

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS) in der Diagnostik von Leber- und
Nierenläsionen**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Thomas Geyer

aus Neuendettelsau

2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Wissenschaftliche Arbeiten zum kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS).....	7
2.1. Onkologische Fusionsbildgebung (CT/MRT und CEUS) in der Klassifikation fokaler Leber- und Nierenläsionen.....	7
2.2. Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS) in der Evaluation solider Nierenläsionen .	10
2.3. CEUS zur Beurteilung komplizierter zystischer Nierenläsionen (Bosniak Typ III).....	13
2.4. Korrelation von CEUS-Untersuchungen unklarer Leberläsionen mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung	15
2.5. Strukturierte Befundung auf Basis der CEUS LI-RADS Klassifikation in der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms (HCC)	17
2.6. Strukturierte Befundung auf Basis der Bosniak-Klassifikation in der Charakterisierung zystischer Nierenläsionen mittels CEUS	19
3. Abkürzungsverzeichnis	21
4. Literaturverzeichnis	222

1. Einleitung

Diese kumulative Habilitationsschrift behandelt die Diagnostik hepatischer sowie renaler Läsionen mittels kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS). Der CEUS erlangte in den vergangenen Jahrzehnten in der klinischen Routine zunehmende Bedeutung in der bildgebenden Diagnostik zahlreicher unterschiedlicher Fragestellungen. Die hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten untersuchen konkrete Fragestellungen hinsichtlich der diagnostischen Abklärung fokaler Läsionen der Leber und der Niere mittels CEUS und unterstreichen den hohen Wert des CEUS in der modernen Bildgebung. Erste Publikationen zur Verwendung von Kontrastmitteln im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen erschienen bereits in den 1970er Jahren. Während Kontrastmittel der ersten Generation, beispielsweise die in den 1990er Jahren zugelassen Präparate Echovist® oder Levovist®, noch luftgefüllte Mikrobläschen verwendeten, verbreitete sich der CEUS in Europa insbesondere ab dem Jahr 2001 mit der Entdeckung des intravaskulären Präparats SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) [13, 52]. Dieses Kontrastmittel besteht aus Mikrobläschen, welche sich aus dem Gas Schwefelhexafluorid und einer Phospholipidhülle zusammensetzen und intravenös appliziert werden. Während die Mikrobläschen groß genug sind, um nicht in den extravaskulären Raum auszutreten, sind sie andererseits klein genug, um die Mikrokapillaren der Lunge zu passieren und um Oszillationen zu erzeugen, welche von geeigneten Ultraschallgeräten zur Visualisierung der Mikroperfusion in Gefäßen und Geweben genutzt werden können. Schwefelhexafluorid wird bereits wenige Minuten nach Injektion wieder abgeatmet, während die Phospholipidhülle in der Leber abgebaut wird [39, 44]. Moderne Ultraschallgeräte in der Kontrastmittelsono graphie verarbeiten die empfangenen Signale mit Hilfe eines niedrigen mechanischen Index, welcher die Destruktion der Mikrobläschen vermindert und dadurch Untersuchungen in Echtzeit ermöglicht [4]. Da im Gegensatz zu in der CT oder MRT verwendeten Kontrastmitteln die Nieren nicht in die Metabolisierung der Mikrobläschen involviert sind, kann SonoVue® auch bei renalen Funktionsstörungen bedenkenlos eingesetzt werden. Auch auf die Schilddrüse haben die Mikrobläschen keinen Einfluss, was das exzellente Sicherheitsprofil des CEUS gegenüber kontrastverstärkten Schnittbilduntersuchungen verdeutlicht [43, 44, 55]. Weitere hervorzuhebende Vorteile des CEUS sind die fehlende

Strahlenbelastung für die PatientInnen, die einfache Logistik, die schnelle Durchführbarkeit und die vergleichsweise geringen Kosten.

Neben den genannten Vorteilen wurde im Rahmen zahlreicher Studien der hohe diagnostische Nutzen des CEUS zur Klärung verschiedenster Fragestellungen beschrieben. In der Charakterisierung fokaler Leberläsionen zeigte der CEUS eine diagnostische Genauigkeit, welche vergleichbar zur Genauigkeit der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) ausfällt [6, 53, 57]. Dies führte dazu, dass sich der CEUS als dritte bildgebende Modalität zur Diagnosestellung des heptozellulären Karzinoms (HCC) etabliert hat [20]. Auch in der Abklärung fokaler Läsionen der Niere wurde die hohe diagnostische Genauigkeit des CEUS bereits mehrfach beschrieben [36, 47, 59]. Nichtsdestotrotz bleibt die Gesamtzahl ausreichend im CEUS geschulter UntersucherInnen in Deutschland bisher gering [52].

Teilprojekt 1 behandelte die Untersuchung von Leber- und Nierenläsionen mittels Fusionsbildgebung aus CEUS und CT bzw. MRT. Bei der Fusionsbildgebung handelt es sich um ein modernes Verfahren, welches die dynamische, multimodale Evaluation fokaler Läsionen in Echtzeit durch eine Kombination der Vorteile der jeweiligen einzelnen bildgebenden Modalitäten ermöglicht. Die Resultate dieser Studie zeigen, dass hiermit eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Beurteilung hepatischer und renaler Läsionen erreicht werden konnte und in einigen Fällen eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen fokalen Läsionen erleichtert wurde.

Im **Teilprojekt 2** wurden die sonomorphologischen Charakteristika solider Nierenläsionen im CEUS evaluiert, um mögliche Kriterien zu identifizieren, welche eine verlässliche Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglichen. Die Resultate dieser Arbeit unterstreichen den Trend aus vorangehenden Studien, wonach eine Unterscheidung maligner und benigner solider Nierenläsionen mittels CEUS nicht sicher möglich ist, da sowohl Onkozytome und Angiomyolipome als auch Nierenzellkarzinome viele unterschiedliche und somit nicht sicher voneinander zu differenzierende Charakteristika in der Bildgebung aufweisen können. Weiterführende Studien sind notwendig, um geeignete Biomarker zur adäquaten Differenzierung zu etablieren.

Im Zuge des **Teilprojekts 3** wurde die diagnostische Genauigkeit des CEUS in der Beurteilung zystischer Nierenläsionen vom Typ III nach Bosniak untersucht. Das Bosniak Klassifikationssystem erlaubt es, Nierenzysten in verschiedene Subgruppen einzuteilen und damit entsprechend ihres Risikos für Malignität zu stratifizieren [9]. Diese Arbeit zeigt, dass CEUS eine einfache und zuverlässige Detektion sonomorphologischer Charakteristika zystischer Nierenläsionen ermöglicht und damit eine wertvolle Methode zur Stratifizierung von Nierenzysten gemäß der Bosniak Klassifikation darstellt.

Teilprojekt 4 betrachtete den Nutzen des CEUS in der Diagnostik unklarer Leberläsionen. Hierfür wurden die Ergebnisse von 160 CEUS-Untersuchungen bei PatientInnen mit unklaren Leberläsionen, welche im Anschluss bioptisch gesichert wurden, mit den entsprechenden histopathologischen Befunden verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der CEUS eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Leberläsionen besitzt und somit ein wertvolles und sicheres Instrument zur Beurteilung unklarer Leberläsionen darstellt.

In **Teilprojekt 5** wurden die Auswirkungen der Verwendung eines strukturierten Befundungssystems bei CEUS-Untersuchungen von PatientInnen mit HCC auf die Qualität und Vollständigkeit der Befunde und auf die Zufriedenheit der zuweisenden ÄrztInnen analysiert. Hierzu wurden konventionelle Freitextbefunde zu CEUS-Untersuchungen mit strukturierten Befunden verglichen, welche mittels eines Online-Templates auf Basis der CEUS LI-RADS Klassifikation erstellt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine strukturierte Befundung die Vollständigkeit, die Zufriedenheit der ZuweiserInnen, die sprachliche Qualität und die Gesamtqualität der radiologischen Befunde verbesserte. Dies zeigt, dass strukturierte Befundung ein wichtiges Instrument darstellen kann, um die interdisziplinäre Kommunikation zwischen RadiologInnen und zuweisenden ÄrztInnen zu verbessern und klinische Entscheidungsfindung sowie PatientInnenmanagement zu erleichtern.

Hieran anknüpfend wurde im abschließenden **Teilprojekt 6** eruiert, ob sich die Vorteile der strukturierten Befundung auch in der Evaluation weiterer Organsysteme

mittels CEUS widerspiegeln. Hierzu wurden die Freitextbefunde zu CEUS-Untersuchungen von PatientInnen mit zystischen Nierenläsionen mit strukturierten Befunden verglichen, welche mittels Online-Software mit unterschiedlichen Kriterien entsprechend der CEUS Bosniak-Klassifikation erstellt wurden. Auch hier wurden die strukturierten Befunde hinsichtlich Verständlichkeit, Vollständigkeit, linguistischer Qualität und Gesamtqualität besser bewertet als die entsprechenden Freitextbefunde. Da die strukturierte Befundung ein wertvolles Instrument zur erleichterten Implementierung automatisierter Softwaresysteme in der Radiologie darstellen kann, stellen die Ergebnisse dieser Studie einen wichtigen Schritt zur erhöhten Akzeptanz und zunehmenden Verbreitung strukturierter Befunde bei Ultraschalluntersuchungen dar.

2. Wissenschaftliche Arbeiten zum kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS)

2.1. Onkologische Fusionsbildgebung (CT/MRT und CEUS) in der Klassifikation fokaler Leber- und Nierenläsionen

Teilprojekt 1: Schwarze V, Rübenthaler J, Marschner C, Fabritius MP, Rueckel J, Fink N, Puhr-Westerheide D, Gresser E, Froelich MF, Schnitzer ML, Große Hokamp N, Afat S, Staehler M, **Geyer T***, Clevert DA* (***geteilte Letztautorenschaft**). Advanced Fusion Imaging and Contrast-Enhanced Imaging (CT/MRI-CEUS) in Oncology. *Cancers*. 2020 Sep 30;12(10):2821. DOI: 10.3390/cancers12102821.

Journal Impact Factor: 6,639

Während der CEUS eine schnell verfügbare, kosteneffiziente und sichere Anwendung zur Einordnung fokaler hepatischer oder renaler Läsionen unklarer Dignität bietet, sind schnittbildgebende Verfahren (CT und MRT) im Rahmen der radiologischen Diagnostik häufig unerlässlich. Insbesondere in Akutsituationen empfiehlt das American College of Radiology (ACR) die Anwendung von Schnittbilddiagnostik [24, 42, 51] zur weiteren Abklärung. Häufig werden in diesem Rahmen inzidentelle, unklare Läsionen der Leber oder Niere entdeckt, welche im Verlauf einer weiteren Abklärung bedürfen [5]. In der sogenannten Fusionsbildgebung ist es möglich, die Bilddaten aus CT- oder MRT-Untersuchungen in dafür ausgelegte Ultraschallgeräte zu integrieren und die Bilddaten simultan mit der Ultraschalluntersuchung zu korrelieren [15]. Die Bildfusion kann jeweils mit nativem B-Bild-Ultraschall, Dopplersonographie und CEUS durchgeführt werden und ermöglicht eine dynamische, multimodale Evaluation fokaler Läsionen in Echtzeit durch eine Kombination der Vorteile der jeweiligen einzelnen bildgebenden Verfahren [48]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Nutzen der Fusionsbildgebung in der Abklärung fokaler Läsionen der Leber sowie der Niere untersucht. Die Untersuchungen von 92 PatientInnen mittels Fusionsbildgebung mit CEUS und CT oder MRT wurden retrospektiv analysiert. Davon wurden bei 32 PatientInnen hepatische und bei 60 PatientInnen renale Läsionen untersucht.

Alle 11 Leberläsionen, deren Dignität in der Schnittbildgebung nicht ausreichend beurteilt werden konnte, konnten mit Hilfe der Fusionsbildgebung suffizient als benigne klassifiziert werden. Hierunter befanden sich 4 unkomplizierte Leberzysten

(36%), 3 Hämangiome (27%), zwei fokal noduläre Hyperplasien (FNH) (18%), eine hämorrhagische Leberzyste (9%) und eine vaskuläre Pseudoläsion (9%). 5 von 14 Läsionen (36%), welche in der CT bzw. MRT als suspekt eingestuft wurden, wurden nach der Untersuchung mit Fusionsbildgebung als maligne gewertet. Die jeweilige histopathologische Aufarbeitung nach Biopsie bzw. operativer Resektion bestätigte den Befund: unter den 5 Läsionen befand sich ein cholangiozelluläres Karzinom (CC), zwei hepatzelluläre Karzinome (HCC), eine Metastase eines Mammakarzinoms sowie eine Metastase eines kolorektalen Karzinoms. Die weiteren 8 Läsionen (57%), welche initial als suspekt gewertet wurden, konnten nach Fusionsbildgebung mit CEUS als benigne eingeordnet werden. Hierunter befanden sich 4 Hämangiome (29%), zwei fokale noduläre Hyperplasien (FNH) (14%), eine unkomplizierte Leberzyste (7%) und eine Läsion ohne Anhalt für Malignität (7%). Bei einer Läsion (7%) war eine Korrelation der in der Schnittbilddiagnostik beschriebenen Läsion mit Ultraschall in der Fusionsbildgebung nicht möglich. Eine Läsion, welche in der MRT als suspekt für einen Leberabszess gewertet wurde, konnte in der Fusionsbildgebung visualisiert und als solcher bestätigt werden. Bei einer weiteren Patientin gelang es in der Fusionsbildgebung, eine erfolgreich therapierte Lebermetastase eines Ovarialkarzinoms nach Radiofrequenzablation (RFA) darzustellen. Während es bei 6 PatientInnen (19%) nicht möglich war, die aus der CT bzw. MRT bekannten Läsionen in der nativen B-Bild-Sonographie mittels Bildfusion zu korrelieren, gelang dies bei all diesen Läsionen mit Hilfe von CEUS.

Gemessen am Resultat der Fusionsbildgebung als Referenzstandard erreichte die Schnittbilddiagnostik mittels CT bzw. MRT eine gepoolte Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 67%, einen positiven prädiktiven Wert von 31% und einen negativen prädiktiven Wert von 95%.

Die in der Schnittbildgebung als malignomsuspekt beschriebenen Läsionen konnten mittels Fusionsbildgebung wie folgt charakterisiert werden: 4 Bosniak Typ I Zysten (13%), zwei Bosniak Typ II Zysten (7%), 3 Bosniak Typ IIF Zysten (10%), 6 Bosniak Typ III Zysten (20%), 13 Bosniak Typ IV Zysten (43%) sowie ein renales Angiomyolipom (3%). Bei einer weiteren Läsion ergab sich in der Fusionsbildgebung kein Korrelat (3%). Bei den 5 PatientInnen mit Bosniak Typ III Läsionen, bei welchen im Anschluss eine (partielle) Nephrektomie durchgeführt wurde, ergaben sich zwei

Onkozytome (40%) sowie jeweils ein klarzelliges, ein papilläres und ein chromophobes Nierenzellkarzinom (NCC) (jeweils 20%). Bei den 10 PatientInnen mit Bosniak Typ IV Läsionen ergaben sich in der anschließenden histopathologischen Analyse nach (partieller) Nephrektomie 7 klarzellige NCC (70%), zwei papilläre NCC (20%) und ein chromophobes NCC (10%). 20 Läsionen, welche in der Schnittbildgebung als unklar beschrieben wurden, konnten mittels Fusionsbildgebung genauer charakterisiert werden. Hier ergaben sich 8 Bosniak Typ IIF Zysten (40%), 6 (30%) Bosniak Typ I Zysten (30%), eine Bosniak Typ II Zyste (5%), eine Bosniak Typ III Zyste (5%), ein renales Angiomyolipom (5%), ein Niereninfarkt (5%), eine Läsion mit reaktiven Veränderungen bei Zustand nach Pyelonephritis (5%) und eine unklare, jedoch benigne Läsion, welche in der Histopathologie als Angiomyolipom eingestuft wurde (5%).

Die Ergebnisse zeigen den hohen diagnostischen Nutzen der Fusionsbildgebung zur Charakterisierung fokaler hepatischer und renaler Läsionen.

2.2. Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS) in der Evaluation solider Nierenläsionen

Teilprojekt 2: Geyer T, Schwarze V, Marschner C, Schnitzer ML, Froelich MF, Rübenthaler J, Clevert DA. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Evaluation of Solid Renal Masses.

Medicina. 2020 Nov 19;56(11):624. doi: 10.3390/medicina56110624.

Journal Impact Factor: 2,430

Insbesondere aufgrund der in den vergangenen Jahrzehnten deutlich angestiegenen Verwendung bildgebender diagnostischer Verfahren wie Ultraschall, CT oder MRT hat auch die inzidentelle Entdeckung unklarer Nierenläsionen stetig zugenommen [12, 17]. Während viele Läsionen initial im konventionellen B-Bild-Ultraschall entdeckt werden, welcher in der Regel bereits eine Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Nierenläsionen ermöglicht, bedürfen komplizierte zystische Nierenläsionen häufig einer weiteren Abklärung, z.B. mittels Schnittbilddiagnostik, um benigne Läsionen sicher von Nierenzellkarzinomen (NCC) zu differenzieren [32, 37]. Während kontrastmittelverstärkter Ultraschall eine effektive, sichere und kostengünstige Methode zur Diagnostik von Nierenzellkarzinomen darstellt [23, 26], gestaltet es sich in einigen Fällen schwierig, eine sichere Diagnose mittels Bildgebung zu stellen. Renale Onkozytome sowie fettarme renale Angiomyolipome sind dafür bekannt, sowohl in CT- und MRT-Untersuchungen als auch im CEUS ähnliche Charakteristika wie Nierenzellkarzinome aufzuweisen [2, 16, 29, 30, 45, 47]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der diagnostische Nutzen des CEUS in der Evaluation solider Nierenläsionen untersucht, um möglicherweise spezifische Charakteristika in der Bildgebung zu identifizieren, welche eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglichen.

In diese retrospektive Studie wurden 96 PatientInnen eingeschlossen, welche mittels CEUS untersucht wurden und im Verlauf eine partielle oder radikale Nephrektomie erhielten. Darunter befanden sich 18 PatientInnen mit histologisch gesicherten benignen Läsionen (11 Onkozytome, 7 Angiomyolipome) und 78 PatientInnen mit histologisch gesichertem Nierenzellkarzinom (NCC). Unter den malignen Läsionen befanden sich 47 PatientInnen mit klarzelligem NCC, 42 mit papillärem NCC und 7 mit chromophobem NCC.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den sonographischen Eigenschaften benigner und maligner Nierenläsionen ausgemacht werden. Die Onkozytome kamen in der B-Bild-Sonographie in 7 Fällen hypoechochen (64%), in einem Fall hyperechochen (9%) und in einem Fall isoechochen (9%) zur Darstellung. Zwei Läsionen konnten im nativen Ultraschall nicht dargestellt werden (18%), demarkierten sich jedoch im CEUS, wo sie eine deutlich gesteigerte Kontrastmittelaufnahme aufwiesen. In der Dopplersonographie zeigten nur 3 Läsionen eine Hypervaskularisation (27%). Während alle Onkozytome eine gesteigerte Kontrastmittelaufnahme in der früharteriellen Phase zeigten, wiesen 64% der Läsionen in der späten Phase ein Auswaschen (wash-out) auf.

Unter den 7 untersuchten Angiomyolipomen zeigten 4 Läsionen ein hypoechogenes und 3 Läsionen ein hyperechogenes Signal in der B-Bild-Sonographie. In der Dopplersonographie zeigte sich nur eine Läsion hypervaskularisiert. Alle Angiomyolipome wiesen eine deutliche frühe Kontrastmittelaufnahme auf. Ein venöses Auswaschen wurde lediglich bei zwei Läsionen beobachtet.

Bei den klarzelligen NCC stellten sich 70% hypoechochen, 13% hyperechochen und 11% isoechochen dar. Eine Läsion wurde als gemischt iso-/hypoechochen und zwei Läsionen als gemischt hyper-/hypoechochen charakterisiert. Unter den papillären NCC waren 64% hypoechochen, 19% hyperechochen und 12% isoechochen, zudem konnte ein papilläres NCC erst nach Kontrastmittelgabe detektiert werden und bei einem Patienten wurde beidseits ein papilläres NCC diagnostiziert (links hyperechochen, rechts isoechochen). Von den 7 chromophoben NCC waren 4 isoechochen und 3 hypoechochen. In der Dopplersonographie waren 15% der klarzelligen, 5% der papillären und 43% der chromophoben NCC hypervaskularisiert. Alle 96 malignen Läsionen zeigten eine frühe Kontrastmittelanreicherung. Ein venöses Auswaschen wurde in 38% der klarzelligen, 64% der papillären und 86% der chromophoben NCC detektiert.

Die Ergebnisse unterstreichen den Trend aus vorangehenden Studien, wonach eine Unterscheidung maligner und benigner solider Nierenläsionen mittels CEUS nicht sicher möglich ist, da sowohl Onkozytome und Angiomyolipome als auch Nierenzellkarzinome viele unterschiedliche und somit nicht sicher voneinander zu

differenzierende Charakteristika in der Bildgebung aufweisen können. Aufgrund dieser Schwierigkeiten werden bei PatientInnen mit benignen soliden Nierenläsionen im Rahmen der Abklärung oftmals im Nachhinein unnötig erscheinende invasive Maßnahmen durchgeführt. In Zukunft bedarf es weiterer Studien mit größeren Kohorten sowie der Analyse weiterer diagnostischer Verfahren, z.B. der Verwendung von Biomarkern, um eine adäquate, nichtinvasive Diagnosestellung zu ermöglichen.

2.3. CEUS zur Beurteilung komplizierter zystischer Nierenläsionen (Bosniak Typ III)

Teilprojekt 3: Schwarze V, Rübenthaler J, Čečatka S, Marschner C, Froelich MF, Sabel BO, Staehler M, Knösel T, **Geyer T***, Clevert DA* (***geteilte Letztautorenschaft**).

Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation. Medicina (Kaunas). 2020 Dec 12;56(12):692. doi: 10.3390/medicina56120692.

Journal Impact Factor: 2,430

Das Nierenzellkarzinom (NCC) macht ca. 3% aller Malignomerkrankungen aus und stellt das urologische Malignom mit der höchsten Mortalität dar [7]. Dabei zeigen sich ca. 8% der NCC in der Bildgebung als komplexe zystische Läsionen. Nicht zuletzt aus diesem Grund kommt der Charakterisierung zystischer Nierenläsionen in der Bildgebung eine hohe Bedeutung zu. Ab einem Alter von 50 Jahren oder mehr finden sich bei mehr als der Hälfte der Menschen zystische Nierenläsionen, welche häufig als Zufallsbefund insbesondere im Rahmen schnittbildgebender Untersuchungen detektiert werden [10, 54]. Um diese Läsionen entsprechend ihres Risikos für Malignität stratifizieren zu können, wurde 1986 die Bosniak Klassifikation eingeführt, welche die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Malignität bzw. Benignität basierend auf CT-Kriterien widerspiegelt [9]. Die im Verlauf regelmäßig aktualisierte Klassifikation sieht die Unterteilung zystischer Nierenläsionen in fünf Subgruppen vor (I bis IV sowie IIF, „F“ für „follow-up“). Bei Läsionen vom Typ I oder II nach Bosniak liegt das Risiko für Malignität bei nahezu 0%, wohingegen die Malignitätsrate bei Typ IIF nach Bosniak ca. 5%, bei Typ III ca. 50% und bei Typ IV 100% beträgt [14, 28]. Dementsprechend hat die Klassifikation einer Läsion nach Bosniak einen großen Einfluss auf das weitere diagnostische und therapeutische Procedere. In der Bildgebung stellt die Anreicherung von Kontrastmittel ein wichtiges Merkmal zur Beurteilung der Dignität von Nierenläsionen dar. Da CEUS eine Visualisierung des Kontrastmittelverhaltens einer Läsion in Echtzeit ermöglicht, kann er zur Klassifizierung von zystischen Nierenläsionen in Bosniak Subtypen verwendet werden [46]. In dieser Arbeit wurde die diagnostische Genauigkeit des CEUS in der Beurteilung zystischer Nierenläsionen vom Typ III nach Bosniak bei insgesamt 49 PatientInnen untersucht.

Bei 29 PatientInnen wurde nach der CEUS-Untersuchung eine (partielle) Nephrektomie durchgeführt. Die Befunde der CEUS-Untersuchungen wurden mit den jeweiligen histopathologischen Ergebnissen korreliert. In insgesamt 19 Fällen zeigte sich in der Histologie ein maligner Befund, darunter waren 12 klarzellige NCC, 3 papilläre NCC, ein chromophobes NCC, ein multilokulär-zystisches NCC und zwei gemischte NCC. Unter den 10 benignen Befunden befanden sich 4 benigne epitheliale bzw. hämorrhagisierte Zysten, 3 Onkozytome, ein papilläres Adenom, ein zystisches Hamartom und ein zystisches Nephrom. Keine der Läsionen imponierte hypervaskularisiert in der Doppler-Sonographie. Bei 16 der 29 PatientInnen, bei welchen histopathologische Untersuchungen vorliegen, wurde im CEUS eine periphere Kontrastmittelanreicherung detektiert. Hiervon entpuppten sich 10 Läsionen als maligne (63%) und 6 als benigne (37%). Von 18 Läsionen, bei welchen eine septale Kontrastmittelaufnahme festgestellt wurde, waren 11 maligne (61%) und 7 benigne (38%). Zudem zeigten 6 Läsionen ein Auswaschen in der spätvenösen Phase, wovon sich jeweils die Hälfte als maligne bzw. benigne herausstellte. In zwei Fällen, in welchen die histopathologische Analyse ein klarzelliges NCC feststellte, erfolgte aufgrund der CEUS-Untersuchung eine Änderung des Bosniak-Typs von IIF auf III.

Diese Arbeit zeigt, dass CEUS durch die einfache und zuverlässige Detektion sonomorphologischer Charakteristika zystischer Nierenläsionen eine wertvolle Bildgebungsmodalität zur Stratifizierung von Nierenzysten nach Malignitätswahrscheinlichkeit gemäß der Bosniak Klassifikation darstellt.

2.4. Korrelation von CEUS-Untersuchungen unklarer Leberläsionen mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung

Teilprojekt 4: Geyer T, Clevert DA, Schwarz S, Reidler P, Gassenmaier S, Knösel T, Rübenthaler J, Schwarze V, Armbruster M.

Diagnostic Value of CEUS Prompting Liver Biopsy: Histopathological Correlation of Hepatic Lesions with Ambiguous Imaging Characteristics. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec 27;11(1):35. doi: 10.3390/diagnostics11010035.

Journal Impact Factor: 3,706

Neben der CT und der MRT hat sich der CEUS als dritte Modalität zur Diagnosestellung des hepatzellulären Karzinoms (HCC) etabliert. Im Jahr 2016 wurde das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) vom American College of Radiology (ACR) für CEUS erweitert [20]. Verschiedene Studien zur Diagnosestellung des HCC insbesondere bei PatientInnen mit Leberzirrhose legen eine hohe Sensitivität und Spezifität des CEUS nahe [18, 19, 56]. In einigen Fällen werden jedoch Leberläsionen detektiert, die in der Bildgebung suspekt erscheinen, deren definitive Charaktiersierung sich allerdings als schwierig erweist. Daten aus dem klinischen Alltag zur Korrelation unklarer, suspekter Läsionen mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung sind begrenzt [57]. Eine bioptische Abklärung unklarer Läsionen zur histopathologischen Untersuchung bringt Sicherheit in der Diagnosestellung, birgt jedoch zeitgleich ein Risiko für mögliche Komplikationen wie Blutungen, Gewebeverletzungen oder Ausbreitung von Tumorgewebe [38]. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse von 160 CEUS-Untersuchungen bei PatientInnen mit unklaren Leberläsionen, welche im Anschluss bioptisch gesichert wurden, mit den entsprechenden histopathologischen Befunden verglichen. Der histologische Befund wurde dabei als Referenzstandard verwendet, um die diagnostische Genauigkeit des CEUS in der Diagnostik unklarer Leberläsionen zu evaluieren.

Unter den 160 suspekten Läsionen entpuppten sich 109 als maligne, darunter 59 Lebermetastasen und 38 HCC-Herde. Weitere maligne Läsionen waren 4 cholangiozelluläre Karzinome (CCC), 4 Lymphome und 4 HCC/CCC-Mischbefunde. Hinsichtlich der Detektion maligner Läsionen erreichte der CEUS eine Sensitivität von 94,5%, eine Spezifität von 70,6%, eine Richtig-positiv-Rate von 87,3% und eine Richtig-negativ-Rate von 85,7%.

Insgesamt 15 Läsionen wurden im CEUS fälschlicherweise als malignomsuspekt gewertet. Als histopathologisches Korrelat gab es in 7 Fällen fibrotische Veränderungen, in 3 Fällen zirrhotische Veränderungen, in jeweils einem Fall ein Adenom, einen Abszess und reaktive Veränderungen, sowie in zwei Fällen kein pathologisches Korrelat. Zudem wurde bei 6 Läsionen im CEUS fälschlicherweise nicht der Verdacht auf Malignität gestellt. In 4 Fällen lag hier ein HCC und in jeweils einem Fall eine Metastase eines neuroendokrinen Tumors und eine Metastase eines Adenokarzinoms vor.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass CEUS eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Leberläsionen besitzt und somit ein wertvolles und sicheres Instrument zur Beurteilung unklarer Leberläsionen darstellt.

2.5. Strukturierte Befundung auf Basis der CEUS LI-RADS Klassifikation in der Diagnostik des hepatzellulären Karzinoms (HCC)

Teilprojekt 5: Geyer T, Rübenthaler J, Marschner C, von Hake M, Fabritius MP, Froelich MF, Huber T, Nörenberg D, Rückel J, Weniger M, Martens C, Sabel L, Clevert DA, Schwarze V.

Structured Reporting Using CEUS LI-RADS for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma (HCC)-Impact and Advantages on Report Integrity, Quality and Interdisciplinary Communication. Cancers (Basel). 2021 Jan 31;13(3):534. doi: 10.3390/cancers13030534.
Journal Impact Factor: 6,639

In den vergangenen Jahren gab es in der Radiologie zunehmende Bestrebungen, radiologische Befunde systematisch zu strukturieren, um die Informationsübermittlung von RadiologInnen zu klinischen ÄrztInnen zu standardisieren und dadurch die klinische Entscheidungsfindung zu vereinfachen. Die Verwendung sogenannter strukturierter Befunde anstelle von herkömmlichen Freitextbefunden wurde bereits von mehreren medizinischen Fachgesellschaften empfohlen [1, 21, 27, 40]. Mehrere Studien, welche die Verwendung strukturierter Befunde mit der Verwendung von Freitextbefunden in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten untersuchten, kamen zum Ergebnis, dass ein strukturierter Ansatz die sprachliche und inhaltliche Qualität radiologischer Befunde gegenüber der konventionellen Freitextbefundung erhöhen kann und deshalb bei den zuweisenden klinischen ÄrztInnen zu einer erhöhten Zufriedenheit führt [22, 25, 41, 50]. Zudem wurde gezeigt, dass die Verwendung strukturierter Befunde die Befundungszeit für RadiologInnen verkürzen kann [33]. Einige Studien zeigten jedoch ein gegenteiliges Bild und fanden keine Vorteile in der Verwendung strukturierter Befunde [31] bzw. berichteten über mögliche Nachteile wie Ablenkung der befundenen RadiologInnen durch zusätzliche Software-Systeme, übermäßige Vereinfachung radiologischer Befunde oder insbesondere in der anfänglichen Verwendungsphase verlängerte Befundungszeiten [8, 27, 58].

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich die Verwendung eines strukturierten Befundungssystems bei CEUS-Untersuchungen von PatientInnen mit HCC auf die Qualität und Vollständigkeit der Befunde und auf die Zufriedenheit der zuweisenden ÄrztInnen auswirkt. Hierzu wurde für insgesamt 50 CEUS-Untersuchungen, bei welchen im Rahmen der klinischen Routine ein herkömmlicher Freitextbefund erstellt wurde, zusätzlich ein strukturierter Befund auf Basis der CEUS LI-RADS Klassifikation erstellt. Diese Klassifikation wurde vom American College of Radiology

(ACR) veröffentlicht, um die Terminologie und die Interpretation von CEUS-Untersuchungen in der Diagnostik des HCC zu standardisieren [3]. Die CEUS LIRADS Kriterien wurden mit Hilfe einer Online-Software für strukturierte Befundung in eine Vorlage integriert, anhand welcher ein strukturierter Befund für die 50 analysierten CEUS-Untersuchungen erstellt wurde. Um die Qualität der strukturierten Befunde mit den Freitextbefunden zu vergleichen, wurde ein Evaluationsbogen erstellt, welcher verschiedene Fragen zur Bewertung der jeweiligen Befunde beinhaltete. Diese Bögen wurden von einem Chirurgen und einer Internistin, welche beide regelmäßig PatientInnen mit HCC behandeln, unabhängig voneinander für die 50 strukturierten Befunde und für die 50 Freitextbefunde ausgefüllt.

Es konnte gezeigt werden, dass die strukturierten Befunde eine erhöhte Vollständigkeit aufwiesen: während hier nur in 2% der Befunde mindestens eine Schlüsselinformation fehlte, war dies in 31% der Freitextbefunde der Fall. Die Extrahierung von Informationen wurde in 98% der strukturierten Befunde gegenüber 86% der Freitextbefunde als „einfach“ gewertet. Das Vertrauen der klinischen ZuweiserInnen in die Befunde fiel bei den strukturierten Befunden deutlich höher aus mit einem Mittelwert von 5,68 auf einer Likert-Skala von 1 bis 6 (1 = ungenügend, 6 = sehr gut) gegenüber einem Mittelwert von 4,96 bei den Freitextbefunden. Zudem erhielten die strukturierte Befunde bessere Bewertungen hinsichtlich sprachlicher Qualität (5,79 gegenüber 4,83) und Gesamtqualität (5,75 gegenüber 5,01).

Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass die Verwendung eines strukturierten Befundungssystems die Qualität radiologischer Befunde zu CEUS-Untersuchungen von PatientInnen mit HCC gegenüber der individuellen Freitextbefundung erhöht und zu einer verbesserten Zufriedenheit der zuweisenden klinischen ÄrztInnen führt. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass strukturierte Befundung ein wertvolles Instrument darstellen kann, um die interdisziplinäre Kommunikation zwischen RadiologInnen und zuweisenden ÄrztInnen zu verbessern und klinische Entscheidungsfindung sowie PatientInnenmanagement zu erleichtern.

2.6. Strukturierte Befundung auf Basis der Bosniak-Klassifikation in der Charakterisierung zystischer Nierenläsionen mittels CEUS

Teilprojekt 6: Schnitzer ML, Sabel L, Schwarze V, Marschner C, Froelich MF, Nuhn P, Falck Y, Nuhn MM, Afat S, Staehler M, Rückel J, Clevert DA, Rübenthaler J, **Geyer T.**

Structured Reporting in the Characterization of Renal Cysts by Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) Using the Bosniak Classification System-Improvement of Report Quality and Interdisciplinary Communication. *Diagnostics* (Basel). 2021 Feb 15;11(2):313. doi: 10.3390/diagnostics11020313.

Journal Impact Factor: 3,706

Nachdem die Verwendung strukturierter Befunde in der CEUS-Diagnostik des HCC bereits vielversprechende Ergebnisse zeigte, sollte in dieser Arbeit eruiert werden, ob sich die Vorteile der strukturierten Befundung auch in der Evaluation weiterer Organsysteme mittels CEUS widerspiegeln. Hierzu wurden analog zur vorangehenden Studie die CEUS-Untersuchungen von 50 PatientInnen mit zystischen Nierenläsionen evaluiert. Die Freitextbefunde stammten von den jeweiligen Untersuchungen aus der klinischen Routine, die Erstellung der strukturierten Befunde erfolgte erneut mittels Online-Software. Als Grundlage für die Auswahl der unterschiedlichen Kriterien, welche im strukturierten Befund erfragt wurden, diente die erstmals 1986 zur Charakterisierung zystischer Nierenläsionen und Einteilung nach Malignitätswahrscheinlichkeit veröffentlichte Bosniak-Klassifikation, welche im Jahr 2020 von der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) speziell für CEUS adaptiert wurde [9, 11]. Die Bewertung der Befunde mittels Evaluationsbogen erfolgte durch zwei erfahrene UrologInnen.

Die Extrahierung von Informationen wurde bei allen strukturierten Befunden als „einfach“ betrachtet, während dies nur bei 82% der Freitextbefunde der Fall war. Auf einer Likert-Skala von 1 bis 6 (1 = ungenügend, 6 = sehr gut) erhielten die strukturierte Befunde gegenüber der Freitextbefunde im Durchschnitt eine bessere Bewertung bezüglich der sprachlichen Qualität (6,0 gegenüber 5,68), des Vertrauens der ZuweiserInnen in die Befunde (5,99 gegenüber 5,52) und der Gesamtqualität der Befunde (5,98 gegenüber 5,58). Während in nur 2% der strukturierten Befunde eine oder mehrere Schlüsselinformationen fehlten, konnte dies in 26% der Freitextbefunde beobachtet werden. Zudem wurde die Schlüsselfrage der

ZuweiserInnen in allen strukturierten Befunden, jedoch in nur 82% der Freitextbefunde beantwortet.

Diese Ergebnisse verdeutlichen den potentiellen Nutzen der strukturierten Befundung zur Verbesserung der Qualität radiologischer Befunde und zur Vereinfachung des interdisziplinären Austauschs. Im Zuge der Veränderungen der Radiologie im klinischen Alltag sowie der radiologischen Forschung, welche die zunehmende Anwendung auf künstlicher Intelligenz basierender Systeme in den kommenden Jahren mit sich bringen wird, kommt der Vereinheitlichung und Standardisierung von Daten eine zunehmende Bedeutung zu [34, 35, 49]. Die strukturierte Befundung kann ein wertvolles Instrument zur erleichterten Implementierung automatisierter Softwaresysteme in der Radiologie darstellen, weshalb die Ergebnisse dieser Studie einen wichtigen Schritt zur erhöhten Akzeptanz und zunehmenden Verbreitung strukturierter Befunde bei Ultraschalluntersuchungen darstellen.

3. Abkürzungsverzeichnis

ACR	<i>American College of Radiology</i>
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom
RFA	Radiofrequenzablation

4. Literaturverzeichnis

1. (ESR), E.S.o.R., *Good practice for radiological reporting. Guidelines from the European Society of Radiology (ESR)*. Insights Imaging, 2011. **2**(2): p. 93-96.
2. Barr, R.G., C. Peterson, and A. Hindi, *Evaluation of indeterminate renal masses with contrast-enhanced US: a diagnostic performance study*. Radiology, 2014. **271**(1): p. 133-42.
3. Bartolotta, T.V., et al., *CEUS LI-RADS: a pictorial review*. Insights Imaging, 2020. **11**(1): p. 9.
4. Bauer, A., L. Solbiati, and N. Weissman, *Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging*. Acad Radiol, 2002. **9 Suppl 2**: p. S282-4.
5. Berland, L.L., et al., *Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee*. J Am Coll Radiol, 2010. **7**(10): p. 754-73.
6. Bernatik, T., et al., *Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors*. Ultraschall Med, 2010. **31**(6): p. 577-81.
7. Bhatt, J.R. and A. Finelli, *Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma*. Nat Rev Urol, 2014. **11**(9): p. 517-25.
8. Bosmans, J.M., et al., *Structured reporting: if, why, when, how-and at what expense? Results of a focus group meeting of radiology professionals from eight countries*. Insights Imaging, 2012. **3**(3): p. 295-302.
9. Bosniak, M.A., *The current radiological approach to renal cysts*. Radiology, 1986. **158**(1): p. 1-10.
10. Bosniak, M.A., *Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(2): p. 217-30.
11. Cantisani, V., et al., *EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement*. Ultraschall Med, 2021. **42**(2): p. 154-166.
12. Chow, W.H., et al., *Rising incidence of renal cell cancer in the United States*. Jama, 1999. **281**(17): p. 1628-31.
13. Correas, J.M., et al., *Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts*. Eur Radiol, 2001. **11**(8): p. 1316-28.
14. Curry, N.S., S.T. Cochran, and N.K. Bissada, *Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(2): p. 339-42.
15. D'Onofrio, M., et al., *Abdominal applications of ultrasound fusion imaging technique: liver, kidney, and pancreas*. Insights into Imaging, 2019. **10**(1): p. 6.
16. Davidson, A.J., et al., *Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT*. Radiology, 1993. **186**(3): p. 693-6.
17. Decastro, G.J. and J.M. McKiernan, *Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am, 2008. **35**(4): p. 581-92; vi.
18. Dietrich, C.F., et al., *EFSUMB guidelines 2011: comment on emergent indications and visions*. Ultraschall Med, 2012. **33 Suppl 1**: p. S39-47.
19. Dietrich, C.F., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnostic algorithm of hepatocellular and cholangiocellular carcinoma, comments on the AASLD guidelines*. Ultraschall Med, 2012. **33 Suppl 1**: p. S57-66.

20. Dietrich, C.F., et al., *Contrast Enhanced Ultrasound: Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS)*. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017. **43**: p. S38-S39.
21. Dunnick, N.R. and C.P. Langlotz, *The radiology report of the future: a summary of the 2007 Intersociety Conference*. *J Am Coll Radiol*, 2008. **5**(5): p. 626-9.
22. Ernst, B.P., et al., *Structured reporting of head and neck ultrasound examinations*. *BMC Med Imaging*, 2019. **19**(1): p. 25.
23. Escudier, B., et al., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2014. **25 Suppl 3**: p. iii49-56.
24. Galgano, S.J., et al., *ACR Appropriateness Criteria® Left Lower Quadrant Pain-Suspected Diverticulitis*. *J Am Coll Radiol*, 2019. **16**(5s): p. S141-s149.
25. Gassenmaier, S., et al., *Structured reporting of MRI of the shoulder - improvement of report quality?* *Eur Radiol*, 2017. **27**(10): p. 4110-4119.
26. Gassert, F., et al., *Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis*. *Ultraschall Med*, 2020.
27. Gunderman, R.B. and L.R. McNeive, *Is structured reporting the answer?* *Radiology*, 2014. **273**(1): p. 7-9.
28. Hartman, D.S., P.L. Choyke, and M.S. Hartman, *From the RSNA refresher courses: a practical approach to the cystic renal mass*. *Radiographics*, 2004. **24 Suppl 1**: p. S101-15.
29. Hindman, N., et al., *Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques?* *Radiology*, 2012. **265**(2): p. 468-77.
30. Jinzaki, M., et al., *Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat*. *Radiology*, 1997. **205**(2): p. 497-502.
31. Johnson, A.J., et al., *Cohort study of structured reporting compared with conventional dictation*. *Radiology*, 2009. **253**(1): p. 74-80.
32. Kang, S.K. and H. Chandarana, *Contemporary imaging of the renal mass*. *Urol Clin North Am*, 2012. **39**(2): p. 161-70, vi.
33. Kim, S.H., et al., *Structured reporting has the potential to reduce reporting times of dual-energy x-ray absorptiometry exams*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020. **21**(1): p. 248.
34. Kohli, M., et al., *Implementing Machine Learning in Radiology Practice and Research*. *AJR Am J Roentgenol*, 2017. **208**(4): p. 754-760.
35. Lambin, P., et al., *Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017. **14**(12): p. 749-762.
36. Lan, D., et al., *The Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography and Contrast-Enhanced CT in the Diagnosis of Malignant Renal Cystic Lesions: A Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0155857.
37. Ljungberg, B., et al., *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. *Eur Urol*, 2015. **67**(5): p. 913-24.
38. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2018. **68**(2): p. 723-750.
39. Morel, D.R., et al., *Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging*. *Invest Radiol*, 2000. **35**(1): p. 80-5.
40. Morgan, T.A., M.E. Helibrun, and C.E. Kahn, Jr., *Reporting initiative of the Radiological Society of North America: progress and new directions*. *Radiology*, 2014. **273**(3): p. 642-5.

41. Nörenberg, D., et al., *Structured Reporting of Rectal Magnetic Resonance Imaging in Suspected Primary Rectal Cancer: Potential Benefits for Surgical Planning and Interdisciplinary Communication*. Invest Radiol, 2017. **52**(4): p. 232-239.
42. Peterson, C.M., et al., *ACR Appropriateness Criteria® Right Upper Quadrant Pain*. J Am Coll Radiol, 2019. **16**(5s): p. S235-s243.
43. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations*. Ultrasound Med Biol, 2006. **32**(9): p. 1369-75.
44. Rafailidis, V., et al., *General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography*. Ultrasonography, 2020. **39**(1): p. 22-42.
45. Rosenkrantz, A.B., et al., *MRI features of renal oncocyroma and chromophobe renal cell carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(6): p. W421-7.
46. Rübenthaler, J., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification*. Ultraschall Med, 2016. **37**(3): p. 234-51.
47. Rübenthaler, J., et al., *Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS); a 10-year retrospective European single-centre analysis*. Eur Radiol, 2018. **28**(11): p. 4542-4549.
48. Rübenthaler, J., S. Wilson, and D.A. Clevert, *Multislice computed tomography/contrast-enhanced ultrasound image fusion as a tool for evaluating unclear renal cysts*. Ultrasonography, 2019. **38**(2): p. 181-187.
49. Rubin, D.L. and C.E. Kahn, Jr., *Common Data Elements in Radiology*. Radiology, 2017. **283**(3): p. 837-844.
50. Sabel, B.O., et al., *Structured reporting of CT examinations in acute pulmonary embolism*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2017. **11**(3): p. 188-195.
51. Scheirey, C.D., et al., *ACR Appropriateness Criteria® Acute Nonlocalized Abdominal Pain*. J Am Coll Radiol, 2018. **15**(11s): p. S217-s231.
52. Seitz, K. and D. Strobel, *A Milestone: Approval of CEUS for Diagnostic Liver Imaging in Adults and Children in the USA*. Ultraschall Med, 2016. **37**(3): p. 229-32.
53. Seitz, K., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial)*. Parts of this manuscript were presented at the *Ultrasound Dreiländer treffen 2008*, Davos. Ultraschall Med, 2009. **30**(4): p. 383-9.
54. Seppala, N., et al., *Inter-rater agreement in the characterization of cystic renal lesions on contrast-enhanced MRI*. Abdom Imaging, 2014. **39**(6): p. 1267-73.
55. Sidhu, P.S., et al., *The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version)*. Ultraschall Med, 2018. **39**(2): p. 154-180.
56. Sporea, I., et al., *Contrast Enhanced Ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicentre study*. Med Ultrason, 2012. **14**(2): p. 95-100.
57. Strobel, D., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial)*. Ultraschall Med, 2008. **29**(5): p. 499-505.
58. Weiss, D.L. and C.P. Langlotz, *Structured reporting: patient care enhancement or productivity nightmare?* Radiology, 2008. **249**(3): p. 739-47.
59. Zhou, L., et al., *Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis*. Acta Radiol, 2018. **59**(10): p. 1254-1263.