im Jahr 2019 wurde von *Silvermann et al.* ein offizieller Verbesserungsvorschlag, der bis dato gültigen Bosniak Klassifikation aus dem Jahr 2005 publiziert, bei welchem die MRT Diagnostik in der Einteilung berücksichtigt wird und unklare Definitionen einheitlich festgelegt werden. Die Breite der Zystenwand und der Septen wurde klar definiert mit - dünn „*thin*“ ( $\leq 2$  mm), -gering verbreitert „*minimally thickened*“ (= 3 mm) und – verdickt „*thick*“ ( $\geq 4$  mm). Die Anzahl der Septen wird in - wenige „*few*“ (1 - 3) und – viele „*many*“ ( $\geq 4$ ) eingeteilt. Irregulär verbreiterte Zystenwände oder Septen sind definiert als stumpfe, konvexe Vorwölbung ( $\leq 3$  mm). Noduläre Anteile der Zystenwände oder Septen sind alle stumpfen, konvexen

Vorwölbungen ( $\geq 4$  mm) oder größenunabhängige, spitzwinklige Vorwölbungen. Den einzelnen Kategorien wurden neue MRT bildmorphologisch abgrenzbare Läsionen zugeteilt. Bosniak 2 Läsionen sind in T2-gewichteten Sequenzen homogen hyperintens, vergleichbar zum Liquor bzw. in nicht kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenzen homogen hyperintens mit ungefähr der 2,5 - fachen Signalintensität zu regulärem Nierenparenchym. In der Kategorie 2F sind zystische Raumforderungen inkludiert, welche in fettgesättigten, nicht kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenzen heterogen hyperintens imponieren. (37)

Die Einführung von Ultraschallkontrastmittel ermöglichte die Übernahme der Bosniak-Klassifikation in die CEUS Diagnostik, woraufhin in mehreren Studien modifizierte Formen publiziert wurden. (24, 34) In der aktuellen Experten Stellungnahme der EFSUMB aus dem Jahr 2020 wurden die Verbesserungsvorschläge von *Silvermann et al.* bereits aufgenommen und für eine standardisierte Bosniak Klassifikation in der CEUS Diagnostik adaptiert. (38) Im Vergleich zu der „*contrast enhanced computed tomography*“ (CECT) und kontrastmittelverstärkte MRT kann die CEUS Untersuchung nicht zwischen subjektiv wahrgenommenen und messbaren Kontrastmittelverstärkung unterscheiden. Ein Kernelement der aktuellen Stellungnahme ist deshalb die eindeutige Beurteilung des Untersuchers, ob eine Kontrastmittelverstärkung vorliegt oder nicht. Der in der CEUS Untersuchung etablierte Terminus „*single microbubbles running within tiny vessels*“ beschreibt ein unklares, gering wahrgenommenes „enhancement“, welches noch nicht objektivierbar für eine maligne Kontrastmittelverstärkung ist und demnach nicht gewertet werden soll. In der multiparametrischen Ultraschalluntersuchung wird für die CEUS Bosniak Klassifikation eine Kontrastmittelgabe erst ab eine Klassifikation 2F oder 2 mit echogenen Inhalt benötigt.

<b>CEUS- Bosniak</b>	<b>Morphologie</b>	<b>Septen/Wand</b>	<b>Enhancement</b>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfache, scharf abgrenzbare Zyste</li> <li>• Feine (&lt; 2 mm) Zystenwand</li> <li>• Keine Irregularitäten oder Verkalkungen</li> <li>• Anechogen</li> </ul>	-	-
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkalkungen der Wand//Septen ohne Bildeinschränkung</li> <li>• Keine Irregularitäten</li> <li>• Inhomogener/ Echogener Inhalt (Detritus; Blut)</li> </ul>	Wenige (1 - 3), feine Septen/Wand (< 2 mm)	-
2F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkalkungen der Wand//Septen mit Bildeinschränkung</li> <li>• Inhomogener/ Echogener Inhalt (Detritus; Blut)</li> <li>• Komplette intrarenale Lage</li> </ul>	Multiple (> 4), feine bzw. gering verbreiterte Septen/Wand (2 - 3 mm)	N/A
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastmittelaufnehmende, irregulär-verbreiterte Zystenwand/Septen</li> </ul>	Verbreiterte ( $\geq 4$ mm) bzw. irreguläre (> 3 mm) Septen/Wand	+
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastmittelaufnehmende noduläre Anteile</li> <li>• Stumpfe (<math>\geq 4</math> mm) Vorwölbungen</li> <li>• Größenunabhängige, spitzwinklige Vorwölbungen</li> </ul>	Multiple glatt verbreiterte bzw. irreguläre Septen/Wand	+

Tabelle 2. Modifizierte Bosniak Klassifikation nach (38).

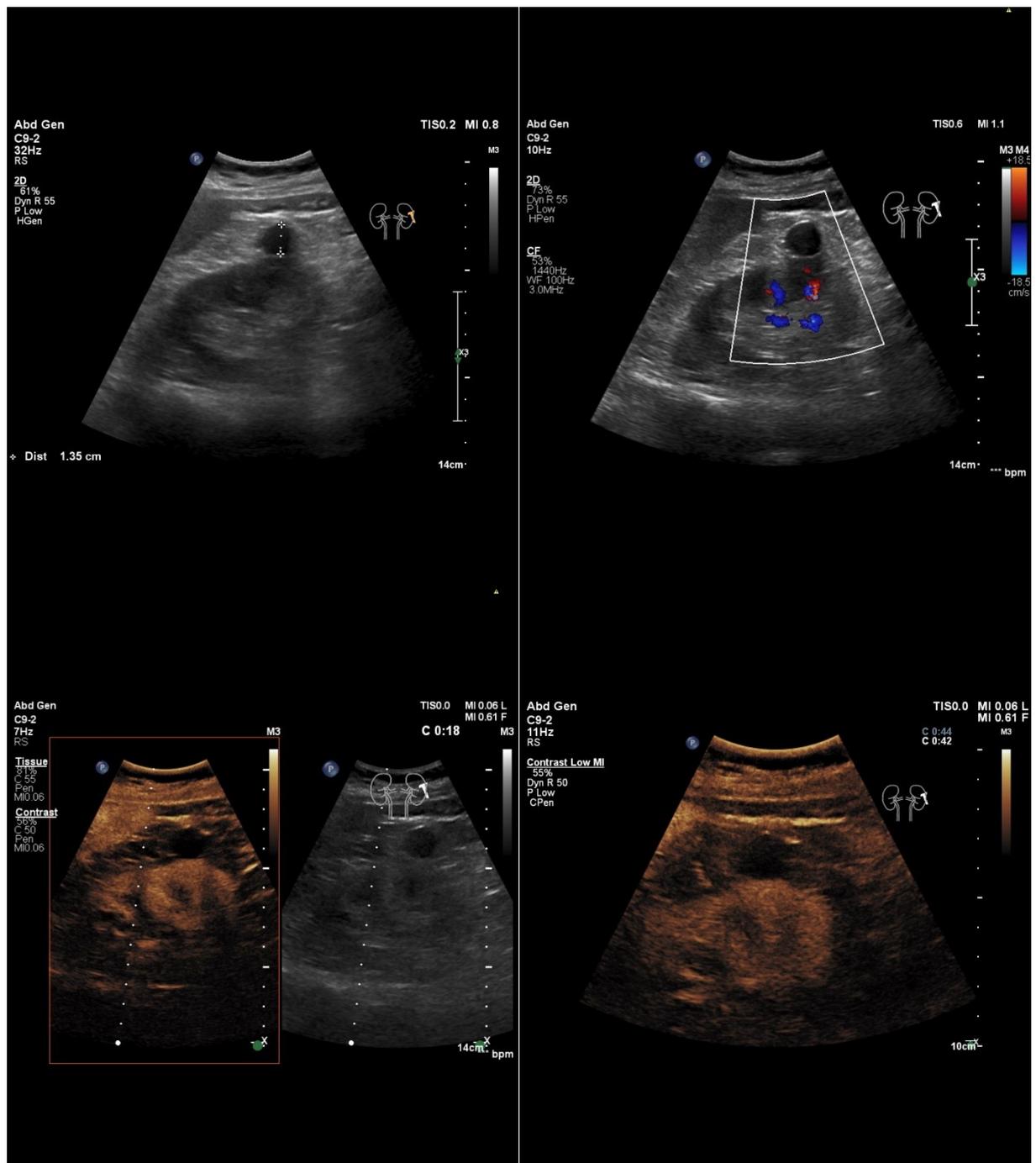


Abbildung 2. Blande, subkapsuläre Nierenzyste ohne Anzeichen einer vermehrten arteriellen Vaskularisation. Bei homogener Kontrastmittelaufnahme des Nierenparenchyms zeigt sich keine KM Anreicherung der Zyste. (Bosniak I)

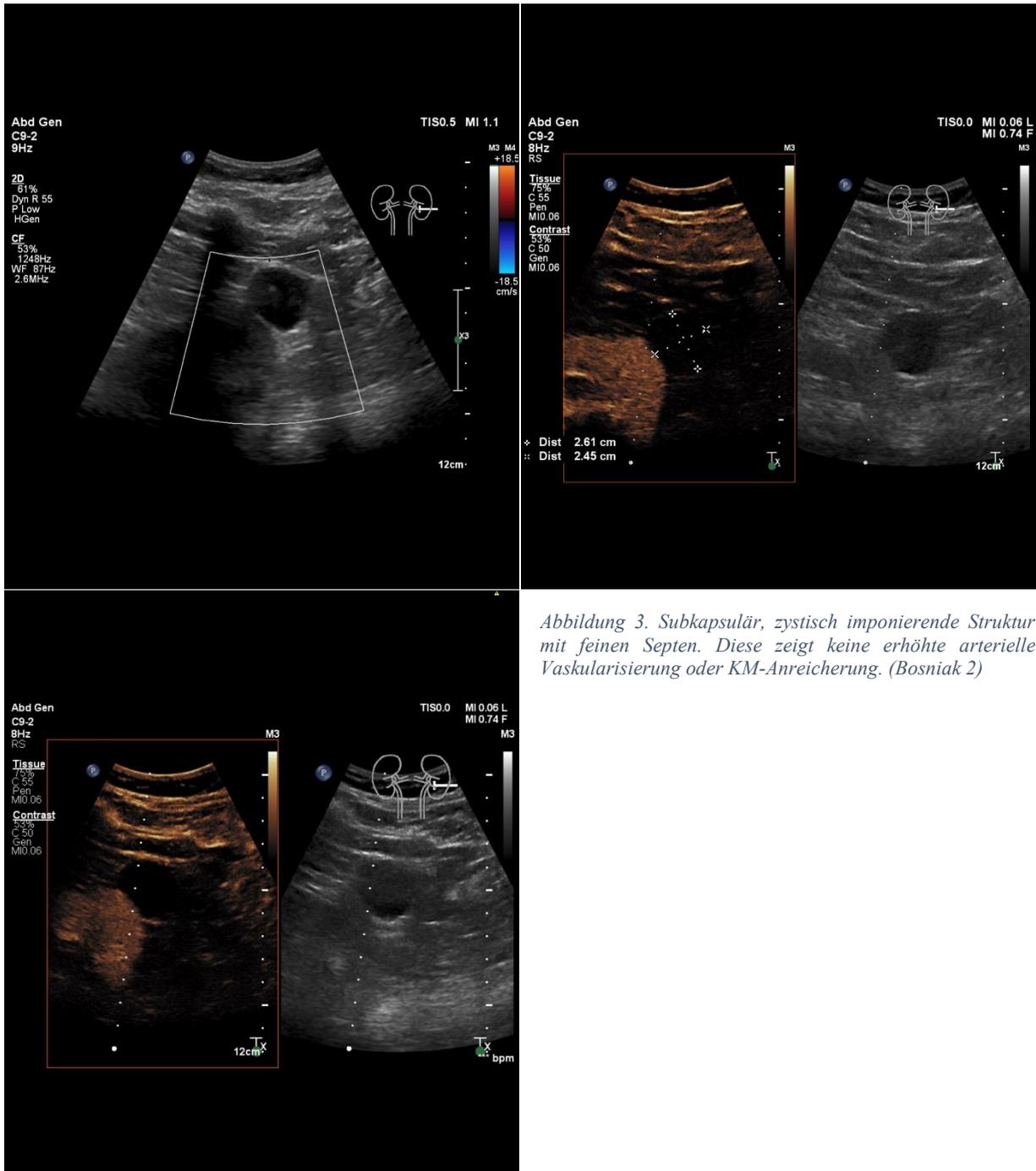


Abbildung 3. Subkapsulär, zystisch imponierende Struktur mit feinen Septen. Diese zeigt keine erhöhte arterielle Vaskularisierung oder KM-Anreicherung. (Bosniak 2)

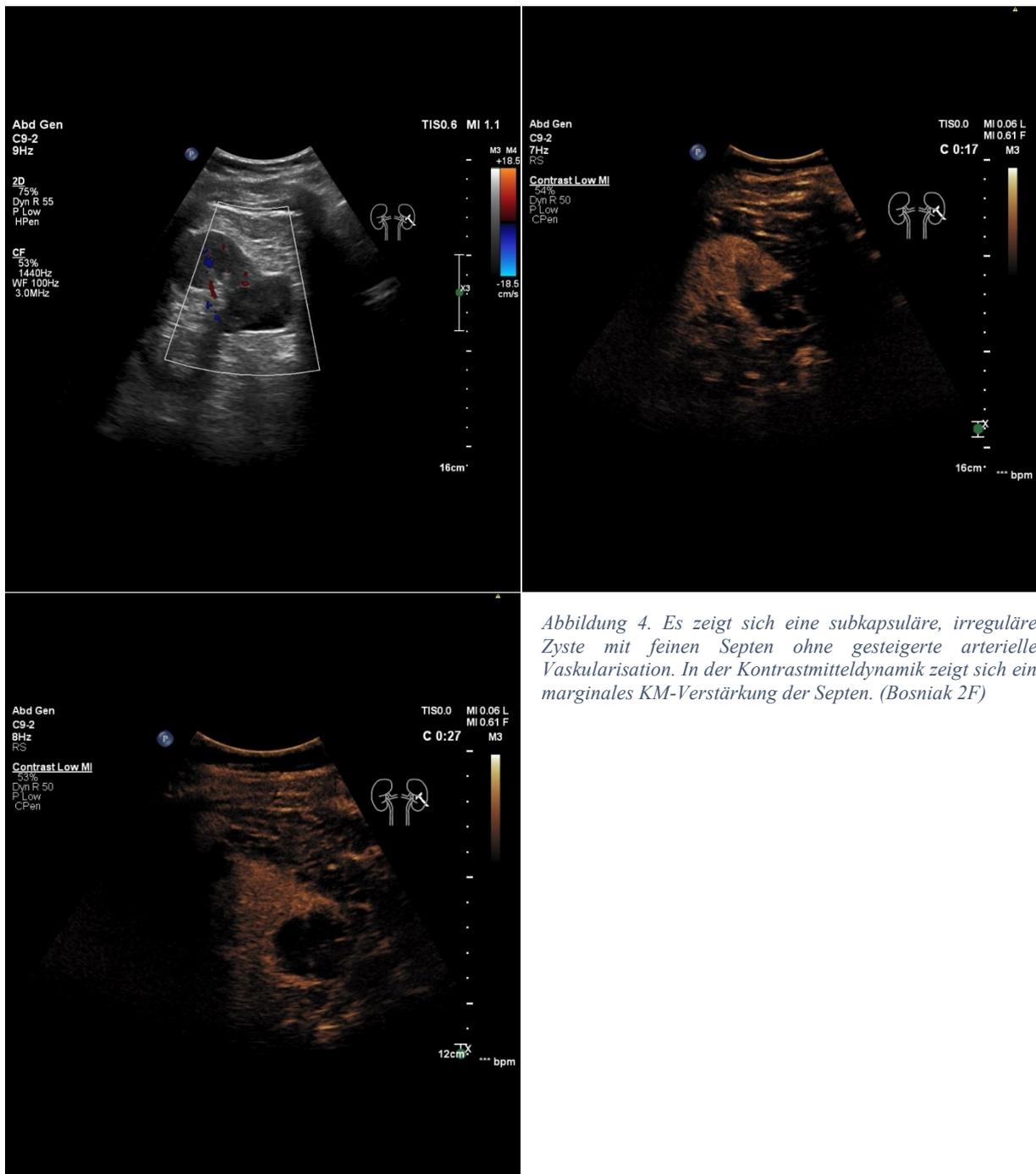


Abbildung 4. Es zeigt sich eine subkapsuläre, irreguläre Zyste mit feinen Septen ohne gesteigerte arterielle Vaskularisation. In der Kontrastmitteldynamik zeigt sich ein marginales KM-Verstärkung der Septen. (Bosniak 2F)

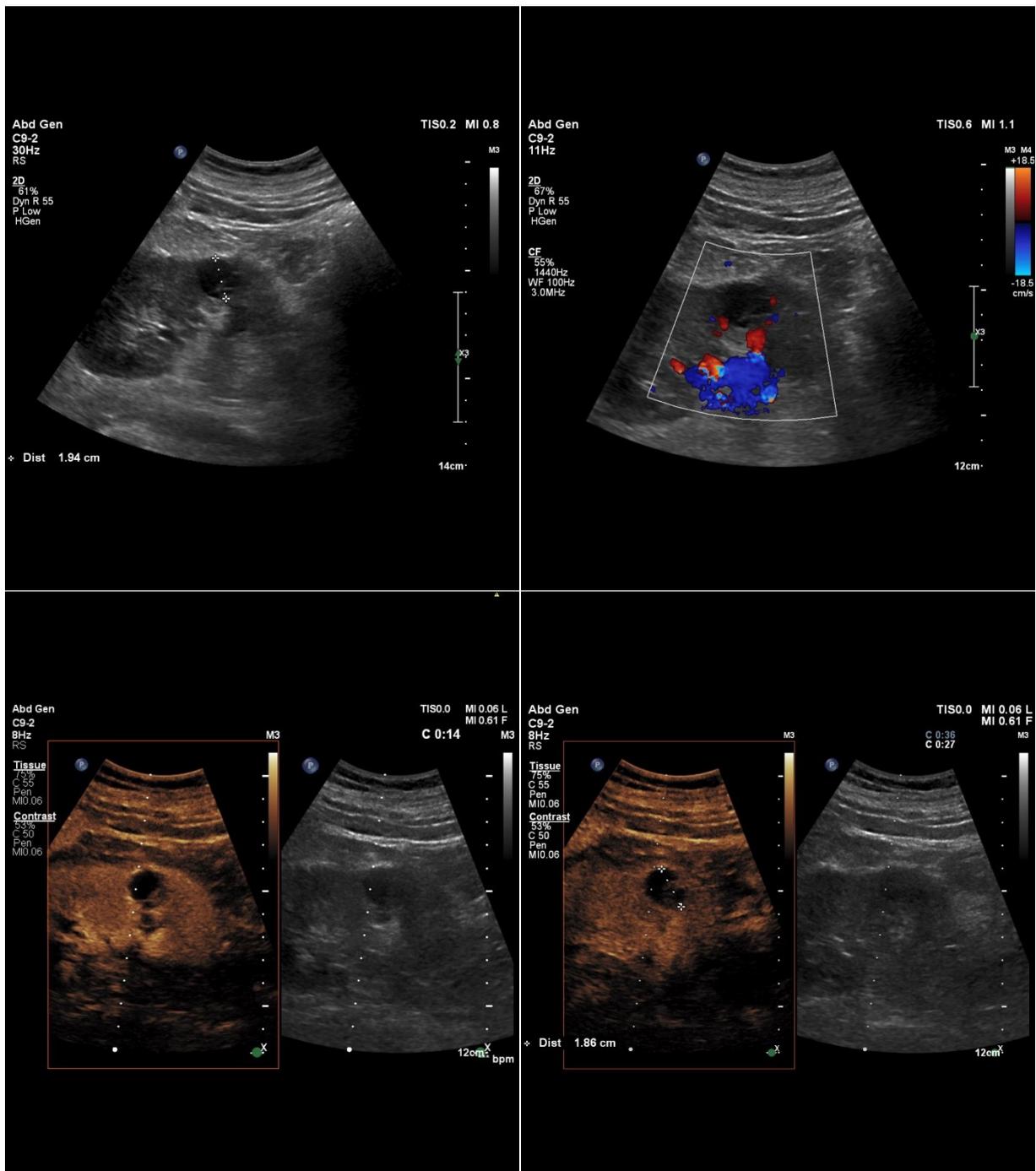


Abbildung 5. Hypoechoogene Nierenläsion ohne Anzeichen einer vermehrten arteriellen Vaskularisierung. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich ein gesteigertes „enhancement“ entlang der Zystenwand. (Bosniak 3)

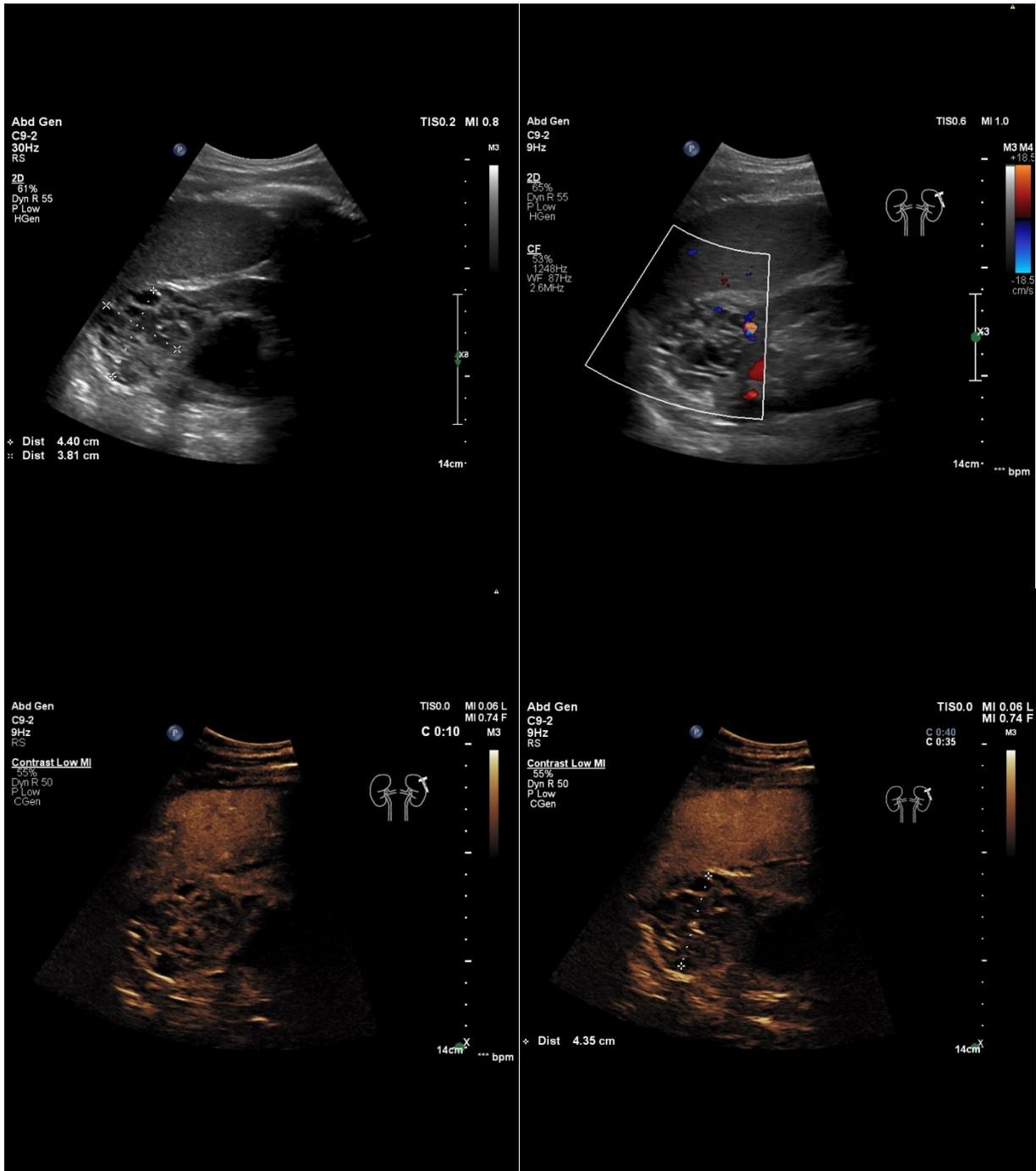


Abbildung 6. Große semizystische Nierenläsion mit multiplen, verdickten Septen und erhöhter arteriellen Vaskularisation. Initial zeigt sich eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme mit anschließendem „wash-out“ in der venösen Spätphase. (Bosniak 4)

## 4.1 Hypothese

Die vorangegangenen Grundlagen verdeutlichen die ausgesprochene Wichtigkeit einer nicht-invasiven Differenzierung unklarer Nierenraumforderungen.

In dieser Arbeit soll an einem großen Patientenkollektiv die Hypothese belegt werden, dass die CEUS Diagnostik eine hohe diagnostische Sicherheit in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Nierenläsionen besitzt und mit anderen bildgebenden Verfahren kongruieren kann. In Zusammenschau mit der aktuellen Literatur werden Limitationen und Problematiken der CEUS Untersuchung betrachtet.

## 5 Methoden

### 5.1 Literaturrecherche

In dieser Arbeit wurden Quellen aus der Online Datenbank PubMed gesichtet und nach Relevanz ausgewählt. Verwendete MeSH Terms und Schlüsselbegriffe sind „*CEUS / contrast-enhances ultrasound / renal cell carcinoma / renal cyst / renal mass / kidney cancer / RCC / Bosniak / accuracy*“. Es gab keine Limitation durch Erscheinungsjahr, Studienart oder Herausgeber, jedoch wurde nur englische und deutsche Literatur ausgewertet.

### 5.2 Population

Die Studienpopulation besteht aus einer monozentrischen Archivabfrage des LMU Klinikums München - Großhadern, aus dem Zeitraum von 01.01.2005 bis 01.01.2020. Alle Patienten, die eine CEUS Untersuchung der Nieren bekamen und in der Fragestellung "Nierenraumforderung; Nierenläsion“ bzw. im Befundtext „Bosniak; Malignom; Nierenzellkarzinom“ vorkam, wurden retrospektiv über eine interne Datenbank der Freitextbefunde erfasst. Die Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München hat die Studie geprüft und die Verwendung der Patientendaten genehmigt.

### 5.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten ab dem 18. Lebensjahr in die Studie eingeschlossen. Die Patienten, die durch die Suchabfrage gefunden wurden, aber in der Durchsicht keinen histopathologischen Befund hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Studie ist geschlechtsneutral und für Frauen und Männer von gleicher Bedeutung.

### 5.4 CEUS Untersuchung

Die Untersuchung wurde mit modernen Ultraschallgeräten (*Sequoia/S2000/S3000*, Siemens Healthineers; *HDI 5000/iU22/EPIQ 7/Affiniti*, Philips Ultrasound; *LOGIQ E9*; GE Healthcare) mit den Schallköpfen C6-1 HD, C5-1, C4-1 und V4-1 durchgeführt. Bei den Ultraschalluntersuchungen wurde nach aktuellen, standardisierten Untersuchungsprotokollen vorgegangen und die Befunde wurden als Einzelbilder und *cine-loops* archiviert.

Alle Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt, der ein Trainingslevel 3 der EFSUMB besitzt.

Bei den Ultraschalluntersuchungen wurde immer ein „*low MI imaging*“ mit einem  $MI < 0,4$  angewendet, um die Parenchymperfusion im idealen Spektrum für *SonoVue*® darzustellen, ohne die Mikrobäschen zu zerstören.

Die Nierenläsionen wurden nach ihrem typischen Kontrastmittelverhalten im Vergleich zum restlichen Nierenparenchym in unterschiedliche Entitäten eingeteilt. Diese qualitativen Bildparameter sind in der klinischen Routine etabliert und finden sich in einschlägigen Literaturquellen. (39)

<b>Läsion</b>	<b>Arteriell KM - Enhancement</b>	<b>Venöses KM - Enhancement</b>	<b>Spätes KM - Enhancement</b>
<i>Klarzelliges NZZ</i>	Hyperechogen	Wash-Out	Wash-Out
<i>Papilläres NZZ</i>	Hypoechogen	Hypoechogen	Hypoechogen
<i>Chromophobes NZZ</i>	Hypoechogen	Hypoechogen	Hypoechogen
<i>Metastase</i>	Hypoechogen	Hypoechogen	Hypoechogen
<i>Onkozytom</i>	Variabel	Variabel	Variabel
<i>Angiomyolipom</i>	Variabel	Variabel	Variabel
<i>Pseudotumor</i>	Isoechogen	Isoechogen	Isoechogen
<i>Pyelonephritis</i>	Hypoechogen	Hypoechogen	Hypoechogen
<i>Nierenabszess</i>	Kein Enhancement	Kein Enhancement	Kein Enhancement

Tabelle 3. Kontrastmittelverhalten von CEUS Untersuchungen unterschiedlicher Nierenläsionen. (39)

In mehreren Arbeiten wurde für das klarzellige Nierenzellkarzinom eine schnelle KM-Anreicherung, mit einem „*hyperenhancement*“ in der arteriellen Phase und anschließenden „*wash out*“ als pathognomonisch beschrieben. (40, 41) Bei Nierenzellkarzinomen demarkiert sich häufig zusätzlich eine perifokale randständige Kontrastmittelaufnahme, welche als Pseudokapsel beschrieben wird. Ursächlich dafür ist unter anderem die Kompression von gesundem Nierenparenchym durch den Tumor. (41)

*Haendel et al.* haben in ihrer Studie die Differenzierung von Nierenzellkarzinomen mit CEUS als nicht sinnvoll befunden, da sie kein typisches Perfusionsmuster besitzen und bei dem ungleichmäßigen Perfusionsmuster von Onkozytomen bzw. Angiomyolipomen teilweise nicht eindeutig benigne von malignen Befunden differenziert werden können. Im Vergleich zu malignen Lebertumoren, welche sich durch die doppelte arterielle und portalvenöse Gefäßversorgung besser in ihrem Kontrastverhalten differenzieren, zeigt sich bei Nierenzellkarzinomen nur eine irreguläre KM-Anreicherung bedingt durch die Gefäßarchitektur der Nierentumore. (42)

## 5.5 Anwendung

Die CEUS Untersuchungen wurden alle mit dem Kontrastmittel *SonoVue*<sup>®</sup>, der Firma Bracco, Italien durchgeführt. Dafür muss eine Suspension hergestellt werden. Das Kontrastmittelset, für die Herstellung von 5 ml Suspension, besteht aus einer Durchstechflasche mit 25 mg Lyophilisat, einer Fertigspritze mit 5 ml Kochsalzlösung und einem Mini-Spike Transfersystem. Über eine Venenverweilkanüle wird das Kontrastmittel intravenös appliziert und mit einem weiteren Bolus von 10 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung nachgespült. Die vom Hersteller empfohlene Menge der Einzeldosis beträgt 1,0 ml bis 2,4 ml, welche für eine Untersuchungsdauer von ca. 5 Minuten reicht. In gegebenen Fragestellungen kann die Gabe der Einzeldosis wiederholt werden.

In unserem Patientenkollektiv wurde im Durchschnitt 1,6 ml bis 2,4 ml als Einzeldosis appliziert. Bei einigen unklaren Befunden oder speziellen Fragestellungen wurde bis zu 4,8 ml Kontrastmittel in maximal drei Injektionen verabreicht.

Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Untersuchung inklusive ihrer möglichen Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung.

## 5.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *SPSS Statistics 23* (Armonk, U.S.A; IBM). Die Variablen Tumordurchmesser und Alter wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Bei den dichotomen Variablen Geschlecht und den Tumorentitäten wurde eine Häufigkeitsverteilung durchgeführt. Mit einer explorativen Datenanalyse wurde überprüft, ob es eine Korrelation zwischen einem benignen oder malignen Befund und dem Patientenalter oder der Tumorgroße gegeben hat. Die Tumorgroße wurde mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test auf eine Normalverteilung überprüft. Des Weiteren wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test überprüft, ob es eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorgroße und dem CEUS Untersuchungsbefund gab. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 5\%$  festgelegt.

In einer Vierfeldertafel wurden die Sensitivität, die Spezifität, der negative prädiktive Wert und positive prädiktive Wert sowie die Odds Ratio analysiert. Das Konfidenzintervall wurde mit KI = 95 % festgelegt.

## 6 Ergebnisse

Die Archivabfrage ergab 1433 Patienten, welche eine CEUS Untersuchung bezüglich unklarer Nierenraumforderungen bekommen haben. Bei dieser Studienpopulation haben 394 Patienten einen histopathologischen Befund erhalten. Bei elf Untersuchungen konnte die vorbeschriebene unklare Nierenläsion durch die CEUS Untersuchung nicht dargestellt werden. Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre alt, wobei die Altersspanne von 22 bis 87 Jahren lag. Der überwiegende Anteil (70,1 %) der Patienten war männlich und nur der geringere Anteil weiblich (29,9 %). Im Mittel lag nach 70 Tagen ein histopathologischer Befund vor. Bei 368 CEUS Untersuchungen konnte die Größe der Raumforderung bestimmt werden mit einer Spannweite von 0,5 cm – 15,0 cm.

<b>Stammdaten</b>	<b>N / Durchschnitt</b>	<b>Prozent % / Wertebereich</b>
<i>Alter</i>	63 Jahre	22 - 87 Jahre
<b>Geschlecht</b>		
<i>männlich</i> ♂	276	70,1 %
<i>weiblich</i> ♀	118	29,9 %
<b>Maligne Läsionen</b>	300	76,1 %
<i>Klarzelliges NZK</i>	171	57,0 %
<i>Papilläres NZK</i>	96	32,0 %
<i>Chromophobes NZK</i>	14	4,7 %
<i>Gemischtes NZK</i>	5	1,7 %
<i>Malignom</i>	14	4,7 %
<i>Größe</i>	3,2 cm	0,7 – 15,0 cm
<b>Benigne Läsionen</b>	94	23,9 %
<i>Onkozytom</i>	31	33,0 %
<i>Angiomyolipom</i>	13	13,8 %
<i>Glomerulosklerose/ Nephritiden</i>	24	25,6 %
<i>Benigne Tumore</i>	26	27,7 %
<i>Größe</i>	3,0 cm	0,5 – 15,0 cm

Tabelle 4. Demographische Stammdaten der Patienten.

Insgesamt konnten 300 maligne Läsionen identifiziert werden, wovon 171 klarzellige Nierenzellkarzinome, 96 papilläre Nierenzellkarzinome, 14 chromophobe Nierenzellkarzinome und 5 Nierenzellkarzinome mit einem gemischten Subtyp waren. Nur ca. 5 % zeigten eine andere maligne Tumorentität, wie Lymphome, Urothelkarzinome, Sarkome oder Metastasen. In der Größe variierten die malignen Raumforderungen von 0,7 cm – 15,0 cm mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 3,2 cm.

In dieser Studie hatten lediglich 94 Patienten einen gutartigen histopathologischen Befund. Davon waren mit 33 % ein Großteil Onkozytome. Bei 26 Läsionen zeigten sich benigne Nierenraumforderungen ohne Anhalt für Malignität, diese waren unter anderem papilläre Adenome oder einfache Nierenzysten. Nur 13 Raumforderungen stellten sich als Angiomyolipome dar. In 24 histologischen Untersuchungen waren die Veränderungen entzündlich – degenerativer Ursachen zuzuordnen. Darunter fallen zum Beispiel Glomerulonephritiden und Glomerulosklerosen. Die benignen Nierentumore hatten im Durchschnitt eine Größe von 3,0 cm, wobei die Varianz von 0,5 – 15,0 cm reichte.

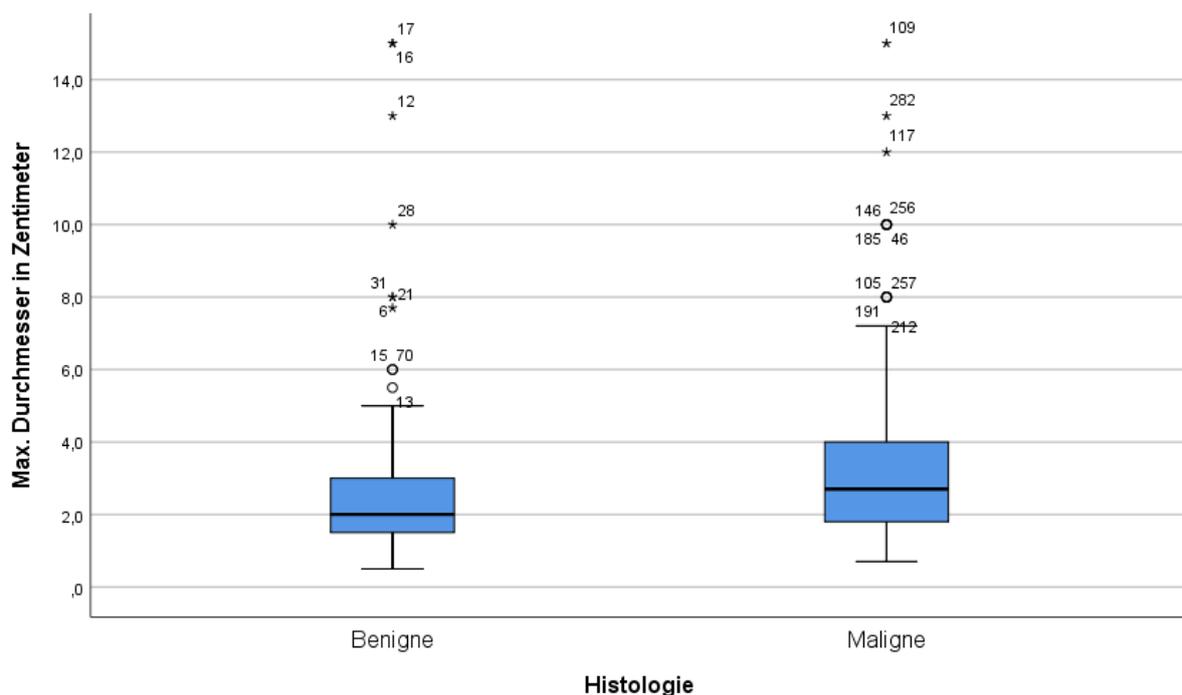


Tabelle 5. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem max. Tumordurchmesser und dem histopathologischen Befund.

In der explorativen Datenanalyse zeigte sich, dass Nierenzellkarzinome einen größeren max. Durchmesser haben ( $\bar{x} = 3,3$  cm; KI – 95 %: 3,0 cm – 3,5 cm; min. 0,8 cm – max. 15,0 cm), als Angiomyolipome ( $\bar{x} = 2,8$  cm; KI – 95 %: 0,5 cm – 5,1 cm; min. 0,5 cm – max. 15,0 cm) und Onkozytome ( $\bar{x} = 2,1$  cm; KI – 95 %: 1,9 cm – 2,5 cm; min. 1,2 cm – max. 5,0 cm). Graphisch veranschaulicht wird das im folgenden Boxplot (vgl. Tabelle 6).

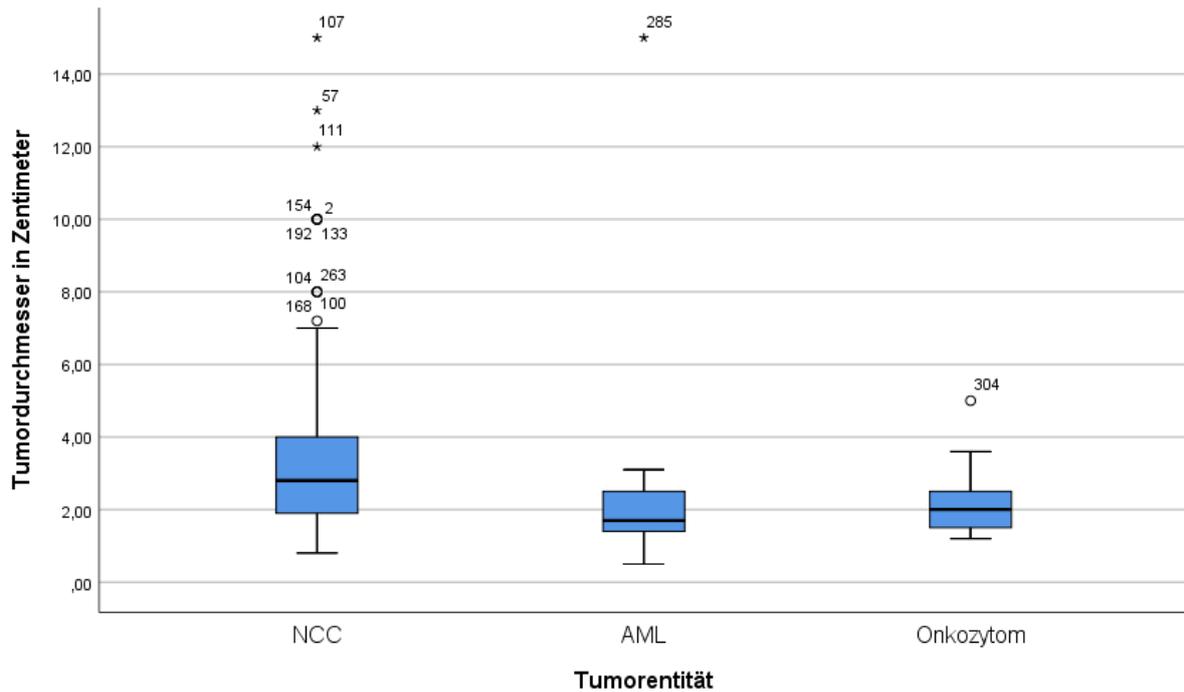


Tabelle 6. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem max. Tumordurchmesser und den drei wichtigsten Tumorentitäten.

Die Patienten mit einem malignen Befund waren im Durchschnitt 63,2 Jahre (KI – 95 %: 61,8 – 64,6 Jahre; min. 22 – max. 87 Jahre), jene mit benignem Befund durchschnittlich 61,6 Jahre alt (KI – 95 %: 58,9 – 64,8 Jahre; min. 22 – max. 84 Jahre) (vgl. Tabelle 7).

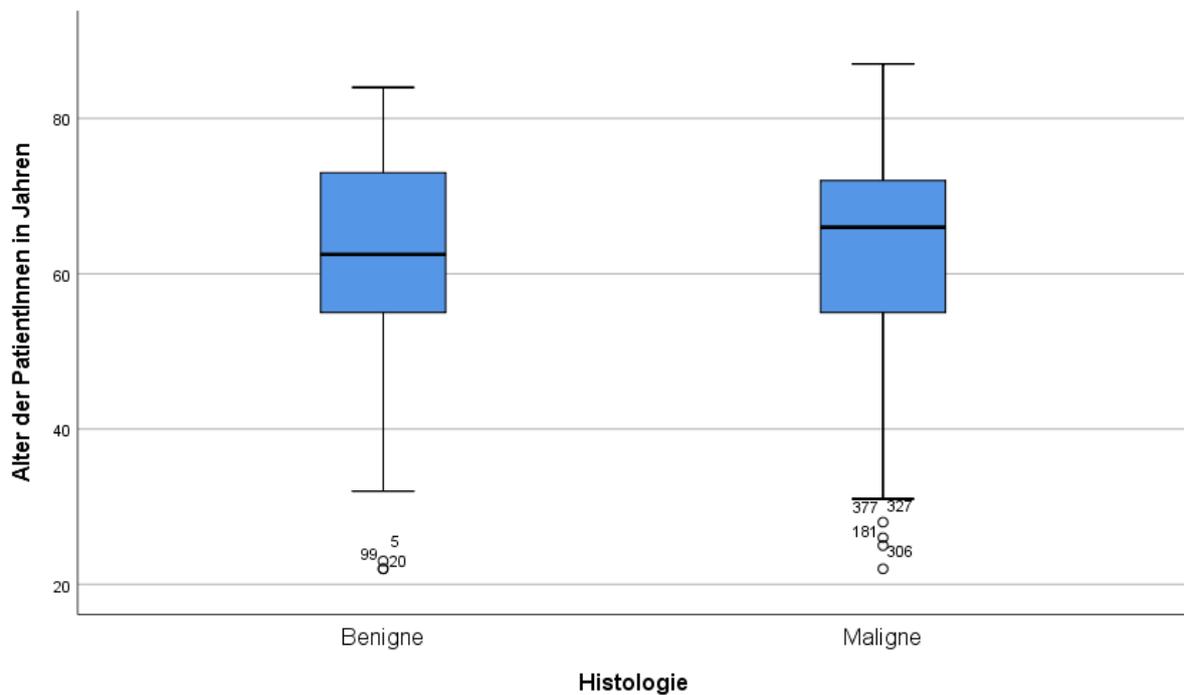


Tabelle 7. Boxplot einer Explorativen Datenanalyse zwischen dem Patientenalter und dem histopathologischen Befund.

Die CEUS Untersuchung zeigte in der Differenzierung von malignen zu benignen Entitäten in Korrelation mit dem histopathologischen Befund eine Sensitivität von 95,3 % (95 % – KI: 93,2 % – 97,4 %), eine Spezifität von 41,5 % (95 % – KI: 36,6 % – 46,4 %), einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 83,9 % und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 73,6 %. Die Odds Ratio betrug 14,5. Demnach zeigte die CEUS Untersuchung im Vergleich zu dem histologischen Referenzstandard bei benignen Veränderungen in 39 von 94 Fällen einen richtig-negativen und in 55 von 94 Fällen einen falsch-positiven Befund. Bei histologisch gesicherten malignen Erkrankungen gab es in 14 von 300 Fällen einen falsch-negativen und in 286 von 300 Fällen einen richtig-positiven CEUS Befund. (vgl. Tabelle 8)

<b>CEUS/ Histologie</b>	<b>Benigne</b>	<b>Maligne</b>	<b>Gesamt</b>	
<i>Benigne</i>	39	14	53	73,6 % NPV
<i>Maligne</i>	55	286	341	83,9 % PPV
<i>Gesamt</i>	94	300	394	
	41,5 % Spezifität	95,3 % Sensitivität		

Tabelle 8. Diagnostische Genauigkeit der CEUS Untersuchung von Nierenraumforderungen in Korrelation zu dem histopathologischen Befund.

In den 55 falsch-positiv diagnostizierten Nierenraumforderungen war das Onkozytom mit 44 % die häufigste vorkommende histologische Entität. Die Onkozytome präsentieren eine heterogene Gruppe mit atypischer Kontrastmitteldynamik ohne spezifisches Muster. Dopplersonographisch konnte im Powermode bei kaum einem Onkozytom Hinweise einer vermehrten Vaskularisierung objektiviert werden. In der arteriellen Kontrastmittelpphase zeigte sich bei allen eine kräftige oder verzögerte Kontrastmittelaufnahme. Die Läsionen hatten in der spätvenösen Phase entweder kein oder ein zunehmendes „wash out“. Histologisch wurden acht Angiomyolipome und vier Leiomyome gesichert, welche ebenfalls ein unregelmäßiges Kontrastmittelverhalten zeigten und dadurch falsch klassifiziert wurden. Die zweitgrößte Gruppe der falsch-positiven Befunde (20 %) entstanden bei entzündlich-degenerativen Veränderungen der Nieren, bei welchen teilweise zusätzlich zystische Veränderungen vorlagen. In der histologischen Aufarbeitung zeigten sich typische Bilder einer Glomerulosklerose und Glomerulonephritiden. Schrumpfnieren oder Transplantatnieren lassen sich in der Ultraschalldiagnostik teilweise schwer beurteilen. In vier Fällen wurden benigne Adenome durch die CEUS Untersuchung als maligne eingestuft. Zwei Abszesse, auf dem Boden einer Pyelonephritis und im Rahmen einer Aspergillose, wurden als potenziell maligne eingestuft. Fehlinterpretierte Raritäten waren ein Glomustumor aus dem juxtaglomerulären Apparat, der in seltenen Fällen auch bösartig entarten kann, und ein Schwannom, welches seinen Ursprung in einer peripheren Nervenscheide hatte.

Bei 44 Patienten mit falsch-positiven Befunden gab es eine zusätzliche CT, Positronenemissionstomographie (PET)-CT oder MRT Bildgebung, wobei sich nur in acht Befunden auf eine benigne Nierenläsion festgelegt wurde bzw. eine maligne Läsion eher ausgeschlossen wurde.

Die Tumorgroße zeigt bei den 55 falsch-positiven Befunden signifikante Unterschiede in Bezug auf die benignen eingestuften CEUS Befunde ( $p = 0,005$ ; Mann-Whitney U-Test) mit einer mittleren Effektstärke ( $r = 0,301$ ) sowie auf die histologisch gesicherten malignen Befunde ( $p < 0,01$ ; Mann-Whitney U-Test) mit einer mittleren Effektstärke ( $r = 0,234$ ). (vgl. Anhang)

Die CEUS Untersuchung ergab bei 14 Patienten einen falsch-negativen Befund. Hierbei konnte bei zehn untersuchten Personen die suspekte Läsion sonographisch nicht dargestellt werden. In drei Fällen wurde die Läsion als benigne 2F Zyste eingestuft und bei einer Patientin ein Angiomyolipom vermutet.

## 7 Diskussion

Die Ergebnisse der Arbeit verdeutlichen, dass die CEUS Untersuchung mit einer Sensitivität von 95,3 % eine hohe diagnostische Sicherheit in der Erkennung von malignen Nierentumoren hat.

Die niedrige Spezifität (41,5 %) dieser Studie, im Vergleich zu Studien mit der gleichen Fragestellung, hat mehrere Ursachen. Der erste Grund ist die geringe Fallzahl von histopathologischen Begutachtungen bei benignen Läsionen. Eine chirurgische Resektion bzw. Feinnadelbiopsie findet erst ab einer Bosniak 3 Klassifikation statt, weshalb alle potenziellen benignen Zysten nicht histologisch untersucht werden. Angiomyolipome, die einen Großteil der benignen Raumforderungen ausmachen, werden, sobald bildmorphologisch lipide Anteile nachgewiesen werden können, als gesicherte Diagnose beurteilt und erhalten keine histopathologische Aufarbeitung. In einer Studie von *Barr et al.* wurde ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der CEUS in der Abklärung von Nierenraumforderungen analysiert, wobei sich bei 265 gesicherten Läsionen eine kongruente Sensitivität (100 %), jedoch eine deutlich bessere Spezifität (95 %) gezeigt hat. Ursächlich dafür sind mehrere Faktoren. In der Studie haben über ein Drittel (36,5 %) der benignen Läsionen Angiomyolipome ausgemacht, die bildmorphologisch durch eine CT- bzw. MRT-Diagnostik gesichert wurden. Des Weiteren wurden benigne Läsionen zum Beispiel einfache Zysten oder kongenitale morphologische Anomalien, die in der CEUS also solche definiert wurden, ohne histologisches Korrelat inkludiert. (43)

Der überwiegende Anteil an falsch-positiven Befunden dieser Studie waren die in der CEUS Diagnostik schwierig differenzierbaren Onkozytome und Angiomyolipome. Diese Problematik konnte bereits in diversen Studien gezeigt werden. (42, 44-47) Bildmorphologisch haben Angiomyolipome und Onkozytome keine eindeutigen Charakteristiken und zeigen zudem in ihrer variablen Kontrastmittelaufnahme viele Überschneidungen zu malignen Nierenläsionen. Besondere Schwierigkeiten machen Angiomyolipome mit einem geringen Fettanteil oder vermehrten Blutgefäßen. Generell zeigen AML ein prolongiertes, homogenes Kontrastmittelverhalten im Vergleich zu dem heterogenen Verhalten von Nierenzellkarzinomen, mit einem rapiden „wash-out“ und einer randständigen Anreicherung. (48) Atypische Angiomyolipome zeigen vermehrt ein diffuses, teilweise schnelles, punktförmiges Kontrastmittelverstärkung. (49)

Die häufig beschriebene zentrale Narbe in Onkozytomen ist kein eindeutiges Merkmal. Mehrere Studien haben bereits beschrieben, dass eine verlässliche Differenzierung auf Grund des Kontrastmittelverhaltens oder einer zentralen Narbe im CEUS, als auch in der CT, nicht möglich ist. (18, 50, 51) Eine zentrale Narbe in Onkozytomen zeigt sich zudem nur in ca. 25 %. (52) In der Literatur konnten bisher auch für die Differenzierung von Onkozytomen in der MRT keine eindeutigen bildmorphologischen Kriterien gefunden werden. (39) Diese Problematik erklärt unter anderem den in unserer Studienpopulation hohen Anteil an falsch-positiv Befunden.

Kleine Nierenzellkarzinome (< 3 cm) haben häufig ein homogeneres Perfusionsmuster ohne die pathognomonische Pseudokapsel (41, 53). *Oh et al.* beurteilten die Differenzierung kleiner Nierenraumforderungen durch die CEUS Kriterien dennoch als diagnostisch möglich. (49) In unserer Studienpopulation konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und einem korrekten Befund ermittelt werden. Die falsch-positiven Befunde präsentierten zudem ein überwiegend heterogenes Perfusionsmuster. *Graumann et al.* beschreiben die hohe Vaskularisierung der Nieren ursächlich für die schwierige Differenzierung kleiner parenchymaler Läsionen, da diese bei der Kontrastmittelapplikation maskiert werden. (36) Kleinere Nierenraumforderungen stellen folglich weiterhin eine Herausforderung in der Charakterisierung dar.

Bei 80,0 % der falsch-positiven Befunden, wo eine CT bzw. MRT zur Korrelation vorlag, wurde die Nierenraumforderung ebenfalls als suspekt oder falsch-positiv befunden. Diese Tatsache verdeutlicht, dass es intermodale Schwierigkeiten in der bildmorphologischen Diagnostik gibt. In einem direkten Vergleich der unterschiedlichen Modalitäten konnte bei der Beurteilung von 47 komplexen Nierenläsionen, durch drei Untersucher eine Interrater-Reliabilität zwischen CT und MRT von 78 % (Kappa-Koeffizient nach Cohen ( $k$ ) = 0,91) und zwischen CT und CEUS von 79 % ( $k$  = 0,86) erreicht werden. (36)

Bei einer Studie von *Chang et al.* mit einer kleinen Studienpopulation von 44 Patienten zeigten sich eine nahezu übereinstimmende Sensitivität (96 %) und Spezifität (50 %) in der Diagnostik von Nierenläsionen durch CEUS zu unserer Patientenkohorte. Das Interessante an der Studie war die Analyse der Subgruppe mit chronischen Nierenerkrankungen, bei welcher die Sensitivität niedriger war, jedoch die Spezifität zunahm. Die Autoren postulierten, dass die Nierenläsionen sich hier besser abgrenzen ließen, da die parenchymatöse Kontrastmittelaufnahme bei terminaler Niereninsuffizienz reduziert sei. (54) Die reduzierte Kontrastmittelaufnahme mit einem schnelleren Auswaschen bei chronischen

Nierenerkrankungen wurde bereits früher beschrieben. (55) Eine weitere prospektive Studie mit 68 Probanden zeigte ebenfalls nahezu übereinstimmende Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit der CEUS Untersuchung (Sensitivität 98,0 %; Spezifität 57,9 %) mit zusätzlich dem direkten Vergleich einer CECT (Sensitivität 98,0 %; Spezifität 52,6 %). (47) In einer Metaanalyse von *Zhang et al.* wurde die diagnostische Genauigkeit von CEUS und CECT in 22 Studien bei der Einschätzung von über 2260 Nierenläsionen untersucht. Dabei fanden sie mit 96 % eine ähnliche Sensitivität, wohingegen sie mit einer Spezifität von 82 % deutlich bessere Werte, als in unserer Population analysierten. (56) *Chen et al.* zeigten bei 71 komplexen Nierenläsionen eine höhere Spezifität der MRT (78,9 %) im Vergleich zu einer CEUS Untersuchung (71,4 %). (57) In einer Metaanalyse mit 1142 zystischen Nierenläsionen wurde die höhere Spezifität der MRT Untersuchung im Vergleich zu der CEUS Untersuchung bestätigt (91 %; 84 %), jedoch eine höhere Sensitivität der CEUS gezeigt (95 %; 92 %). (58)

Vorteile des kontrastmittelverstärkten Ultraschalles im Vergleich zum herkömmlichen CECT bestehen in einer höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung, wodurch Weichteilstrukturen wie Septen und Zystenwände besser abgrenzbar und deren Kontrastmittelverhalten kontinuierlich beobachtet werden kann. (54, 59) Intrinsische Probleme der Schnittbildgebung, wie zum Beispiel der Partialvolumeneffekt bei einer zu breiten Schichtdicke im CT bzw. Suszeptibilitätsartefakte oder Flussphänomene in der MRT, können durch eine Adaption in der Echtzeitdarstellung im Ultraschall vermieden werden. Das unterschiedliche Verhalten von Ultraschallkontrastmittel bringt im Vergleich zu iodhaltigen bzw. gadoliniumhaltigen Kontrastmittel den Vorteil eines rein intravaskulären Zustandes, ohne in das Interstitium überzutreten bzw. durch renale Exkretion die Läsion zu maskieren. (60)

Verkalkungen von Nierenläsion stellen auf Grund akustischer Schallauslöschungen einen erheblichen Nachteil in der Ultraschalldiagnostik dar, so dass nicht adäquat beurteilbare Läsionen als CEUS Bosniak Kategorie 2F eingestuft werden, obwohl Kalzifikationen keinen Malignitätscharakter besitzen. (61) Klassische Probleme der Ultraschalldiagnostik wie adipöser Patientenhabitus, Lagerungsschwierigkeiten oder Darmgasüberlagerungen sind ebenso limitierend für eine suffiziente Bosniak Klassifikation. (57) Die Qualität der CEUS Diagnostik ist untersucherabhängig und wird durch die Erfahrung des Ultraschalluntersuchers beeinflusst. (62, 63)

In der überarbeiteten Bosniak Klassifikation von 2019 wurden die Vorteile der MRT -höherer Weichteilkontrast zur besseren Beurteilung der Zystenwand und Septen, und höhere Sensitivität zur Beurteilung eines Kontrastmittelverstärkung, aufgegriffen. Diese definierten Kriterien

werden die diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung von malignen und benignen Läsionen in der Zukunft weiter verbessern. (37) In einer aktuellen Studie erzielte die CEUS Untersuchung mit der überarbeiteten Bosniak-Klassifikation aus dem Jahr 2019, im Vergleich zu der vorherigen Version, eine höhere Interrater-Reliabilität sowie eine niedrigere Einstufung von benignen Nierenläsionen. (64) *Elbanna et al.* haben bei der Beurteilung von 38 zystischen Nierenläsionen nach der aktuellen Bosniak-Klassifikation, durch drei Radiologen mit über 15 Jahren CEUS Erfahrung, eine exzellente Interrater-Reliabilität ( $k = 0,92$ ) erzielt. Im Gegensatz dazu war die Interrater-Reliabilität für die CT/MRT Untersuchung ( $k = 0,68$ ) deutlich niedriger. (65)

Die Einführung des neuen Radiopharmakons „*Fibroblast activation protein inhibitor*“ – FAPI in der PET-CT Diagnostik zeigt in den ersten klinischen Versuchen eine hohe Affinität bei metastasierten chromophoben Nierenzellkarzinomen (66), so dass voraussichtlich in den nächsten Jahren die Hybridbildgebung mit PET-CT bzw. PET-MRT einen höheren Stellenwert in der Diagnostik von Nierenzellkarzinomen einnehmen wird.

## 7.1 Limitationen & Fehlerquellen

Diese Studie wird durch das retrospektive, monozentrische Studiendesign limitiert. Kritisch zu betrachten ist auch die unverhältnismäßig verteilten Studienpopulation.

Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine bereits sehr selektionierte Subpopulation, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die bei einer suspekten Nierenläsion eine CEUS Untersuchung zur weiteren Abklärung bekommen hatten. Dies erklärt den geringen Anteil von benignen Läsionen als typischen Selektions-Bias. In dem langen Studienzeitraum über 15 Jahre wurden unterschiedliche Ultraschallgeräte verwendet, wodurch ein Bias durch den technischen Fortschritt nicht auszuschließen ist. Der Aspekt, dass alle Untersuchungen von einem einzelnen sehr erfahrenen Untersucher durchgeführt worden sind, stellt einen potenziellen Beobachter-Bias dar, der sich positiv als auch negativ auf die Genauigkeit ausüben kann. Eine Interrater-Reliabilität konnte deshalb nicht ermittelt werden.

## 8 Schlussfolgerung

Die CEUS Untersuchung hat mit einer Sensitivität von 95,3 % eine hohe diagnostische Sicherheit in der Erkennung von malignen Nierentumoren und eignet sich daher gut als Screening Methode. Dadurch kann die CEUS Untersuchung einen wesentlichen Beitrag in der Reduktion von nicht notwendigen invasiven Biopsien oder chirurgischen Resektionen leisten und somit persönliche, gesundheitliche und sozioökonomische Folgen minimieren. Bei Kontraindikationen gegen eine KM-CT bzw. KM-MRT stellt der kontrastmittelverstärkte Ultraschall in der klinischen Routine die bildgebende Diagnostik der Wahl dar. Insbesondere bei Bosniak 2F Läsionen sollte für die „*follow-up*“ Untersuchung aus Gründen des Strahlenschutzes, sowie finanziellen Aspekten eine CEUS Untersuchung durchgeführt werden. In dieser Arbeit konnte, die in der Literatur vorbeschriebene hohe diagnostische Aussagekraft der CEUS nicht klar repliziert werden, was auf die bereits beschriebenen Einflussfaktoren zurückzuführen ist. Den Anspruch der CEUS Untersuchung als additive Bildgebung in der nicht-invasiven Differenzierung unklarer Nierenraumforderungen kann dennoch erhoben werden. Im Ausblick sollte der CEUS in einer offiziellen Bosniak Klassifikation, äquivalent zu der Bosniak – MRT Ergänzung, mit seinen untersuchungsspezifischen Kriterien komplementiert werden. Zusammenfassend hat der kontrastmittelverstärkte Ultraschall eine hohe klinische Wertigkeit in der Differenzierung zwischen malignen und benignen zystischen Nierenraumforderungen und sollte in Zukunft vermehrt auch außerhalb von großen Ultraschallzentren mit einer einheitlichen Klassifikation durch ausgebildete Anwender Einklang finden.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. Report No.: 978-3-89606-298-7.
2. Clevert DA, Sterzik A, Braunagel M, Notohamiprodjo M, Graser A. [Modern imaging of kidney tumors]. *Urologe A*. 2013;52(4):515-26.
3. Rubenthaler J, Negrao de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Clevert DA. Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS); a 10-year retrospective European single-centre analysis. *Eur Radiol*. 2018;28(11):4542-9.
4. Gerst S, Hann LE, Li D, Gonen M, Tickoo S, Sohn MJ, et al. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):897-906.
5. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44.
6. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology*. 2007;243(1):158-65.
7. AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms Langversion 1.2 – April 2017AWMF-Registernummer: 043/017-O [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf) (last accessed on 11 april 2020).
8. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band: De Gruyter; 2012.
9. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe ; 118 Tabellen: Thieme; 2009.
10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours: Wiley; 2017.
11. Herold G. Innere Medizin 2019: De Gruyter; 2019.
12. Decker H, ., .): p. 355. Von Hippel-Lindau-Syndrom. *medgen*. 2006;18 (4):355-61.
13. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Lehrbuch Pathologie: Elsevier Health Sciences; 2019.
14. Hartman DS, Davis CJ, Jr., Johns T, Goldman SM. Cystic renal cell carcinoma. *Urology*. 1986;28(2):145-53.
15. Ozveren B, Onganer E, Turkeri LN. Simple Renal Cysts: Prevalence, Associated Risk Factors and Follow-Up in a Health Screening Cohort. *Urology journal*. 2016;13(1):2569-75.
16. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clinical radiology*. 2003;58(8):626-9.
17. Park H, Kim CS. Natural 10-year history of simple renal cysts. *Korean journal of urology*. 2015;56(5):351-6.
18. Wu Y, Du L, Li F, Zhang H, Cai Y, Jia X. Renal oncocytoma: contrast-enhanced sonographic features. *J Ultrasound Med*. 2013;32(3):441-8.
19. Chang EH. An Introduction to Contrast-Enhanced Ultrasound for Nephrologists. *Nephron*. 2018;138(3):176-85.
20. Dalla Palma L, Bertolotto M. Introduction to ultrasound contrast agents: physics overview. *Eur Radiol*. 1999;9 Suppl 3:S338-42.

21. Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):89-95.
22. Lu Q, Huang BJ, Xue LY, Fan PL, Wang WP. Differentiation of Renal Tumor Histotypes: Usefulness of Quantitative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):W335-42.
23. Sun D, Wei C, Li Y, Lu Q, Zhang W, Hu B. Contrast-Enhanced Ultrasonography with Quantitative Analysis allows Differentiation of Renal Tumor Histotypes. *Scientific reports.* 2016;6:35081.
24. Rubenthaler J, Reimann R, Hristova P, Staehler M, Reiser M, Clevert DA. Parametric imaging of clear cell and papillary renal cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;63(2):89-97.
25. Reimann R, Rübenthaler J, Hristova P, Staehler M, Reiser M, Clevert DA. Characterization of histological subtypes of clear cell renal cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;63(1):77-87.
26. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17745-e.
27. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in M, Biology Study Group on Ultrasound Contrast A. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369-75.
28. ter Haar G. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Medical & biological engineering & computing.* 2009;47(8):893-900.
29. Bertolotto M, Bucci S, Valentino M, Currò F, Sachs C, Cova MA. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses. *Eur J Radiol.* 2018;105:41-8.
30. Rübenthaler J, Wilson S, Clevert DA. Multislice computed tomography/contrast-enhanced ultrasound image fusion as a tool for evaluating unclear renal cysts. *Ultrasonography (Seoul, Korea).* 2019;38(2):181-7.
31. Mu J, Mao Y, Li F, Xin X, Zhang S. Superb microvascular imaging is a rational choice for accurate Bosniak classification of renal cystic masses. *Br J Radiol.* 2019;92(1099):20181038.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.htm>.
33. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology.* 2004;231(2):365-71.
34. Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, Jung EM, Stock K, Reiser M, et al. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):171-8.
35. Stock KF, Kubler H, Holzapfel K. [Cystic renal masses as an incidental finding - ultrasound-based diagnostic algorithm and therapeutic consequences]. *MMW Fortschritte der Medizin.* 2017;159(6):60-5.
36. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJ. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2016;57(11):1409-17.
37. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology.* 2019;292(2):475-88.

38. Cantisani V, Bertolotto M, Clevert D-A, Correias J-M, Drudi FM, Fischer T, et al. EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization – Position Statement. *Ultraschall Med.* 2021;42(02):154-66.
39. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(4):880-98.
40. Houtzager S, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Laguna MP. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound. *Current urology reports.* 2013;14(2):116-23.
41. Jiang J, Chen Y, Zhou Y, Zhang H. Clear cell renal cell carcinoma: contrast-enhanced ultrasound features relation to tumor size. *Eur J Radiol.* 2010;73(1):162-7.
42. Haendl T, Strobel D, Legal W, Frieser M, Hahn EG, Bernatik T. [Renal cell cancer does not show a typical perfusion pattern in contrast-enhanced ultrasound]. *Ultraschall Med.* 2009;30(1):58-63.
43. Barr RG, Peterson C, Hindi A. Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study. *Radiology.* 2014;271(1):133-42.
44. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med.* 2008;27(6):875-85.
45. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M, Shingaki N, Enomoto S, Shiraki T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med.* 2005;24(12):1635-40.
46. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClellan BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology.* 1996;198(3):789-93.
47. Klezl P, Kaspar M, Klecka J, Richterova R, Stanc O, Burgetova A, et al. [The role of contrast-enhanced pulse inversion harmonic imaging (CEUS) and contrast-enhanced computed tomography (CECT) in the preoperative diagnosis of renal lesions]. *Urologe A.* 2018;57(2):181-90.
48. Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Lu MD. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2010;29(5):709-17.
49. Oh TH, Lee YH, Seo IY. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound for small renal masses. *Korean journal of urology.* 2014;55(9):587-92.
50. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clinical radiology.* 2009;64(5):517-22.
51. Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis CJ, Jr. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology.* 1993;186(3):693-6.
52. Quinn MJ, Hartman DS, Friedman AC, Sherman JL, Lautin EM, Pyatt RS, et al. Renal oncocytoma: new observations. *Radiology.* 1984;153(1):49-53.
53. Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Liang JY, et al. Renal cell carcinoma: real-time contrast-enhanced ultrasound findings. *Abdominal imaging.* 2010;35(6):750-6.
54. Chang EH, Chong WK, Kasoji SK, Fielding JR, Altun E, Mullin LB, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for characterization of kidney lesions in patients with and without chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):266.
55. Tsuruoka K, Yasuda T, Koitabashi K, Yazawa M, Shimazaki M, Sakurada T, et al. Evaluation of renal microcirculation by contrast-enhanced ultrasound with Sonazoid as a contrast agent. *Int Heart J.* 2010;51(3):176-82.
56. Zhang F, Li R, Li G, Jin L, Shi Q, Du L. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Renal Cancer and in Comparison With Contrast-Enhanced Computed Tomography: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2019;38(4):903-14.

57. Chen Y, Wu N, Xue T, Hao Y, Dai J. Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2015;43(4):203-9.
58. Zhou L, Tang L, Yang T, Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2018;59(10):1254-63.
59. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1239-49.
60. Lindner JR. Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(6):527-32.
61. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology*. 2003;226(1):47-52.
62. Jacobsen N, Nolsøe CP, Konge L, Graumann O, Dietrich CF, Sidhu PS, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound: Development of Syllabus for Core Theoretical and Practical Competencies. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(9):2287-92.
63. Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Pizzolato R, Cester G, Medeot A, et al. Effect of observer experience in the differentiation between benign and malignant liver tumors after ultrasound contrast agent injection. *J Ultrasound Med*. 2010;29(1):25-36.
64. Lee CH, Liu JJK, Zheng Y, Tan CH. Bosniak classification of cystic renal masses: utility of contrast-enhanced ultrasound using version 2019. *Medical ultrasonography*. 2020;22(3):279-86.
65. Elbanna KY, Jang HJ, Kim TK, Khalili K, Guimarães LS, Atri M. The added value of contrast-enhanced ultrasound in evaluation of indeterminate small solid renal masses and risk stratification of cystic renal lesions. *Eur Radiol*. 2021.
66. Pang Y, Wei J, Shang Q, Zhao L, Chen H. <sup>68</sup>Ga-Fibroblast Activation Protein Inhibitor, a Promising Radiopharmaceutical in PET/CT to Detect the Primary and Metastatic Lesions of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Clinical nuclear medicine*. 2021;46(2):177-9.

# 10 Anhang

## 10.1 Statistische Analyse der Tumorgroße mit der Statistik

### Software SPSS

	CEUS	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Größe	0	,218	40	,000	,815	40	,000
	1	,179	334	,000	,799	334	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

	Histo	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Größe	0	,257	87	,000	,637	87	,000
	1	,172	287	,000	,817	287	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 7. Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov) der Tumorgroße.

	CEUS	N	Mittelwert	Standard	Standardfehler
				abweichung	des Mittelwertes
Größe	Maligne	279	3,2032	2,03970	,12211
	Benigne	55	2,1345	1,03373	,13939

Abbildung 8. Deskriptive Statistik zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-positiven CEUS Befunden.

	Histo	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Statistik für Test <sup>a</sup>	
					Größe	Statistik
Größe	0	55	116,65	6416,00	Mann-Whitney-U	4876,000
	1	279	177,52	49529,00	Wilcoxon-W	6416,000
	Gesamt	334			Z	-4,283
					Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Histo

Abbildung 9. Mann-Whitney U-Test zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-positiven CEUS Befunden.

### Gruppenstatistiken

	CEUS	N	Mittelwert	Standard abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Größe	Benigne	32	4,3969	4,01557	,70986
	Maligne	55	2,1345	1,03373	,13939

Abbildung 10. Deskriptive Statistik zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-negativen CEUS Befunden.

### Ränge

	CEUS	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Größe	0	32	53,94	1726,00
	1	55	38,22	2102,00
	Gesamt	87		

### Statistik für Test<sup>a</sup>

	Größe
Mann-Whitney-U	562,000
Wilcoxon-W	2102,000
Z	-2,810
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005

a. Gruppenvariable: CEUS

Abbildung 11. Mann-Whitney U-Test zur Evaluation einer statistischen Korrelation zwischen falsch-positiven und richtig-negativen CEUS Befunden.

# Affidavit



## Eidesstattliche Versicherung

Müller, Philipp Fabian

Name, Vorname

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

*„Klinische Wertigkeit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls in der Diagnostik von Nierenraumforderungen“*

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

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

München, 12.03.2022

Philipp Müller

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand