

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke



Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS)

-

Evaluation der Nierenzysten der Kategorien CEUS-Bosniak IIF und III sowie des IIF-Follow-ups

Dissertation

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

vorgelegt von

Saša Čečatka

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bärbel Lange-Sperandio

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2022

Meiner Frau

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie und Funktion der Niere.....	2
1.2 Nierenzysten	5
1.2.1 Einfache Nierenzysten	5
1.2.2 Komplizierte Nierenzysten.....	6
1.2.3 Differentialdiagnosen komplizierter Nierenzysten.....	7
1.3 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) zur Analyse von Niere und Nierenzysten.....	7
1.3.1 Entstehung und Entwicklung des CEUS und der Ultraschallkontrastmittel	8
1.3.2 Biophysikalische und technische Grundlagen des CEUS	9
1.3.3 Anwendung und klinische Anwendungsgebiete des CEUS.....	13
1.3.4 CEUS zur Diagnostik von Nierenzysten	14
1.3.5 Grenzen und Fehlerquellen des CEUS	18
1.3.6 Nebenwirkungen der Ultraschallkontrastmittel	19
1.4 Überblick zu weiteren bildgebenden Verfahren der Nieren	20
1.4.1 B-Bild Sonographie.....	21
1.4.2 Computertomographie (CT).....	22
1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)	24
1.5 Klassifikation von Nierenzysten nach Bosniak.....	26
1.5.1 Ursprung und Kategorien.....	26
1.5.2 Validierung, Problematik und Anpassung.....	28
1.5.3 Übertragung der Bosniak-Kategorien auf MRT und CEUS.....	32
1.5.4 CEUS-Bosniak-Klassifikation	33
2 Zielsetzung und Fragestellung	36
3 Patienten, Material und Methoden	38
3.1 Studienrahmen.....	38
3.2 Patientenkollektiv	38
3.3 Material, Technik und Durchführung der Messungen.....	39
3.3.1 Patientenvorbereitung.....	39
3.3.2 Ultraschallkontrastmittel	39
3.3.3 Ultraschallgeräte	42
3.3.4 Durchführung des CEUS.....	42
3.4 Datenerhebung und -aufbereitung.....	44
3.4.1 Ethikvotum	44
3.4.2 Datenerhebung	44
3.4.3 Datenaufbereitung.....	45
3.5 Statistische Methoden	46
3.6 Mögliche Fehlerquellen.....	46
3.6.1 Patienten.....	46
3.6.2 Untersucher	46
3.6.3 Ultraschallgerät.....	47
4 Ergebnisse.....	48

4.1	<i>Epidemiologische Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF</i>	48
4.2	<i>Follow-ups und Progressionen der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF</i>	50
4.2.1	Teilnahme an CEUS-Follow-ups	50
4.2.2	Zeitintervalle zwischen den CEUS-Follow-ups	51
4.2.3	Progressionen der CEUS-Bosniak-Kategorie im CEUS-Follow-up	52
4.3	<i>Regressionen der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF im CEUS-Follow-up</i>	53
4.4	<i>Messwerte und Dignitäten der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF ohne Follow-up</i>	54
4.5	<i>Analyse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III</i>	55
4.5.1	Epidemiologische Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III	55
4.5.2	Dignitäten der Nierenzysten CEUS-Bosniak III	56
5	Diskussion	58
5.1	<i>Methodendiskussion</i>	58
5.1.1	Studiendesign	58
5.1.2	CEUS-Diagnostik	60
5.1.3	Untersucher und Interobserver-Variabilität	61
5.1.4	Einfluss der Ultraschallgeräte auf die Befunde.....	63
5.2	<i>Ergebnisdiskussion</i>	65
5.2.1	Ergebnisse des Follow-up und der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF.....	66
5.2.2	Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III	72
5.3	<i>Limitierungen der Studie</i>	73
5.4	<i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	74
6	Zusammenfassung	76
	Anhang	78
	Literaturverzeichnis	82
	Abbildungsverzeichnis	96
	Tabellenverzeichnis	97
	Danksagung	98
	Affidavit	99
	Lebenslauf	100
	Publikationen	101

Abkürzungen

A.	Arteria
CE	Conformité Européenne; CE-Kennzeichnung gemäß EU-Verordnung 765/2008
CEUS	<i>engl.</i> Contrast Enhanced Ultrasound (<i>dt.</i> Kontrastmittelverstärkter Ultraschall / Kontrastmittelverstärkte Sonographie)
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
CT	Computertomograph/-graphie
CW	<i>engl.</i> Continuous-Wave-Doppler
dB	Dezibel
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
dt.	deutsch
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
engl.	englisch
et al.	<i>lateinisch</i> et alii (<i>dt.</i> und andere)
FKDS	Farbkodierter Doppler Ultraschall
FU	<i>engl.</i> Follow-up (<i>dt.</i> Nachuntersuchung)
g	Gramm
HU	<i>engl.</i> Hounsfield units (<i>dt.</i> Hounsfield-Einheiten)
i.v.	intravenös
ICUS	International Contrast Ultrasound Society
IQA	Interquartilsabstand
KM	Kontrastmittel
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München

MHz	Megahertz
mg	Milligramm
MI	Mechanischer Index
ml	Milliliter
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomograph/-graphie
MSCT	Multi-Slice-Computertomograph/-graphie, Mehrschicht-CT
Na	Natrium
NCC	Nierenzellkarzinom
Nll.	Nodi lymphiodeae, Lymphknoten
NYHA	New York Heart Association-Classification
ROI	Region of Interest (Untersuchungsbereich)
SD	Standardabweichung (<i>engl.</i> standard deviation)
SF6	Schwefelhexafluorid
syn.	Synonym
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
US	Ultraschall, Sonographie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USKM	Ultraschallkontrastmittel
V.	Vena
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer

1 Einleitung

Die bis dato angewandten Empfehlungen zum Ablauf der Follow-ups (FU; *dt.* Nachuntersuchungen) von Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF (F = Follow-up) sind vor über 20 Jahren für die schnittbildgebende Modalität der Computertomographie (CT) erstellt worden (1). Aufgrund diverser Vorteile (u.a. Preis, Effizienz, Flexibilität, Nebenwirkungen) gegenüber den klassischen schnittbildgebenden Verfahren etabliert sich seit einigen Jahren zunehmend der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS, *engl.* Contrast Enhanced Ultrasound) sowohl zur Erstdiagnostik wie auch für die Follow-ups von Nierenzysten (2, 3). Die nachweislich höhere Sensitivität des CEUS im Vergleich zur CT bei der Beurteilung fokaler Läsionen parenchymatöser Organe führte bereits zur Implementierung einer eigenen CEUS-Bosniak-Klassifikation in Abgrenzung zu CT- und MRT-Befunden (2, 4). Eine Anpassung der Empfehlungen des Follow-up-Regimes speziell für den CEUS ist auf Grundlage dieser Erkenntnisse hingegen bislang nicht erfolgt.

In dieser Dissertation sollen die Indikation zum Follow-up der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF und dessen Regime, wie es vor über 20 Jahren für die klassischen schnittbildgebenden Modalitäten der CT und MRT eingeführt wurde, für den CEUS evaluiert und anschließend einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Das Nierenzellkarzinom (NCC) ist die häufigste maligne Neubildung der Niere (ca. 3% aller Tumorerkrankungen in Deutschland) und eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der komplexen Nierenzysten. Besonders gefährlich bei dieser Art des Karzinoms ist die häufig symptomlose Progression bis hin zur systemischen Metastasierung. Nicht selten werden dabei die Filiae noch vor dem Primarius symptomatisch, wenn dieser nicht zuvor durch Zufall bei einer Untersuchung aus anderem Grund entdeckt wird (5). Die Prävalenz der komplexen Nierenzysten liegt ab dem 50sten Lebensjahr bei mindestens 20% und ist mit dem Alter steigend (6, 7).

In der modernen Medizin nimmt die Zahl der diagnostischen Bildgebungen des Abdomens und damit zugleich die Zahl inzidentell detektierter Nierenzysten immer weiter zu (8-10). Carrim Z.I. et al. beschrieben bei 41% der Patienten, die eine abdominelle CT erhielten, einfache Nierenzysten (6). Aufgrund der potentiellen Malignität insbesondere der komplexen Nierenzysten ist eine genaue Abklärung und

systematische Einteilung der Zufallsbefunde obligat. Seit nun mehr als 30 Jahren hat sich dabei die Klassifikation nach Bosniak (Kategorien I–IV) für die CT und MRT nachweislich bewährt (11, 12). Vor rund 20 Jahren folgte aufgrund der Problematik der Einteilung intermediärer Zysten (Kategorie Bosniak II und III) die Erweiterung um Kategorie Bosniak IIF, wobei F für Follow-up steht (1). Zweck dieser Kategorie ist es, durch eine regelmäßige Verlaufskontrolle etwaige maligne Progressionen frühzeitig zu detektieren und anschließend kurativ zu behandeln. Die unverändert gültigen Empfehlungen zum Ablauf der Follow-ups (erstes Follow-up sechs Monate nach Erstdiagnose und anschließend jährlich über mindestens fünf Jahre) sind seit jeher kritisch betrachtet worden (12-15).

Die immer weiter voranschreitende Verbreitung des CEUS zur Abklärung fokaler Nierenläsionen bietet neben einer Reihe weiterer Vorteile vor allem eine höhere Sensitivität bei der Beurteilung von Nierenzysten gegenüber der CT und MRT (16-24). Dies sollte zukünftig Einfluss in die Empfehlungen zu Follow-ups der Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF finden und bei den CEUS-Follow-ups und deren Regime entsprechend berücksichtigt werden.

1.1 Anatomie und Funktion der Niere

Bei der Niere (*lateinisch* Ren, *griechisch* Nephros) handelt es sich um ein paarig angelegtes bohnenförmiges, bzw. typisch „nierenförmiges“ parenchymatöses Organ, welches beidseits retroperitoneal liegt. Mit durchschnittlich 120–180 g messen diese ca. 12 cm Länge, 6 cm Breite und 3 cm Dicke. Eine derbe bindegewebige Kapsel (Capsula fibrosa renis) umhüllt das Organ vollständig und grenzt es zum umliegenden Gewebe ab. In der jeweiligen Fossa lumbalis innerhalb des Spatium retroperitoneale abdominis gelegen, ist jede Niere mit der ihr kranial aufsitzenden Nebenniere von einer lockeren Fettkapsel (Capsula adiposa) umgeben. Darum herum wird diese von der Nierenfaszie (Fascia renalis, Gerota-Faszie) stabilisiert. Dieser Faszien sack ist dabei atmverschieblich und medio-kaudal spaltförmig geöffnet. Hier treten die Leitungsbahnen sowie der Harnleiter (Ureter) ein und aus und münden im jeweiligen Nierenhilus. Die Einheit aus Niere, Fettkapsel und Faszien sack wird häufig als Nierenlager zusammengefasst. Die dreischichtige Nierenhülle besteht aus der Nierenkapsel, -fettkapsel sowie -faszie.

Makroskopisch lässt sich in der Niere das Nierenmark (Medulla renalis) gut von der Nierenrinde (Cortex renalis) abgrenzen. Weiter kann man Nierenlappen und -läppchen

beschreiben. Dem makroskopischen Aufbau zugrunde liegt die funktionelle Baueinheit der Niere, das sog. Nephron. Deren kegelförmige Anordnung führt zur Ausbildung der typischen Markpyramiden (Pyramides renales) im Nierenmark. Die Spitzen (Papillae renales) der ca. 14 Pyramiden pro Niere ragen in die Kelche des Nierenbeckens, während deren konvexen Basen zur Nierenkapsel weisen. Die säulenförmigen Rindensubstanzen zwischen den einzelnen Markpyramiden werden als Columnae renales bezeichnet. Das Nierenbecken selbst wird anatomisch den ableitenden Harnwegen zugeordnet.

Die Blutversorgung erfolgt jeweils über eine A. renalis pro Niere, welche direkt aus der Aorta abdominalis abgeht. Mit einem gemeinsamen mittleren Anteil von etwa 25% des Herzzeitvolumens (ca. 1200 ml/Minute) sind die Nieren, die am besten durchbluteten Organe des Körpers bezogen auf ihr Gewicht. Der venöse Abstrom erfolgt je über eine V. renalis direkt in die V. cava inferior. Der regionäre Lymphabfluss erfolgt über die Nll. lumbales hin zum Truncus lumbalis und die vegetative Innervation kommt aus dem Plexus renalis. Eine Übersicht über den makroskopischen Aufbau der Niere findet sich in

Abbildung 1.

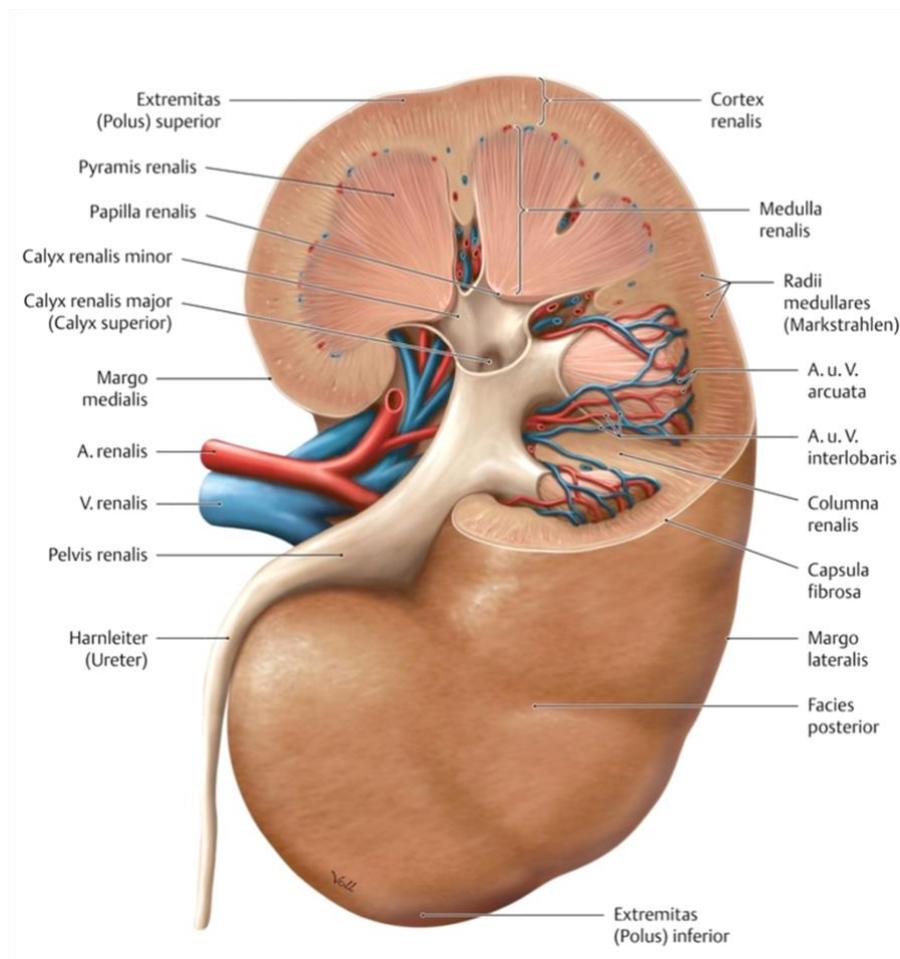


Abbildung 1: Anatomie der Niere (Abbildung aus <https://eref.thieme.de>) (25)

Das Nephron (ca. 1–1,4 Millionen pro Niere) als renale Funktionseinheit besteht mikroskopisch aus einem Nierenkörperchen (Corpusculum renale) und den sich in mehrere Abschnitte gliedernden Nierenkanälchen (Tubuli renales). Letztere bilden das Nierentubulussystem aus, welches über die Sammelrohre an den Papillae renales Anschluss an das Nierenbeckenkelchsystem hat. Die Nierenkörperchen selbst liegen kortikal von beinahe kapsulär bis juxtamedullär. Etwa zehn Nephronen sind mit einem Sammelrohr verbunden. Eine Übersicht über die Organisation der Niere findet sich in

Abbildung 2.

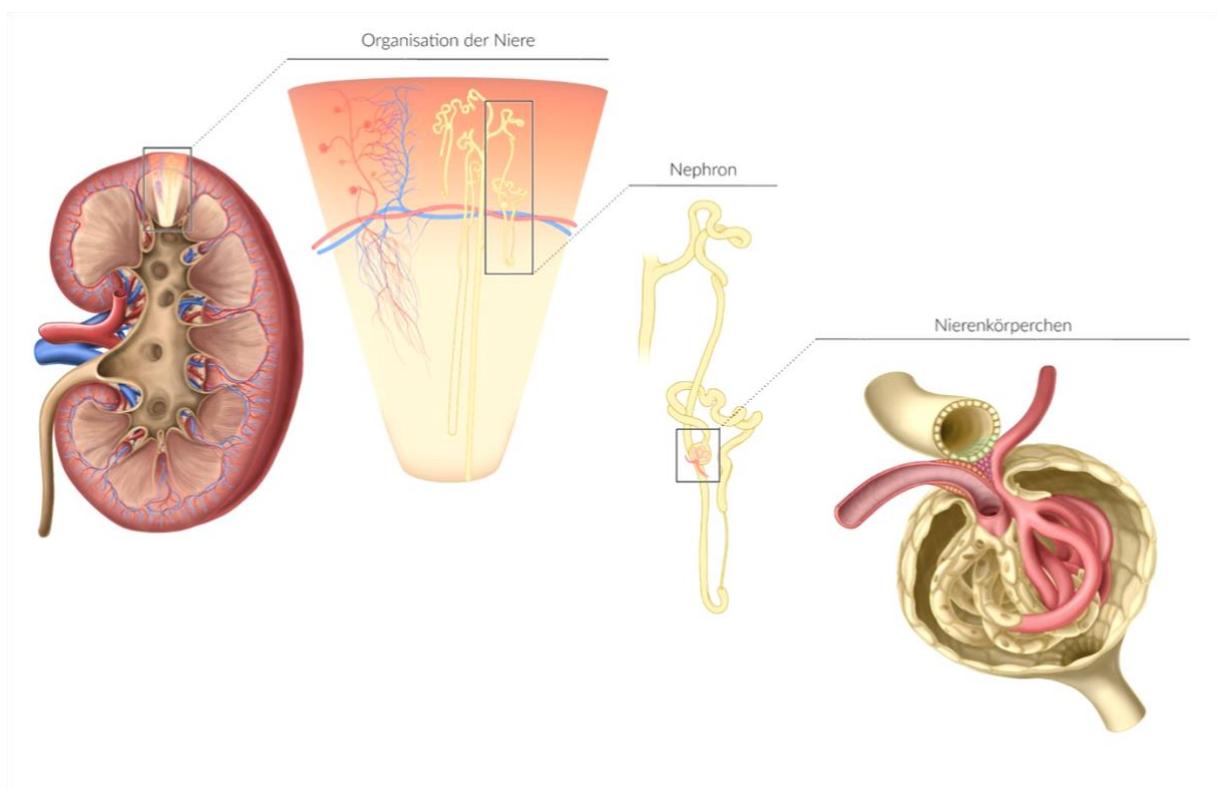


Abbildung 2: Organisation der Niere (Abbildung aus <https://next.amboss.com/de>) (26)

Die offensichtlichste Funktion der Niere ist die Bildung des Harns zur Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen. Im Nierenkörperchen entsteht durch Ultrafiltration des Blutes der Primärharn. Durch ein komplexes System aus Membranen sowie auf- und absteigenden Teilen des Tubulussystems und parallel verlaufenden Blutgefäßen kommt es schrittweise zur Rückresorption von Bestandteilen des Primärharns, die dem Körper nicht verloren gehen sollen (z.B. Na^+ , Cl^- , Glucose). Auch Wasser wird dabei in großer Menge zurückgewonnen, wodurch es im Verlauf zu einer Harnkonzentrierung kommt.

Der eigentliche Endharn wird schließlich über die Sammelrohre an die ableitenden Harnwege abgegeben.

Neben der Harnbildung und Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen übernimmt die Niere noch weitere zentrale Aufgaben. Sie ist sowohl für die Regulation des Säure-Basen-Haushalts wie auch des Wasser- und Elektrolythaushalts von großer Bedeutung. Insbesondere durch letztere übt sie Einfluss auf den Blutdruck und das Blutvolumen des Körpers. Weitere Aufgaben sind die Bildung diverser Hormone und Enzyme (z.B. Erythropoetin, Calcitriol, Renin) sowie Gluconeogenese (26, 27).

1.2 Nierenzysten

Eine Zyste (*altgriechisch* κύστις – *kýstis*, *dt.* die Blase) ist ein Hohlraum im Gewebe des Körpers, welcher von Epithel ausgekleidet wird. Von einer Pseudozyste spricht man, wenn anstatt einer Epithelschicht lediglich eine bindegewebige Membran um die Gewebetasche vorliegt. Liegt der Zyste ein Abflusshinderniss zugrunde, gilt die Bezeichnung Retentionszyste. Erworbene Nierenzysten können einfach oder multipel, ein- oder doppelseitig vorkommen, sind von einem einfachen Epithel ausgekleidet und im Inneren zumeist mit einer gelblich klaren Flüssigkeit gefüllt (28). Im Verlauf nehmen Nierenzysten üblicherweise an Größe zu. Nach Park H. et al. wird eine Zunahme von jährlich 14 mm beschrieben (29). Andere Studien zeigen allerdings eine Abnahme des Größenwachstums mit steigendem Alter (30). Nierenzysten können aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation näher beschrieben werden. So werden perirenale, bzw. subkapsuläre Zysten von kortikalen, medullären und parapelvinen abgegrenzt. Pararenale Zysten sind regelhaft mit der Niere assoziiert (31). Eine weitere Einteilung der Nierenzysten findet aufgrund bildmorphologischer Kriterien statt. Hierbei werden einfache den komplizierten Nierenzysten gegenübergestellt, mit sich anschließenden Konsequenzen für das weitere Vorgehen und Therapie.

1.2.1 Einfache Nierenzysten

Das Alter gilt als wichtigster Indikator für das Vorhandensein einfacher Nierenzysten, dabei nimmt die Prävalenz der Nierenzysten mit dem Alter der untersuchten Personen zu (32-34). In der Literatur finden sich Prävalenzen von 5 bis 41%, dabei ist der kraniale

Nierenpol als die häufigste Lokalisation beschrieben (6, 7, 32-34). Bei Männern sind diese doppelt so häufig zu finden als bei Frauen und bei ca. 20% aller Patienten in der 5. Lebensdekade sowie bei 50% der Obduktionen werden einfache Nierenzysten detektiert (6, 35). Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz werden neben Alter und männlichem Geschlecht ebenfalls zu den Risikofaktoren der Entstehung von blanden Nierenzysten gezählt (36-38). Als weitere Risikofaktoren der einfachen Nierenzysten wurden Nikotinabusus, erhöhte Nierenretentionsparameter und Nierensteine ausgemacht (39). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird aufgrund einfacher Nierenzysten in der Regel nicht eingeschränkt (40). Charakteristika einer einfachen Zyste (Kategorie Bosniak I, Details in Kapitel 1.5) in der nativen B-Bild-Sonographie sind nach Rübenthaler J. et al. folgende fünf Parameter: 1) hauchdünne und 2) scharf zur Umgebung begrenzte Zystenwand sowie keinerlei 3) Verkalkungen, 4) Septen oder 5) soliden Komponenten (31). Auch unkomplizierte Nierenzysten können unter anderem aufgrund retrograd aufsteigender Infektionen oder Komplikationen bei parapelviner Lage eine zeitnahe Therapie benötigen (41-43). Darüber hinaus kann ein Nierentumor (z.B. ein klarzelliges Adenom) in der Wand einer einfachen Zyste entstehen (44). (45)

1.2.2 Komplizierte Nierenzysten

Nicht jede Nierenzyste erfüllt die Kriterien einer einfachen Nierenzyste und wird folglich als kompliziert, bzw. komplex bezeichnet. Komplizierte Nierenzysten sind bezüglich ihrer Dignität durch bildgebende Verfahren oft nur schwer einzuordnen. Während die diagnostische Einordnung der unkomplizierten Nierenzysten in der Regel kein Problem darstellt, ist die Abgrenzung komplizierter Nierenzysten gegenüber Tumoren, bzw. Karzinomen für den Befundenden oftmals eine große Herausforderung (31). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass etwa 6% der asymptomatischen Nierenzysten histopathologisch zystische NCC darstellen, bedeutsam (46, 47). Von den Kriterien der einfachen Nierenzyste abweichende bildmorphologische Befunde in Ultraschall oder Schnittbildverfahren wie der CT oder MRT sind Septierungen, Wandverdickungen, Verkalkungen, solide Zystenanteile oder Kontrastmittelaufnahmen (8, 31, 48). Anhand der klinisch etablierten Klassifikation nach Bosniak können die komplexen Nierenzysten weiter eingeteilt werden (Details in Kapitel 1.5). Aufgrund der potentiellen Malignität komplizierter Nierenzysten kann je nach

radiologischer Einordnung des Befunds eine engmaschige Kontrolle bis hin zur zeitnahen Therapie (z.B. operative Resektion) erforderlich sein.

1.2.3 Differentialdiagnosen komplizierter Nierenzysten

Aufgrund der steigenden Zahl bildgebender abdomineller Untersuchungen in den vergangenen Jahren nahm auch die Häufigkeit der Zufallsbefunde der zum Untersuchungszeitpunkt noch asymptomatischen Nierentumore zu (49, 50). Problematisch ist hierbei das Vorkommen von Tumorentitäten mit zystischen Anteilen (51). Die wichtigste Differentialdiagnose der zystischen oder soliden Nierenläsionen ist das NCC. Es ist mit 85% der häufigste bösartige Tumor der Niere und macht 3% aller maligner Tumorerkrankungen aus (52, 53). Der Häufigkeitsgipfel liegt dabei in der siebten Lebensdekade (5). NCC sind mehrheitlich Zufallsbefunde, da sie nur in etwa 10% der Fälle symptomatisch sind (2). Das Angiomyolipom und das weitaus seltenere Onkozytom sind die häufigsten benignen Nierentumore, die klinisch detektiert werden (8). Weitere alternative Diagnosen sind infizierte oder eingeblutete Nierenzysten (4, 54). Daneben kommen noch polyzystische Nierenerkrankungen, Granulome, Urogenitaltuberkulose sowie maligne Neoplasien wie Metastasen und das Urothelkarzinom des Nierenbeckens in Betracht (5). Zunehmend im Süddeutschen Raum, in Europa aber besonders in Mittelmeerländern, finden sich zystische Echinokokkosen durch den Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) (55). Bei parapelvinen Nierenzysten mit enger Lokalisation zum Nierenbeckenkelchsystem ist eine Missinterpretation als Harnabflussstörung oder Ausstülpung des Kelchsystems möglich, weshalb ein Ausschluss der Verbindung zwischen Zyste und Pyelon Klarheit schafft (56).

1.3 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) zur Analyse von Niere und Nierenzysten

In der Vergangenheit wurden Zufallsbefunde renaler Läsionen mittels klassischen Ultraschalles (US), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) weiter abgeklärt. Eine Alternative und vergleichsweise junges, sich rasch etablierendes Verfahren ist der CEUS. Die Vorteile dieses Verfahrens gegenüber den klassischen Schnittbildmodalitäten sind neben der enormen zeitlichen Auflösung, die

Abwesenheit von Strahlenbelastung und Nephrotoxizität der Kontrastmittel (KM) sowie die deutlich geringeren Kosten (3). Bei geeigneter Geräteausstattung und Erfahrung des Anwenders kann der CEUS die großgerätebasierten Untersuchungsmethoden bei vielen klinischen Fragestellungen nicht nur sinnvoll ergänzen, sondern in mehr und mehr Fällen ganz ersetzen (57). Insbesondere bei Nierenzysten hat sich neben speziellen Nieren-Protokollen in der CT und MRT die Sonographie in Kombination mit dem CEUS bewährt (2). Näheres hierzu in den folgenden Kapiteln.

1.3.1 Entstehung und Entwicklung des CEUS und der Ultraschallkontrastmittel

Nachdem in den 1930er und 1940er Jahren die Gebrüder Dussik erste Versuche unternahmen mit Hilfe von Ultraschall Gehirntumore zu detektieren, dauerte es noch bis in die 1970er Jahre diese Technik für den medizinischen Gebrauch als B-Bild-Sonographie zu entwickeln (58). Nach Frentzel-Beyme B. waren „bis Ende der 70er Jahre [...] Ultraschaller immer noch belächelte Einzelkämpfer, die Mondlandschaften in dunklen Räumen auf mysteriöse Art und Weise bildlich darstellten.“ (59). Erst zu Beginn der 80er Jahre gelang der Sonographie der Durchbruch und fand Einzug in viele Fachbereiche. Als allerdings Ende der 1980er Jahre für die CT und MRT die jeweiligen KM zugelassen wurden, sank der Stellenwert der Ultraschalldiagnostik in vielen klinischen Disziplinen rapide. Dies änderte sich erst wieder Ende der 1990er Jahre mit dem technischen Fortschritt der Sonographiegeräte und der Erfindung der Ultraschallkontrastmittel (USKM) (60). Während der CEUS zu Beginn insbesondere für die B-Mode-Anwendungen der Kontrastechokardiographie eingesetzt wurde, entwickelte er sich rasch zu einem bedeutenden diagnostischen Werkzeug mit einer Vielzahl von Anwendungsgebieten (59, 61). Hierauf wird in Kapitel 1.3.3 weiter eingegangen.

Von einer großen Zahl getesteter USKM um die Jahrtausendwende haben es später nur ein kleiner Teil zur klinischen Zulassung geschafft. Levovist® (Schering AG, Berlin), welches als erstes Produkt eine Zulassung in Europa erhielt, ist inzwischen von SonoVue® (Bracco/Altana, Konstanz) verdrängt und anschließend vom Markt genommen worden (62).

Um den diagnostischen Wert der USKM weiter zu steigern, gibt es derzeit Bestrebungen einzelne spezifische Strukturen auf molekularer Ebene im Körper des Patienten mit Hilfe des CEUS sichtbar zu machen. Hierzu werden die Membranen der Gasbläschen mit spezifischen Liganden versehen, die möglichst selektiv an ein Targetmolekül binden sollen. Lokale Anreicherungen dieser Zielstrukturen bei beispielsweise malignen Prozessen oder Entzündungen im Gewebe können daraufhin mit Hilfe der Sonographie detektiert werden. Da bei diesem Verfahren selbst einzeln gebundene Gasbläschen mittels CEUS dargestellt werden können, spricht man hier laut Pochon S. et al. vom „molecular ultrasound imaging“ (63). Darüber hinaus konzentriert sich die Forschung seit einigen Jahren darauf, die Technik zur Herstellung und Verwendung der Mikrobläschen zukünftig nicht nur diagnostisch zu nutzen. Mit Therapeutika beladene Gasbläschen können aufgrund ihrer geringen Größe von nur wenigen Mikrometern (1 – 10 μm) sämtliche Endstromgebiete problemlos erreichen. Dort kann unter sonographischer Kontrolle gezielt die Wirkstoffkomponente zur lokalen Therapie freigesetzt werden. Dies erfolgt durch iatrogene Zerstörung der Mikrobläschen exakt am Zielort. Mittels Aussendung spezieller Ultraschallwellen, nachdem das Medikament zuvor systemisch (z.B. peripher intravenös) verabreicht wurde, wird die Oberfläche zum Platzen gebracht und der Wirkstoff freigesetzt (64). Eine andere Strategie ist es wirkstoffbeladene Mikrobläschen mit spezifischen Liganden an der Membranoberfläche zu kombinieren. Nach der Bindung eines solchen Gasbläschens mit seinem Target kann die therapeutisch aktive Substanz mit der Zeit langsam ins Gewebe übertreten. Denkbar ist auch eine Kombination aus beiden beschriebenen Verfahren (57, 62).

1.3.2 Biophysikalische und technische Grundlagen des CEUS

Um die Anwendung des CEUS und der USKM nachvollziehen zu können, ist es nötig, die grundlegenden biophysikalischen Interaktionen der Kontrastmittelmikrobläschen mit dem Schallfeld zu verstehen. Je nach Produzenten variiert die Zusammensetzung der USKM, was mit unterschiedlichen Eigenschaften einhergeht. Allen gemeinsam ist jedoch prinzipiell, dass ein Mikrobläschen mit einem Gas gefüllt und von einer Hülle umgeben und stabilisiert wird. In den Präparaten der zweiten Generation von USKM (z.B. SonoVue®) werden im Gegensatz zu denen der ersten Generation (z.B. Levovist®) anstelle von Raumluft nun hydrophobe Gase wie Schwefelhexafluorid (SF_6) oder Perfluorkarbone verwendet. Diese haben aufgrund ihrer chemisch-physikalischen

Eigenschaften eine weitaus geringere Löslichkeit im Blut, was zu einer deutlich erhöhten Stabilität der Gasbläschen führt. Sie sind zudem inert und nichttoxisch. Das aktuell den europäischen Markt dominierende SonoVue® verwendet das gasförmige Schwefelhexafluorid, welches durch eine Membran aus Phospholipiden stabilisiert wird. Eine schematische Darstellung eines USKM-Mikrobläschens findet sich in **Abbildung 3**.

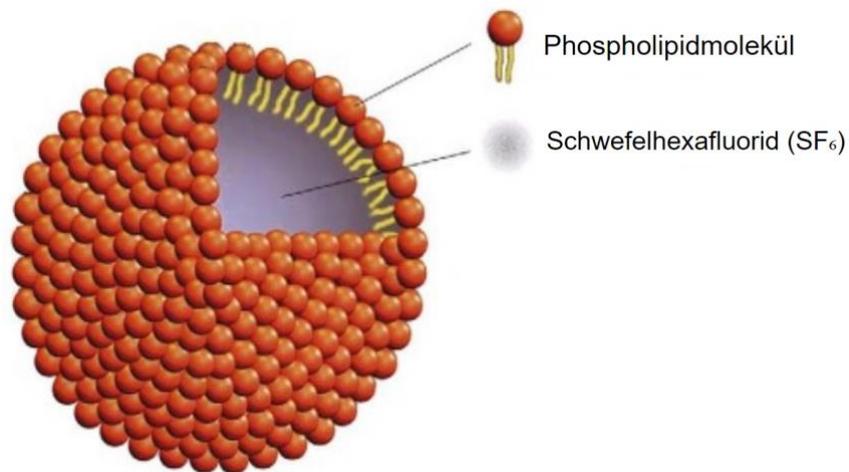


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines USKM-Mikrobläschens; hier: SonoVue® bestehend aus gasförmigem SF₆ im Inneren, umgeben von einer Membran aus Phospholipidmolekülen. (Abbildung adaptiert aus Greis C.) (65)

Während früher unter Verwendung von Raumluft die Lungenpassage aufgrund der schnellen Änderung der Partialdrücke zur raschen Zerstörung der Mikrobläschen führte, ist dieser Effekt bei den heute verwendeten USKM weitaus langsamer. Eine Eigenschaft der zuvor genannten Gase ist, dass diese die Oberflächenmembranen in wässriger Umgebung wie Blut nicht durchdringen können. Erst an der Gas-Gas-Grenzfläche in den Lungenalveolen verlassen diese allmählich die Mikrobläschen und werden an die Atemluft abgegeben (57). Die Ausscheidung der Gase erfolgt rein pulmonal innerhalb einer viertel Stunde ohne jegliche Nierenbelastung. Die USKM sind somit nicht nephrotoxisch (66). Eine Testung auf eingeschränkte Nierenfunktion ist daher nicht nötig (67).

Die derzeit auf dem Markt verfügbaren Präparate bestehen aus einer Mischung verschieden großer Mikrobläschen zwischen 1 und 10 µm. Damit sind diese USKM sehr gut lumengängig und verteilen sich im Gefäßsystem identisch zu Erythrozyten, diffundieren jedoch nicht wie in der CT oder MRT ins Interstitium (68). Aufgrund dieser Eigenschaft werden sie auch als Bloodpooltracer bezeichnet (69). Bei den derzeit

erhältlichen USKM mit SF₆ entstehen aus 1,0 ml Suspension ca. 200-Millionen Mikrobläschen mit je 4–8 µl Gasmenge (57).

Der Wirkmechanismus der USKM beruht auf dem Impedanzsprung zwischen dem Gas und dem umgebenden Medium (Gewebe oder Flüssigkeit). Die starke Reflexion der Ultraschallimpulse an der Grenzfläche führt zu einer gesteigerten Sichtbarkeit der Mikrobläschen. Sendefrequenz, Bläschendurchmesser und -anzahl sowie der Dichteunterschied zur Umgebung bestimmen dabei das Ausmaß, um welches das Echosignal erhöht wird. In der Literatur finden sich Werte zur Steigerung der Echosignalintensität zwischen 15 und 25 Dezibel (dB) bei niedrigen Ultraschallenergien (70). Eine weitere Erhöhung um 30 – 35 dB entsteht durch Resonanzeffekte bei steigenden Sendeenergien des Ultraschalls. Mit Zunahme der Energie des Schalls beginnen die Mikrobläschen zu schwingen. Dabei oszillieren diese nicht nur in der angeregten Grundfrequenz, sondern zusätzlich auch in harmonischen Oberschwingungen. Die Frequenzen der Oberschwingungen weichen von der durch das Sonographiegerät ausgesendeten sowie vom Gewebe reflektierten Grundfrequenz ab und bewirken damit eine weitere Signalsteigerung (71). Dabei werden die Signale aus dem Gewebe als linear bezeichnet, während die Signale des USKM als nichtlinear gelten. Das Resonanzverhalten ist neben dem verwendeten Gas und der Membran insbesondere von der Größe der Mikrobläschen abhängig. Bei einem Durchmesser von 2 – 7 µm liegt die Resonanzfrequenz passend im Frequenzbereich von 2,5 – 10 Megahertz (MHz) und somit im gängigen Sendebereich moderner Ultraschallgeräte (62). Neuere Sonographiegeräte im mittleren und oberen Preissegment können dank CEUS-spezifischer Modi die nichtlinearen Signale der USKM von den linearen Reflexionen der Umgebung selektieren. Durch Auslöschung des linearen Anteils mittels spezieller Software am Gerät entsteht daraus ein Kontrastbild. Dies geschieht bei minimaler Verzögerung beinahe in Echtzeit mit Hilfe sogenannter Harmonic-Imaging-Techniken (72). Die hohe örtliche Auflösung des CEUS ermöglicht sogar die Darstellung einzelner Mikrobläschen (68).

Bei der Anwendung des CEUS spielt der Mechanische Index (MI) eine wichtige Rolle. Dieser ist ein theoretisches Maß für die Schallintensität und somit Energie, die von der Ultraschallsonde in das zu untersuchende Gewebe ausgesendet wird. Bei nicht-kontrastverstärkten Untersuchungen ist üblicherweise vorab die größtmögliche, vom

Gerät angebotene, MI-Einstellung (MI 1,6 – 1,9) hinterlegt. Mit steigender Energie nimmt die Oszillation der Mikrobläschen der USKM zu. Bei mittleren Werten (MI ca. 0,5) kommt es zunächst zu einer Zunahme der Unschärfe der Darstellung und schließlich zu Rupturen der Oberflächenmembranen bei höheren Intensitäten (MI > 0,5). Eine graphische Veranschaulichung hierzu findet sich in **Abbildung 4**. Um das Platzen der Gasbläschen zu verhindern, ist es essenziell sehr niedrige Einstellungen des MI von < 0,2 vorzunehmen. Moderne Ultraschallgeräte, die über die bereits zuvor erwähnten CEUS-Modi verfügen, haben derart niedrige MI (< 0,1) voreingestellt. Mit Abnahme der Schallintensität sinkt folglich auch die Signalintensität und damit die Eindringtiefe. Dank hoher Sensitivität sind die neuen High-End-Geräte dennoch im Stande auch in größeren Tiefen Bilder von sehr guter Qualität zu liefern (73).

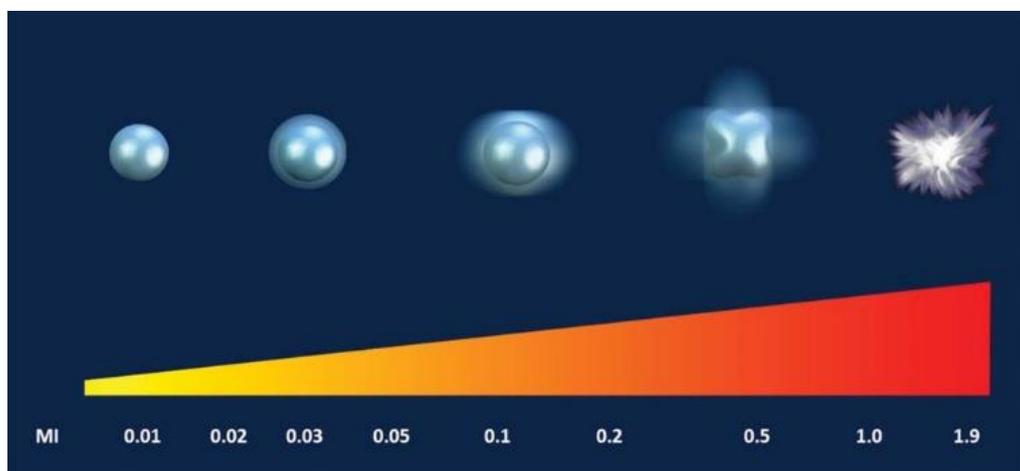


Abbildung 4: Mit zunehmenden MI beginnen die Mikrobläschen im Ultraschall zunächst zu oszillieren. Ab einem MI über 0,5 kommt es zur Ruptur der Phospholipidmembran und Zerstörung der Mikrobläschen. (Abbildung aus Greis C.) (73)

Die kurzzeitige Applikation hoher Schallintensitäten kann bei der Flash-Replenishment-Technik zur Diagnostik genutzt werden. Durch Emission hoher Energien (Flash) werden die Mikrobläschen des USKM im Untersuchungsgebiet gezielt zerstört. Anschließend kann der Wiedereinstrom (Replenishment) der Kontrastmittelbläschen gemessen und quantifiziert werden. Die Parameter Blutvolumen und Blutflussgeschwindigkeit ermöglichen eine genaue Beurteilung der Mikrozirkulation und Gewebedurchblutung im Schallfeld (73-75). Hierzu wird in der klassischen Sonographie der Farbkodierte-Doppler-Ultraschall (FKDS) verwendet, welcher im Gegensatz zum CEUS räumlich stark limitiert ist und bei niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten versagt (65).

Mit Hilfe geeigneter Software ist es darüber hinaus möglich das Wash-in und Wash-out (dt. An- und Abfluten) des USKM farbkodiert darzustellen. Durch Überlagerung dieser Farbareale mit klassischen Ultraschallbildern (B-Bild) können Gewebe mit abnormer Perfusion im Schallfeld einfacher detektiert werden (76).

1.3.3 Anwendung und klinische Anwendungsgebiete des CEUS

Die Gabe des USKM erfolgt zumeist intravenös (i.v.) als Bolus von 0,5–2,4 ml, gefolgt von 5 – 10 ml isotonischer Natriumchloridlösung. Je nach Zielorgan und Ultraschallsystem wird ein adäquater Bolus gewählt und dieser beispielsweise in eine gut zugängliche Armvene injiziert (siehe Anhang: *Fachinformationen SonoVue®*). Dabei muss die Menge ausreichen, um im Schallfeld eine optimale Kontrastierung des Gewebes zu erreichen. Größere Mengen führen normalerweise zu einer Steigerung des Kontrasts. Eine Überdosierung hingegen führt zu Unschärfe, da schwächere Echosignale von stärkeren überlagert oder Strukturen in der Tiefe von oberflächlicheren überstrahlt werden (siehe Kap. 1.3.5) (31, 57, 73).

CEUS ist aufgrund seiner Eigenschaften eine diagnostische Modalität mit sehr großem und stetig wachsendem Anwendungsspektrum. Die Durchführung einer USKM-Untersuchung kann ohne vorherige Labordiagnostik unverzüglich in einer Vielzahl räumlicher Umgebungen (z.B. Schockraum, Notaufnahme oder Operationssaal) und Situationen direkt am Patientenbett (bedside-Untersuchung) stattfinden. Ein weiterer großer Vorteil gegenüber der CT und MRT ist die Echtzeitdarstellung der Perfusion bei unlimitierter Repetition der Anwendung, sodass umgehend kleinste Veränderungen wahrgenommen werden können (77). Dies kann insbesondere in der Notfallbehandlung von Blutungen zur raschen Indikationsstellung genutzt und wertvolle Zeit gewonnen werden.

Die ersten etablierten Anwendungen des CEUS dienten der Darstellung physiologischer oder pathologischer Durchblutung von Herz und Leber. Viele der in Europa zugelassenen USKM sind ausschließlich zum kardialen Gebrauch, während bei SonoVue® darüber hinaus für Leber-, Brust und Gefäßapplikationen sowie als Novum seit April 2018 auch zur intravesikalen Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege bei Kindern und Jugendlichen eine Zulassung vorliegt (siehe Anhang: *Fachinformationen SonoVue®*). Jeder weitere Gebrauch ist ohne offizielle Zulassung (*engl. off-label*) und unterliegt

damit der alleinigen Verantwortung des Anwenders (77). Im klinischen Einsatz werden die USKM des Weiteren auch zur Beurteilung der Perfusion von Darm, Hoden, Lymphknoten, Milz, Nieren, Pankreas, Prostata, Schilddrüse und vielen weiteren Organen genutzt (77-79). Ziel ist es dabei hypo- oder hyperperfundierte Areale in Gefäßen und Geweben zu erfassen oder auszuschließen. Stenotische Angiopathien und Zysten zeigen sich im CEUS beispielsweise minderdurchblutet, während Aneurysmen, entzündliche Prozesse und maligne Tumoren mit einer Hyperperfusion einhergehen (79). Legt man den Untersuchungsfokus auf die Mikrozirkulation in einem bestimmten Organparenchym, ist eine verringerte bis fehlende Anreicherung des USKM als Hypoämie bis hin zur Ischämie zu interpretieren. Als potentielle Ursache bei Akutgeschehen kommt hierbei ein Infarkt des jeweiligen Organs in Betracht, nach welchem im Anschluss gefahndet werden kann (80, 81). Da die Mikrobubbles der USKM ein gesundes Gefäßsystem nicht verlassen können, ist es möglich pathologische Extravasate bei Dissektionen oder Rupturen aufzuspüren (82). Ebenso lassen sich nach Traumata aktive Blutungen aufgrund von Gefäßwandverletzungen darstellen (83, 84). Bewährt hat sich die Technik zudem bei Verlaufskontrollen nach Gefäßinterventionen. In Folge einer Gefäßprothesenimplantation (z.B. nach Endovaskulärer Aortenreparatur) können etwaige Komplikationen durch Endoleaks problemlos am Krankenbett des Patienten abgeklärt werden (85, 86). Weiter konnte in Studien gezeigt werden, dass mit Hilfe des CEUS ein Ansprechen auf verschiedene anti-angiogenetische Tumorthérapien oder deren Versagen zu einem frühen Zeitpunkt möglich ist (87-90). Fischer T. et al. konnte zeigen, dass der CEUS nach Nierentransplantation geeignet ist, um Frühzeichen von Abstoßungsreaktionen zu beurteilen (91). Dies sind nur einige Beispiele anhand derer die vielseitigen Einsatzgebiete dieses Verfahrens vorgestellt werden sollen.

1.3.4 CEUS zur Diagnostik von Nierenzysten

Ein Großteil der diagnostizierten Nierenzysten geht auf Zufallsbefunde in der CT und MRT zurück. Aufgrund der großen Zahl schnittbildgebender Untersuchungen wird eine ebenso große Menge an Nierenzysten inzidentell entdeckt (49, 50). Da diese Befunde initial nicht auf spezifischen Schnittbildtechniken zur Darstellung von Nierenpathologien beruhen und folglich deren Dignitäten nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden können, ist eine weitere Abklärung obligat. Üblicherweise folgt zur weiteren Charakterisierung eine sonographische Bildgebung, bei der die große Mehrheit der

Nierenzysten, genauer die einfachen Nierenzysten (siehe Kapitel 1.2.1), sicher diagnostiziert werden können. Handelt es sich nicht nur um eine einfache Nierenzyste, lassen sich unter Anwendung spezieller Nierenprotokolle in einer zusätzlichen CT- oder MRT-Untersuchung die komplizierten Nierenzysten (siehe Kapitel 1.2.2) genauer bewerten (45). Alternativ hierzu kann der CEUS eingesetzt werden (48, 92, 93). Dieser etabliert sich aufgrund seiner zahlreichen Vorteile gegenüber den Schnittbildverfahren zunehmend als fester Bestandteil im klinischen Work-up der Diagnostik von Nierenzysten (siehe Kapitel 1.3) (31, 77, 94). Insbesondere bei kleinen Nierenzysten ist der CEUS gegenüber der nativen B-Bild-Sonographie sensitiver (95). Aufgrund sich unterscheidender Perfusionsmuster von pathologischen Nierenarealen und übrigen Nierengewebe kann eine sichere Demarkierung der Läsionen durch einen erfahrenen Untersucher rasch erfolgen (54, 96).

Der Ablauf einer CEUS-Untersuchung mit speziellem Fokus auf zystische Veränderungen der Niere beginnt standardgemäß mit einer nativen B-Bild-Sonographie zur ersten Orientierung. Bei Vorliegen fokaler zystischer Strukturen können diese als Region-of-Interest (ROI) für die nun folgende farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und die spätere CEUS lokalisiert werden (65, 76). Üblicherweise wird zur Nierendarstellung ein konvexer Multifrequenzschallkopf mit Frequenzspektrum zwischen 1 und 9 MHz verwendet. Diese Frequenzen gewährleisten eine suffiziente Eindringtiefe bei adäquater Ortsauflösung. Neben einem Konvexschallkopf (*engl.* curved-array transducer) bietet sich bei oberflächlichen ROIs auch die Anwendung eines Linearschallkopfes an. Da diese mit höheren Frequenzen arbeiten reduziert sich die Eindringtiefe zugunsten einer gesteigerten Ortsauflösung in geringerer Tiefe (77). Mit Hilfe der FKDS kann die Vaskularisation im Schallfeld dargestellt werden, wie dies in **Abbildung 5** dargestellt ist.

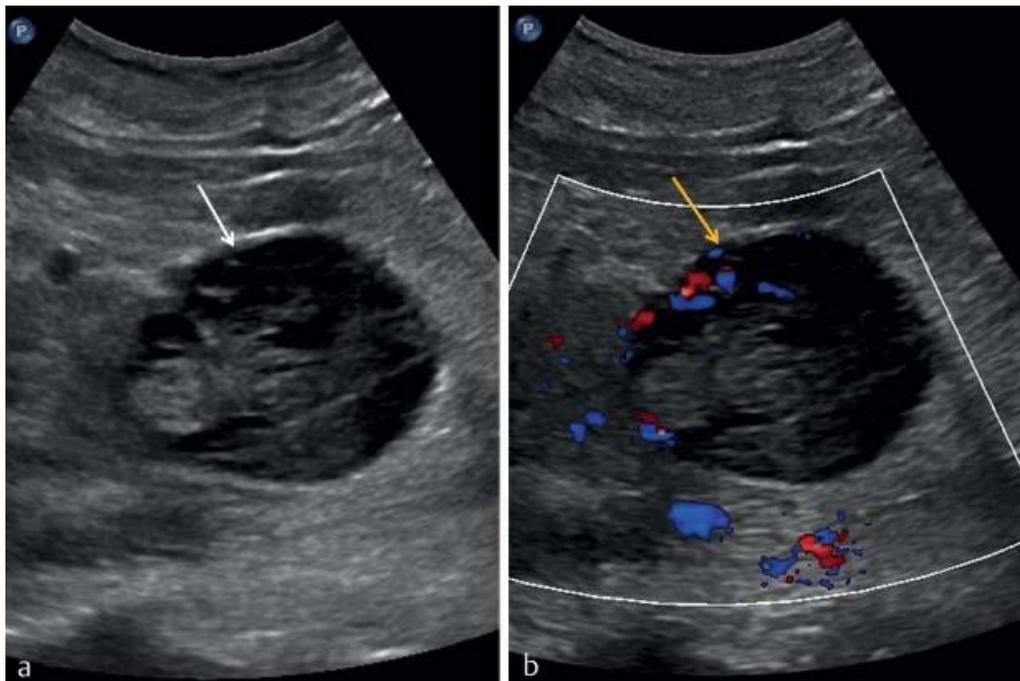


Abbildung 5: a) Natives B-Bild einer Nierenzyste (Bosniak IV) mit unscharfer Abgrenzung zum Nierenparenchym mit soliden und liquiden Komponenten (weißer Pfeil). b) Randständig ist eine Hypervaskularisation in der FKDS darstellbar (gelber Pfeil). (Abbildung aus Rübenthaler J. et al.) (31)

Die exakte Evaluation der Nierenzyste erfolgt schließlich mit Hilfe des CEUS. Auf dem Ultraschallgerät muss zunächst die passende Software aktiviert werden. Ein geeigneter $MI < 0,2$ sollte dabei automatisch hinterlegt sein. Anschließend wird eine ausreichende Menge des USKM intravenös appliziert. Zur optimalen Kontrastierung der Nieren werden je nach Ultraschallsystem ca. 2,0 ml des USKM als Bolus unmittelbar gefolgt von 5–10 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung injiziert (Details in Kapitel 1.3.3 und im Anhang - *Fachinformationen SonoVue®*) (31, 97, 98). In den meisten Fällen bietet die CEUS-Software des Geräts eine Echtzeitdarstellung im geteilten Bildschirm (*engl. split-screen*) an, wie dies exemplarisch in **Abbildung 6** dargestellt ist. Während auf der einen Monitorhälfte das native B-Bild projiziert wird, findet sich zeitgleich auf der anderen Hälfte das CEUS-Kontrastbild als farbkodiertes Overlay (77).

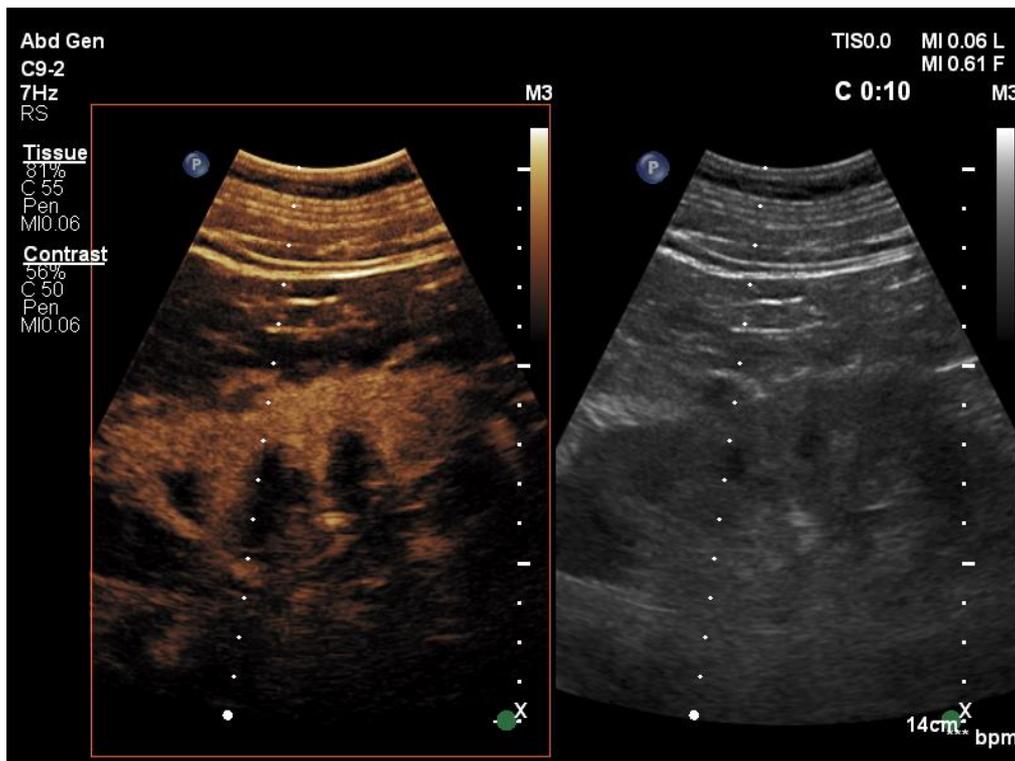


Abbildung 6: Darstellung der CEUS-Untersuchung mittels geteilten Bildschirms (*engl.* split-screen). Links wird das kontrastmittelverstärkte Ultraschallbild angezeigt, während rechts das entsprechende B-Bild dargestellt wird.

Mit der Injektion des USKM sollte eine Stoppuhr gestartet werden. Anschließend kann der Untersucher das Wash-in und Wash-out des USKM in der ROI verfolgen. Dabei sollten in jeder Phase neben Einzelbildern auch Videosequenzen aufgenommen werden. Dies dient einerseits der Dokumentation und andererseits der exakten Beurteilung von Vaskularisation und Perfusion der Zielstruktur im Nierenparenchym. Da es selbst bei niedrigem MI zu kontinuierlicher schallinduzierter Zerstörung der Gasbläschen kommt, sollten zwischen den repräsentativen Phasen jeweils Schallpausen erfolgen (99).

Die Phasen der Nierendarstellung mittels CEUS beginnen ca. 10–20 Sekunden nach Injektion mit einer starken Anreicherung (*engl.* enhancement) des USKM in der Nierenrinde. Dies ist die arterielle Phase, die in der Niere auch kortikale Phase genannt wird. Dem folgt von peripher nach zentral etwa weitere 10–20 Sekunden. später das Nierenmark mit den charakteristischen Markpyramiden. Diese sogenannte medulläre Phase zeigt ein etwas geringeres Enhancement im Vergleich zur Rinde. Die Mikrobläschen lassen sich dort etwa für eine halbe Minute nachweisen. Insgesamt zeigen die Nieren für einen Zeitraum von 2–2,5 Minuten post injectionem eine maximale Kontrastmittelanreicherung. Bis zu diesem Zeitpunkt sollte die Untersuchung

abgeschlossen sein, da anschließend in der Spätphase die Kontrastierung aufgrund des Wash-out nachlässt (10, 100, 101).

Wünscht man beide Nieren mittels CEUS zu betrachten ist dies aufgrund technischer Limitationen nicht simultan möglich. Da die Applikation der USKM theoretisch beliebig oft wiederholt werden kann, empfiehlt sich eine sequenzielle Beurteilung. Nach einer Zeit von 6–10 Minuten sind die meisten Mikrobläschen verschwunden und eine erneute Untersuchung kann gestartet werden (99).

1.3.5 Grenzen und Fehlerquellen des CEUS

Die physikalischen Eigenschaften des Ultraschalls und die technische Ausstattung des Sonographiegeräts definieren die Grenzen ihrer Anwendung. Dabei sind die grundlegenden Limitationen des CEUS mit denen des nativen US gemein. Meteorismus führt zur Totalreflexion des Schalls während bei Adipositas die Eindringtiefe nicht ausreicht, sodass in beiden Fällen tiefer liegende Organe nicht dargestellt werden können. Zur Beurteilung der Nieren und anderer Organe ist eine adäquate Patientenmitarbeit unabdingbar, da neben Atemkommandos auch Lagemanöver zur lückenlosen Bildgebung nötig sein können (54).

Mit speziellem Blick auf den CEUS ist vor Untersuchung primär zu klären, ob das zur Verfügung stehende Ultraschallgerät einschließlich der Schallköpfe über die nötigen technischen Voraussetzungen verfügt und eine geeignete Software aufgespielt ist (Details in Kapitel 1.3.2). Derartig ausgestattete moderne High-End-Geräte sind aufgrund der hohen Anschaffungskosten bislang nicht flächendeckend verfügbar. Während der Diagnostik ist nach Applikation des USKM die arterielle Phase zeitlich stark limitiert. In einem kurzen Zeitfenster von nur wenigen (ca. 10–20) Sekunden beginnt und endet diese Phase, weshalb zur exakten Beurteilung eine wiederholte USKM-Injektion indiziert sein kann und die Kosten der Untersuchung steigen (102).

Aus den diversen Limitationen ergeben sich die potentiellen Fehlerquellen, die bedacht und vermieden gehören. Generell sollte stets ein standardisierter und systematischer Untersuchungsablauf eingehalten werden. Dies gilt insbesondere für den unerfahrenen Untersucher. Schlechte Schallbedingungen durch Meteorismus oder Adipositas können häufig durch gezielte Atemkommandos und/oder Umlagerung des Patienten verbessert werden (54).

Einer schlechten Bildqualität können zahlreiche Ursachen zugrunde liegen. Die korrekte Einstellung des MI ist beim CEUS essentiell. Ein zu hoher Wert ($MI > 0,2$) führt zum Platzen der Mikrobläschen. Verstärkt wird dieser Effekt in Kombination mit einer zu langen Beschallungsdauer. Kompensatorisch kann weiteres USKM verabreicht werden. Dem folgt allerdings eine vermehrte Abschattung tieferer Regionen aufgrund verringerter Schallpenetration. Reagiert man nun hierauf mit Steigerung der Sendeleistung durch weitere Anhebung des MI schließt sich der von Dietrich C.F. et al. beschriebene „Circle of Disaster“ (99).

Da im Schallnahfeld höhere Energien auf das USKM einwirken, kommt es hier in der Regel zu einer stärkeren Destruktion der Bläschen als in der Tiefe. Sobald dem Betrachter dies auffällt, sollte der MI reduziert werden. Da dies mit einer verringerten Eindringtiefe des Ultraschalls einhergeht, kann zum Ausgleich eine niedrigere Schallfrequenz eingestellt werden. Darunter verringert sich allerdings die räumliche Bildauflösung (31). Die Kunst liegt darin, die ideale Balance zwischen Auflösung, Eindringtiefe und MI-Einstellung zu finden.

Eine weitere Fehlerquelle liegt in der Interpretation des CEUS. Bei langsamen Blutflussgeschwindigkeiten kann es selbst bei niedrigen MI-Werten zu einer vermehrten Kontrastmittelzerstörung kommen. Eine Fehlinterpretation als pathologisches Wash-out liegt dabei nahe. Wie bereits in Kapitel 1.3.3 beschrieben, ist auch die Wahl der geeigneten Applikationsmenge des USKM für eine korrekte Darstellung der Zielstruktur von großer Bedeutung. Zu hohe Dosen führen zu Artefakten wie Überstrahlung tiefer Areale und Abschattungseffekten, während bei zu geringer Dosierung pathologische Befunde während des Wash-out gegebenenfalls nicht festzustellen sind. Mittels initialer und repetitiver Gabe adäquater USKM-Boli kann dem vorgebeugt werden (31, 103-105).

1.3.6 Nebenwirkungen der Ultraschallkontrastmittel

Die Nebenwirkungen des CEUS beruhen auf potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der USKM. Dabei wurden überwiegend leichte Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet (62). Am Beispiel des in Europa am häufigsten verabreichten USKM SonoVue® waren die UAW zumeist nicht schwerwiegend und nur temporär bei spontaner Rückbildung. Zu beachten ist allerdings, dass mit einem geringen Risiko von 1:10.000 in seltenen Fällen eine Anaphylaxie auftreten kann (106).

Bei i.v.-Applikation wurde in Studien am häufigsten über Übelkeit, Kopfschmerzen und Irritationen an der Einstichstelle berichtet. Ein detaillierter Überblick über die Nebenwirkungen findet sich im Anhang unter *Fachinformationen SonoVue®*.

Die wenigen absoluten Kontraindikationen zur Applikation von SonoVue® sind laut Hersteller Bracco und der European Medicines Agency (EMA) folgende (107):

- Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe
- Rechts-Links-Shunt
- Schwere arterielle oder pulmonale Hypertonie
- Akutes Atemnotsyndrom

Weitere relative Kontraindikationen, bei denen eine besonders gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung sowie im Falle einer Applikation eine intensive Überwachung des Patienten während und nach der Untersuchung erfolgen sollte, sind (107):

- Bekannte andere Überempfindlichkeitsreaktionen (allergischer oder pseudo-allergischer Genese)
- Vorbestehende kardiopulmonale Instabilität (Akutes Koronarsyndrom, kurz zurückliegende Koronarintervention, Herzinsuffizienz NYHA III^o/IV^o, akutes Herzversagen, signifikante kardiale Rhythmusstörungen)

Liegen beim Patienten ein oder mehrere dieser Faktoren vor, besteht ein erhöhtes Risiko auf systemische Reaktionen. Dabei können allergieähnliche oder vasodilatative Symptome zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Da selbst unter der Gabe von 52 ml SonoVue® in klinischen Studien keinerlei Nebenwirkungen festgestellt werden konnten, sind derzeit keine Symptome einer etwaigen Überdosierung beschrieben. Aufgrund mangelnder klinischer Daten sollte das Präparat bis auf Weiteres nicht bei Schwangerschaft eingesetzt werden. Stillen hingegen ist nach einer ausreichenden Wartezeit von zwei bis drei Stunden nach Injektion unbedenklich (107).

1.4 Überblick zu weiteren bildgebenden Verfahren der Nieren

Die erste Säule der Abklärung unklarer Nierenläsionen ist bis dato die native B-Bild-Sonographie. Bei hier unklaren Befunden bestand in der Vergangenheit die weitere Eskalation in der Schnittbildgebung mittels CT oder MRT. Seit Einführung der USKM

werden zur Beurteilung komplizierter Nierenzysten diese klassischen Modalitäten zunehmend durch den CEUS ersetzt. Das Nutzen-Risiko- sowie Nutzen-Kosten-Verhältnis kommen diesem Verfahren dabei zugute. Es folgt ein kurzer Überblick der neben dem CEUS etablierten bildgebenden Modalitäten zur Befundung renaler Läsionen.

1.4.1 B-Bild Sonographie

Einer jeden CEUS-Untersuchung geht eine B-Bild-Sonographie voraus. Darüber hinaus findet sich in der Split-Screen-Darstellung des CEUS neben dem Kontrastbild ein B-Bild. Aufgrund der Impedanzsprünge an Grenzflächen von Geweben kommt es zu unterschiedlich starken Reflexionen der Ultraschallwellen. Der Laufzeitunterschied der reflektierten Schallwellen am Schallkopf dient der Berechnung der Entfernung dargestellter Strukturen, während die Echogenität als Marker der Dichte des Gewebes in Graustufen übersetzt wird. Diese beiden Werte werden nun einzelnen Bildpunkten zugeordnet, wodurch eine Bildpunktreihe entsteht. Durch ein Nebeneinander vieler derartiger Bildreihen entsteht eine zweidimensionale Darstellung. Das B-Bild (*syn.* Grauwertbild, *engl.* brightness-modulation) stellt sich damit als das klassische schwarz-weiß-graue Ultraschallbild dar (108). Aufgrund der Physik des Schalls gibt es eine Wechselbeziehung zwischen Schallfrequenz, Eindringtiefe und räumlicher Auflösung des B-Bilds. Mit steigender Frequenz nimmt die räumliche Auflösung zu, allerdings unter Verlust der Eindringtiefe (79, 109). Um ein optimales Bild zu generieren sollte daher die Ultraschallsonde stets möglichst nah am Zielorgan positioniert werden (31, 110). Zur Nieren-sonographie bietet sich ein 3,5–5 MHz Sektor- oder Curved-Array-Schallkopf an (111).

Das B-Bild-Verfahren ist aufgrund der gefahrlosen Anwendung ohne Nebenwirkungen und der flächendeckenden Verfügbarkeit bei nur geringem Kostenaufwand in der bildgebenden Diagnostik häufig die erste Wahl. Weitere Vorteile sind die rasche Erhebung von Befunden sowie die Anwendbarkeit bei Kindern und Schwangeren. Nachteilig hingegen sind die große Abhängigkeit vom Untersucher, eine nur geringe Reproduzierbarkeit, das häufige Auftreten diverser Artefakte und die vom Patienten abhängigen Limitationen (Compliance, körperliche Einschränkungen, Adipositas, Meteorismus) (108).

Zur Darstellung der Nieren in der nativen B-Bild-Sonographie findet die Untersuchung seitengetreunt statt. Während rechtsseitig das Leberparenchym als Schallfenster dienen kann, ist linksseitig eine Überlagerung mit Darmschlingen möglich. Der Ultraschallkopf muss dann von dorsal auf die Niere ausgerichtet werden. Jede Seite wird zuerst im Längsschnitt und anschließend im Querschnitt betrachtet. Dabei sollte der Nierenkortex echogleich oder leicht echoärmer zum Parenchym der (gesunden) Leber sein. Echoarm stellen sich Markpyramiden dar, während der echoreiche Nierensinus auch als zentraler Echokomplex oder zentrales Reflexband bezeichnet wird (112). Ein sonographischer Fankenschnitt der rechten Niere ist in **Abbildung 7** zu sehen.



Abbildung 7: Sonographie der rechten Niere, Flankenschnitt (Abbildung adaptiert aus <https://next.amboss.com/de>) (112)

1.4.2 Computertomographie (CT)

Das Prinzip der Computertomographie wurde vom englischen Physiker Sir Godfrey Hounsfield Ende der 1960er Jahre erfunden und mit Beginn der 70ern in die Praxis umgesetzt. Wie der Name beschreibt, benötigt dieses Verfahren einen Computer, der aus Schichten mehrerer Röntgenaufnahmen ein Gesamtbild aufbaut. Üblicherweise werden Querschnittsbilder des Patienten angefertigt. Die in der Gantry, bestehend aus einer sich 360°-rotierenden Röntgenquelle und einem gegenüberliegenden elektronischen Strahlendetektor, entstehenden Datensätze können anschließend zu einem dreidimensionalen CT-Bild zusammengeführt werden. Deren Auswertung erfolgt dann zumeist zweidimensional in einer der drei Körperebenen (axial, koronar oder

sagittal). Grundlage der Schnittbilder sind Berechnungen millionenfacher Absorptions- und somit Dichtewerte pro definiertem Volumenelement des Körpers (sog. Voxel). In CT-Aufnahmen lassen sich mehr als 2000 Dichtewerte gegeneinander abgrenzen und diese in bis zu 20 unterschiedlichen Graustufen darstellen (113-116).

Moderne CT-Geräte sind eine Kombination aus Spiral-CTs und Mehrschicht-Computertomographen (MSCT, *engl.* Multi-Slice-CT). Die Spiraltechnik erlaubt einen kontinuierlichen Vorschub des Patiententischs in der Gantry, während die Röntgenröhre mehrmals pro Sekunde um den Körper kreist. Das Novum der MSCT stellt ein Kranz aus mehreren Strahlendetektoren dar, sodass zeitgleich eine Vielzahl an Querschnitten aufgenommen werden können. Werden die ersten CT-Geräte heute als Single-Slice-CTs (SSCT) bezeichnet, erstellen neueste Modelle bis zu 640 Schichten (Toshiba Aquilion ONE®). Dies ermöglicht eine höhere räumliche Auflösung durch schnellere Bildfolge bei gleichzeitig kürzerer Untersuchungsdauer. Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung ist die Dual-Source-Computertomographie (DSCT), bei der zwei Röntgenröhren um 90 Grad versetzt um das Zentrum der Gantry rotieren, wodurch eine Halbierung der Aufzeichnungszeit erreicht wird (113-116).

Bei CT-Untersuchungen werden neben nativen Aufnahmen sehr häufig auch Röntgenkontrastmittel angewendet. Auf Jod basierende Substanzen führen nach Applikation (oral oder intravenös) zu einer gesteigerten Absorption der Röntgenstrahlung. Je nach Durchblutung, Gewebe und Organ reichert sich das KM unterschiedlich stark im Körper an (Enhancement). Dies ermöglicht eine differenzierte Beurteilung von ansonsten ähnlich dichten Strukturen (z.B. abdominelle Organe) (113-116).

Problematisch sind jodhaltige KM bei Patienten mit vorbestehenden Funktionsstörungen der Nieren, Schilddrüsenerkrankungen oder bei allergischen Reaktionen auf Inhaltsstoffe (113-116).

Die Vorteile der Computertomographie liegen in der schellen Akquisition hochauflösender Abbildungen einzelner Körperregionen oder bei Indikation auch des gesamten Körpers in nur einer Untersuchung (z.B. bei Polytrauma-Patienten). Der Befundende kann anschließend in den CT-Aufnahmen mit hoher Bildschärfe sowohl Weichteil- als auch Hartgewebe des Patienten betrachten. Computertomographen sind

daher flächendeckend ein grundlegender Bestandteil jeder radiologischen Einrichtung (113-116).

Da es sich bei der CT um eine Röntgenuntersuchung handelt, ist die hohe Strahlenbelastung und das damit einhergehende Krebsrisiko der größte Minuspunkt dieses Verfahrens. Sie darf daher nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung indiziert werden (rechtfertigende Indikation). Dies gilt im Allgemeinen, aber insbesondere bei Verwendung an Kindern und Jugendlichen. Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation dar. Daneben gibt es eine Vielzahl möglicher patientenbasierter, physikalischer und technischer Artefakte, die die Bildbeurteilbarkeit beeinträchtigen oder gar vollständig verhindern können (113-116).

Mit Fokus auf die Nieren wird die CT häufig unter Verwendung spezieller Nierenprotokolle zur genaueren Beurteilung unklarer renaler Läsionen eingesetzt. Sollen solide Raumforderungen der Niere abgeklärt werden, ist sie bis dato Mittel der Wahl unter den bildgebenden Modalitäten. Weitere Indikationen sind unter anderem die Darstellung etwaiger Nierensteine oder -infarkte. Unter Verwendung standardisierter CT-Protokolle können anhand von Dichteunterschieden Nierenzysten von soliden Raumforderungen oder anderen Differentialdiagnosen abgegrenzt werden (114). Die Beurteilung fokaler Verkalkungen oder Kontrastmittelaufnahmen bei Nierenzysten dient der Einteilung nach der Bosniak-Klassifikation (Details in Kapitel 1.5)(117).

1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die ersten medizinischen Aufnahmen unter Anwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) wurden in den 1970er Jahren durch Sir Peter Mansfield erzeugt. In den darauffolgenden 80er Jahren etablierte sich das Verfahren rasch und entwickelt sich seither technologisch mit großer Geschwindigkeit fort. So kann zwar die MRT heute noch nicht die CT in allen Fragestellungen vollständig ersetzen, übernimmt aber eine stetig wachsende Zahl an Indikationen. Allerdings sind Magnetresonanztomographen sowohl in Anschaffung als auch Betrieb deutlich teurer und daher weniger verbreitet als die CT (113-116).

Die MRT ist auch heute noch weitläufig unter dem historischen Begriff der Kernspintomographie bekannt. Im Englischen findet sich die Bezeichnung des Magnetic-

Resonance-Imaging, oftmals abgekürzt als MRI. Sie eignet sich in erster Linie zur Darstellung und Differenzierung von Weichteilgewebe, da dieses Verfahren auch teils ohne Verwendung von KM hervorragende Gewebekontraste abbildet. Es lassen sich damit bis auf die Lunge alle Körperregionen untersuchen. Anders als bei der CT lassen sich in der MRT aus den gesammelten Datensätzen die Schnittbilder in beliebiger Raumrichtung erzeugen (113-116).

Der große Vorteil dieser Modalität besteht in der Bilderzeugung ohne Applikation potentiell krebserregender ionisierender Röntgenstrahlung. Hingegen basiert die MR-Technik auf Verwendung starker Magnetfelder in Kombination mit Hochfrequenzimpulsen, um das Gewebe spezifisch anzuregen. Zur Diagnostik bei Kindern ist nach Möglichkeit dieses Verfahren der CT vorzuziehen. Dies gestaltet sich in der Durchführung bei dieser besonderen Patientengruppe aber aufgrund der Lärmbelastung (65 – 115 dB) während der langen Untersuchungsdauer (ca. 10 – 30 Minuten) in der beengenden Messröhre des Gerätes häufig als schwierig (113-116).

Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Magnetismus ergeben sich die Limitationen der MRT. Die derzeit üblichen Magnetfeldstärken der Geräte von 1,5–3,0 Tesla entsprechen einer mehreren zehntausendfachen Erdanziehung (ca. 30.000-fach bei 1,5 Tesla). Kommen magnetische oder magnetisierbare Gegenstände in die Nähe des Geräts werden diese vom Magneten derart angezogen, dass diese stark beschleunigt als Geschosse eine Gefahr für Patienten und Personal werden können. Daraus ergeben sich als Kontraindikation alle potentiell magnetisierbaren Implantate (z.B. alte Hüftendoprothesen) im Körper des zu Untersuchenden. Die Anwendung hochfrequenter Magnetfelder führt im Gewebe durch Absorption zu Erwärmung. Hoden, Haut und Augen sind für thermische Belastungen besonders sensibel und sollten geschont werden. Der gleiche Effekt tritt auch bei nicht-magnetisierbaren Implantaten neuerer Generationen auf. Eine starke Erhitzung dieser Materialien im Laufe der Untersuchung kann von einfacher Wärmeempfindung bis hin zu inneren Verbrennungen reichen. Herzschrittmacher oder andere elektrische Geräte könne aufgrund der magnetischen Wechselwirkungen dauerhaft beschädigt werden (113-116).

Wie auch bei den anderen bildgebenden Modalitäten, gibt es bei der MRT zahlreiche patienten- und technikbezogene Artefakte, die der Befundende erkennen und verhindern sollte (113-116).

Die zur Verfügung stehenden MR-Kontrastmittel (z.B. Gadolinium) werden zwar renal eliminiert, zeigen im Gegensatz zu den jodhaltigen Präparaten der CT jedoch keine bedeutende Nephrotoxizität. Eine Verabreichung bei niereninsuffizienten Patienten sowie bei Schilddrüsenerkrankungen ist daher möglich. (114, 115).

Die MR-Urographie und die MRT der Niere zur Differenzierung unklarer Raumforderungen sind gängige diagnostische Verfahren im klinischen Alltag. Häufig wird die MRT dabei komplementär zu unklaren CT-Befunden eingesetzt. Für jede spezifische Fragestellung ist stets das jeweils geeignete MR-Sequenzprotokoll anzuwenden (118, 119). Im Sinne einer späteren Einordnung der Nierenzysten anhand der Bosniak-Kategorien lassen sich typische Wandverdickungen und -verkalkungen sowie Septierungen beurteilen (120).

1.5 Klassifikation von Nierenzysten nach Bosniak

Die Dignität von Nierenzysten kann von sicher benigne bis sicher maligne reichen. Während bei diesen beiden Extremen die Therapie von jeher klar und unverändert ist, stellen intermediäre Befunde eine große Herausforderung dar. Um anhand bildmorphologischer Kriterien der Nierenzysten die für den Patienten beste Therapie anbieten zu können, bedarf es einer interdisziplinär anerkannten und anwendbaren Einteilung dieser Nierenzysten. Dies leistet die Bosniak-Klassifikation. Diese hat sich seit Einführung rasch etabliert, da sie ein komplexes klinisches Problem adressiert, einfach anzuwenden ist und sowohl bei Urologen als auch Radiologen Gefallen findet (47).

1.5.1 Ursprung und Kategorien

Es war Morton A. Bosniak, der 1986 in einer Publikation erstmals einen Vorschlag zur genaueren Charakterisierung der Nierenzysten über die damals etablierten Einteilungen von sicher benigne, intermediär und sicher maligne hinaus machte. Die in den 1980er Jahren stark zunehmende Zahl schnittbildgebender Untersuchungen, insbesondere der CT, führte zu einer Vielzahl inzidentell entdeckter Nierenzysten. Zeitgleich etablierten sich CT und Sonographie oder deren Kombination als primäre diagnostische Verfahren zur Abklärung renaler Pathologien. Die Gefahr bestand darin, zu viele der Nierenzysten leichtfertig als nicht benigne zu werten, was zum damaligen Zeitpunkt eine chirurgische

Exploration nach sich führte. Sein Vorschlag war es, für die CT klare Kriterien einzuführen und anhand dieser die damals dringend nötigen Erfahrungen und wissenschaftlichen Erkenntnisse zu sammeln um auf deren Grundlage im Anschluss die geeignete Therapieentscheidung bei unklaren renalen Zysten treffen zu können (11).

In der Erstbeschreibung der Klassifikation nach Bosniak finden sich vier zu differenzierende Kategorien (I, II, III und IV) der Nierenzysten. Die Einteilung basiert auf bildmorphologischen Eigenschaften in CT-Befunden. Lediglich die simplen Nierenzysten (Kategorie Bosniak I) können laut Morton A. Bosniak's Publikation von 1986 daneben auch sicher im nativen Ultraschall bestimmt werden (11). Eine Übersicht über die ursprünglichen vier Bosniak-Kategorien von 1986 findet sich in **Tabelle 1**.

Bosniak-Kategorie (1986)	Bildmorphologische CT-Kriterien	Dignität	Therapeutische Konsequenz
I	Einfache Nierenzyste: - keine Merkmale der Kategorien II-IV werden erfüllt	benigne	-
II	Minimal komplizierte Nierenzyste: - Zystenwand oder Septen mit geringfügigen Kalzifikationen - wenige feine Septen < 1mm Dicke - keine Kontrastmittelaufnahme - keine soliden Anteile	benigne	Ggf. Verlaufskontrollen
III	Zunehmend komplizierte Nierenzyste: - vermehrte, dicke oder irreguläre Kalzifikationen oder Septen - Wandverdickungen	potentiell maligne	Operative Exploration, ggf. Resektion
IV	Maligne Nierenläsion: - solide, kontrastmittelaufnehmende Anteile (zusätzlich zu den Kriterien der Kategorie III)	maligne	Operative Resektion

Tabelle 1: Übersicht der von Morton A. Bosniak im Jahr 1986 initial publizierten vier Kategorien (I-IV) zur Einteilung der Nierenzysten in CT-Befunden. (Eigene Darstellung nach Bosniak MA.) (11)

Nierenzysten der Kategorie Bosniak I sind sicher gutartig und bedürfen nach Befundstellung keiner weiteren Diagnostik oder Therapie. Es handelt sich dabei ausschließlich um einfache Nierenzysten, die in der CT oder Sonographie keinerlei Anhalt für Malignität aufweisen. Im Inneren der Zyste lassen sich dabei Dichtewerte von 0–20 Hounsfield-Einheiten (HU, *engl.* Hounsfield units) im CT-Bild messen (11).

Nierenzysten der Kategorie Bosniak II gestalten sich minimal kompliziert. Sie gelten als vorwiegend benigne weshalb auf eine Operation verzichtet und anstatt dessen

Verlaufskontrollen regelmäßig erfolgen sollten. Findet sich in der Schnittbildgebung eine erhöhte Strahlenabsorption des Zysteninhalts, kleinste Wandverdickungen oder Verkalkungen oder schmale Septen fallen Nierenzysten in diese Gruppe. Auch infizierte Zysten gehören hierunter (11).

Nierenzysten der Kategorie Bosniak III sind zunehmend kompliziert und daher potentiell maligne. Eine Einteilung hierzu erfolgt bei Vorliegen der Charakteristika aus Kategorie Bosniak II in Kombination mit Hinweisen auf Malignität. Dies sind beispielsweise Kontrastmittelaufnahme der Wände oder Septen sowie einer Mehrfachseptierung der Zyste. Neben malignen Tumoren wie das zystische NCC sind bei Befunden, die dieser Bosniak-Kategorie zugeordnet werden, auch benigne Raumforderungen beobachtet worden. Darunter befanden sich eingeblutete, chronisch infizierte und vernarbte Nierenzysten. Da das Risiko der potentiellen Malignität in dieser Gruppe überwiegt, sollten all diese Nierenzysten nach Möglichkeit operativ entfernt und anschließend einer histologischen Begutachtung zugeführt werden. Eine klare Abgrenzung der Kategorie Bosniak II zu III ist für die Patienten aufgrund der möglichen invasiven Folgen von herausragender Bedeutung (11).

Die sicher malignen Nierenzysten der Kategorie Bosniak IV zeichnen sich u.a. durch eindeutig solide Zystenanteile und mehrfachen Septierungen aus. Aufgrund einer häufig starken Vaskularisation der Malignome nehmen diese Anteile gut KM auf. Die Indikation zur partiellen oder vollständigen Nephrektomie wird bei Einteilung in diese Kategorie gestellt (11).

1.5.2 Validierung, Problematik und Anpassung

In den 1990er Jahren wurden die ersten größeren Studien zur klinischen Anwendung und Aussagekraft der Bosniak-Klassifikation veröffentlicht. Die große Mehrheit der Publikationen konnte den Nutzen dieser Klassifikation validieren. Problematisch zeigte sich jedoch die Einteilung der intermediären Nierenzysten in entweder Kategorie Bosniak II oder III sowie deren Dignitäten. Nierenzysten der Kategorie Bosniak II stellten sich zumeist histopathologisch als tatsächlich benigne dar und wurden somit anschließend nur einer Verlaufskontrolle zugeführt. Ebenso bestätigten diese Autoren die überwiegende Malignität der Nierenzysten der Kategorie Bosniak III und bekräftigten die Empfehlung zur operativen Entfernung dieser Nierenzysten (121-126).

Diesen Veröffentlichungen gegenüber standen Studienergebnisse, die maligne Veränderungen bei einem Großteil der zuvor bildmorphologisch der Kategorie Bosniak II zugeordneten Nierenzysten dokumentierten und damit diese vierstufige Klassifikation in Frage stellten (127, 128). Allerdings waren bei diesen Studien die Fallzahlen so gering, dass wiederum deren Aussagekraft in Frage gestellt wurden (129). Insbesondere bei der Zuordnung intermediärer Nierenzysten zu entweder Kategorie Bosniak II oder III konnte eine hohe Interobserver-Variabilität nachgewiesen werden. Demnach sind Sensitivität und Spezifität der CT-Befunde stark vom individuellen Untersuchenden abhängig. Dies machte es für den Radiologen allgemein problematisch durch seinen individuellen Befund direkt oder indirekt eine Empfehlung zur entweder konservativen Therapie (Bosniak II) oder chirurgischen Intervention (Bosniak III) für den Patienten auszusprechen (1, 130). Da sich Nierenzysten der Kategorie Bosniak III nicht ausschließlich maligne präsentierten wurde die präoperative Probeentnahme diskutiert, um potentiell benigne Nierenzysten zu identifizieren und somit unnötige Operationen zu vermeiden (131). Ein Schritt invasiver war die Idee intermediäre Zysten der Kategorien Bosniak II und III vor einer etwaigen Nephrektomie zunächst laparoskopisch abzuklären (132).

Aufgrund der damals vorliegenden Studienergebnisse adressierte Morton A. Bosniak im Jahr 1997 selbstkritisch die Problematik der korrekten Zuordnung der etwas zu komplizierten Nierenzysten innerhalb der Kategorie Bosniak II und den etwas zu unkomplizierten Nierenzysten innerhalb der Kategorie Bosniak III. Die Daten zeigten, dass viele histologisch benigne Zysten zuvor als Bosniak III klassifiziert worden waren. Dies warf die Frage auf, wie kompliziert eine Nierenzyste denn sein müsse, um nicht länger als benigne akzeptiert werden zu können. Sein Lösungsansatz bestand in einer Art Kompromiss beider Kategorien durch Einführung einer neuen Subkategorie IIF, wie er im Laufe der 90er Jahre mehrfach vorschlug (1, 117, 133, 134). Eine schematische Darstellung der Nierenzysten anhand der nun fünf Bosniak-Kategorien findet sich in **Abbildung 8**.

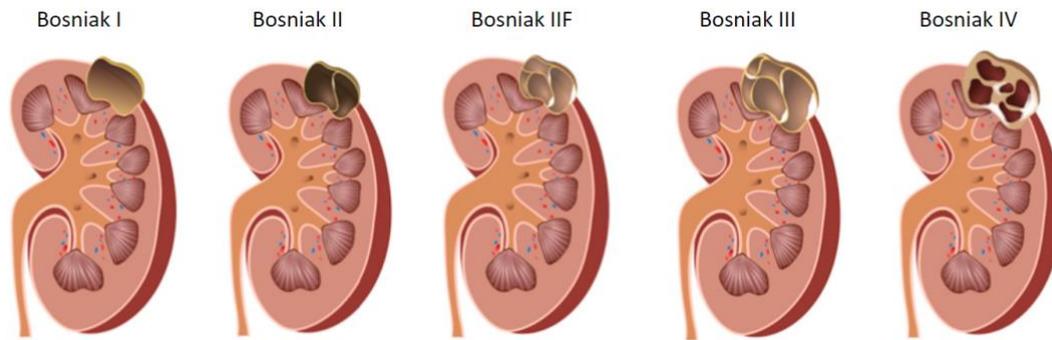


Abbildung 8: Darstellung der Nierenzysten der Bosniak-Kategorien I bis IV nach Einführung der Kategorie IIF. Bosniak I mit hauchdünner Zystenwand, keinen Septen, Kalzifikationen oder soliden Anteilen; Bosniak II mit wenigen Septen und geringfügiger Kalzifikation; Bosniak IIF mit multiplen Septen, minimale Verdickungen der Zystenwand und zunehmenden Kalzifikationen; Bosniak III mit deutlichen, teils irregulären Verdickungen der Zystenwand und Septen sowie Kontrastmittelaufnahme; Bosniak IV mit zusätzlich soliden, kontrastmittelaufnehmenden Weichteilkomponenten. (Abbildung adaptiert aus Rübenthaler J. et al.) (135)

Die Mehrheit der Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF wären zwar gutartig, aber um potentielle maligne Prozesse nicht zu übersehen, sollten Zysten dieser neuen Kategorie zuerst nach sechs Monaten und anschließend jährlich auf Veränderungen mittels erneuter CT-Bildgebung kontrolliert werden (1). Nierenzysten dieser neuen Zwischenstufe wären zuvor zumeist der Kategorie Bosniak III zugeordnet worden, sodass mit der Implementierung der Kategorie Bosniak IIF die Zahl der unnötigen Operationen weiter reduziert werden sollte. Dies konnte in den darauffolgenden Jahren durch Studien validiert werden (117, 136-139). So entstand die bis heute gültige Fassung von 2005, zu der sich eine Übersicht in **Tabelle 2** findet (140).

Bosniak-Kategorie (2005)	Bildmorphologische CT-Kriterien	Dignität	Therapeutische Konsequenz
I	Einfache, unkomplizierte Nierenzyste: <ul style="list-style-type: none"> - hauchdünne Zystenwand - keine Septen, Kalzifikationen oder solide Anteile - gleicher Dichtewert wie Wasser - keine Kontrastmittelaufnahme 	benigne	-
II	Minimal komplizierte Nierenzyste: <ul style="list-style-type: none"> - Zystenwand oder Septen mit geringfügigen Kalzifikationen - wenige feine Septen - keine (messbare) Kontrastmittelaufnahme - homogen hyperdense, scharf abgrenzbare Läsionen < 3cm 	benigne	-
IIF (F = Follow-up)	Zunehmend komplizierte Nierenzyste: <ul style="list-style-type: none"> - multiple feine Septen - minimale Verdickungen der Zystenwand oder Septen - Kalzifikationen (dick und/oder nodulär) - keine (messbare) Kontrastmittelaufnahme - homogen hyperdense, scharf abgrenzbare Läsionen > 3cm 	a.e. benigne (potentiell maligne)	Follow-up
III	Komplizierte, nicht eindeutige zystische Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - verdickte oder irreguläre Zystenwand oder Septen <i>mit</i> - Kontrastmittelaufnahme 	potentiell maligne	Operative Exploration, ggf. Resektion
IV	Maligne zystische Nierenläsion: <ul style="list-style-type: none"> - solide, kontrastmittelaufnehmende Weichteilkomponenten (zusätzlich zu den Kriterien der Kategorie III) 	maligne	Operative Resektion

Tabelle 2: Übersicht der aktuell gültigen Bosniak-Kategorien von 2005 (Tabelle adaptiert aus Israel G.M.) (140)

Darüber hinaus wurde sich in weiteren Studien auch der Frage nach der Dignität der Kalzifikationen in den Wänden oder Septen der Nierenzysten zugewandt. Es zeigte sich, dass die Abwesenheit oder das Vorhandensein von Kalzifikationen als Charakteristikum für potentielle Benignität oder Malignität in die Klassifikation nach Bosniak stärker Eingang finden sollte (141).

Im Jahr 2019 wurde ein weiterer Vorschlag zur Aktualisierung der Bosniak-Klassifikation durch Silverman SG. et al. publiziert, dessen Validierung zum jetzigen Zeitpunkt noch aussteht. Hier finden sich neben deutlich detaillierteren CT-Kriterien auch erstmalig Vorschläge zu spezifischen Bosniak-Kriterien für die MRT-Befundung (142).

Auf Basis der Daten zahlreicher Studien zur Bosniak-Klassifikation war es inzwischen zudem möglich, anhand systematischer Reviews eine Abschätzung des Malignitätsrisikos der nun fünf Kategorien (insbesondere für CT-Befunde) vorzunehmen. Demnach liegen die Malignitätsraten der Kategorie Bosniak I bei ca. 3,2%, für Bosniak II bei ca. 6–9%, für Bosniak IIF bei ca. 6,7–18%, für Bosniak III bei ca. 51–55,1% sowie für Bosniak IV bei ca. 89–91% (19, 143).

1.5.3 Übertragung der Bosniak-Kategorien auf MRT und CEUS

Die Bosniak-Kategorien finden bisweilen nicht nur Verwendung bei CT-Aufnahmen, sondern werden auch zur Beschreibung renaler Zysten in MRT und CEUS angewandt. Bei nativen B-Bild-Sonographien kann sie hingegen nicht genutzt werden, da komplexe Zysten einer weiteren bildgebenden Modalität (CT, MRT, CEUS) zur genauen Abklärung zugeführt werden müssen (12).

Die MRT eignet sich hervorragend zur detaillierten Darstellung der Nieren und aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung wächst ihr Einsatz stetig. Sie wird sowohl zur initialen Untersuchung renaler Läsionen wie auch zur weiteren Diagnostik der in der CT oder im Ultraschall unklaren Nierenzysten herangezogen. Darüber hinaus generieren auch abdominelle MRT-Aufnahmen eine Vielzahl renaler Zufallsbefunde. Obwohl die Beurteilung von Weichteilgewebe den Schwerpunkt dieser Modalität ausmacht, können einige Befunde in der MRT gegenüber der CT überbewertet werden. So erscheinen unter anderem Septen und Zystenwände häufig dicker (144-146). Dies kann zu einer höheren Einordnung einer Nierenzyste der Kategorie Bosniak IIF in Kategorie Bosniak III führen (*engl.* Upgrading), worauf eine operative Entfernung erfolgt (147). Je kleiner die Zyste ist (< 2,5 cm), desto deutlicher zeigt sich dieses Phänomen. Der entscheidende Vorteil der MRT zur CT liegt in der Beurteilbarkeit hämorrhagischer Zysten. Diese können häufig von Kategorie Bosniak III zu IIF herabgestuft werden (*engl.* Downgrading) (12). In der Mehrheit der Befunde zeigen sich allerdings vergleichbare Ergebnisse in beiden Modalitäten (120).

Der CEUS hat sich als relativ junges bildgebendes Verfahren in den letzten Jahren bereits einen festen Platz im klinischen Work-up der Diagnostik von Nierenzysten gesichert (4). Die Eigenschaften des USKM erlauben eine hochsensitive Darstellung der Vaskularisation renaler Raumforderungen (Details in Kapitel 1.3.2). Die Kapillaren,

welche die teilweise hauchdünnen Septen in komplizierten Nierenzysten versorgen, können in Echtzeit dargestellt und in als Videoaufnahme dokumentiert werden. Auch die Dicke der Zystenwände, fokale Wandverdickungen und Weichteilkomponenten lassen sich genau beurteilen und vermessen (Details in Kapitel 1.3.4). Dabei zeigt der CEUS gegenüber der CT und MRT eine nachweislich höhere Sensitivität (16-24). Im Vergleich zur CT besitzt diese Modalität folglich eine höhere Präzision in der Beurteilung maligner Nierenzysten (17). Die detaillierte Darstellung dieser feinsten Strukturen und Charakteristika führt häufig zum Upgrading der im CT als Kategorie Bosniak IIF befundenen Nierenzysten hin zur therapeutisch relevanten Kategorie Bosniak III (16, 48). Die allgemeinen Vorteile des CEUS wie rasche Verfügbarkeit, Anwendbarkeit am Patientenbett, fehlende Strahlenexposition und Nephrotoxizität bei gleichzeitig geringen Kosten aber auch die Nachteile wie untersucherabhängige Bildinterpretation oder schlechte Reproduzierbarkeit kommen auch bei der Beurteilung der Nierenzysten zu tragen (Details in Kapitel 1.3.4 und 1.3.5) (2, 3). Analog zum Vergleich von CT zu MRT zeigt auch der CEUS, dass dessen Befunde überwiegend der Einteilung nach Bosniak in der CT entsprechen (148, 149).

1.5.4 CEUS-Bosniak-Klassifikation

Wie bereits im letzten Kapitel angedeutet, ist eine direkte Übertragung der initialen Klassifikation nach Bosniak für die CT auf die Modalitäten MRT und CEUS nicht möglich. In beiden Fällen kommt es zumeist zu einem Up- oder seltener Downgrading (2, 12). Deshalb wird in aktuellen Publikationen von mehreren Autoren empfohlen, die Bosniak-Klassifikation zukünftig modalitätsspezifisch anzuwenden und dies explizit in den Befunden wiederzugeben (2, 4, 48, 54, 149). Durch klare Beschreibungen mit Hilfe der Begriffe CT-, MRT- oder CEUS-Bosniak können die unterschiedlichen verfahrensspezifischen Kriterien berücksichtigt werden. Dies ermöglicht zudem eine bessere Vergleichbarkeit der Befunde unterschiedlicher bildgebender Verfahren. Die aktuellen CEUS-Bosniak-Kriterien finden sich nachfolgend in **Tabelle 3**. Zur Veranschaulichung sind in **Abbildung 9** eine Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak IIF und in **Abbildung 10** eine der Kategorie CEUS-Bosniak III in der CEUS-Darstellung abgebildet.

Bosniak-Kategorie	Bildmorphologische Kriterien in der B-Bild-Sonographie	Bildmorphologische Kriterien im CEUS	Malignitätsrisiko
I	<ul style="list-style-type: none"> - hauchdünne Zystenwand - scharf zur Umgebung begrenzt - keine Septen, Kalzifikationen oder solide Anteile 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Kontrastmittelaufnahme 	0%
II	<ul style="list-style-type: none"> - Zystenwand oder Septen mit geringfügigen Kalzifikationen - feine Septen (Dicke < 1mm) 	<ul style="list-style-type: none"> - sehr diskrete Kontrastmittelaufnahme der Septen möglich 	0%
IIF (F = Follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> - multiple feine Septen - minimale Wandverdickungen - Kalzifikationen (dünn bis etwas dicker) 	<ul style="list-style-type: none"> - diskrete Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand und Septen 	ca. 5–25%
III	<ul style="list-style-type: none"> - gleichmäßig oder irregulär verdickte Zystenwand oder Septen - irreguläre Kalzifikationen 	<ul style="list-style-type: none"> - multiple kontrastmittelaufnehmende Septen 	ca. 30–100%
IV	<ul style="list-style-type: none"> - solide Anteile (zusätzlich zu den Kriterien der Kategorie III) 	<ul style="list-style-type: none"> - multiple kontrastmittelaufnehmende Septen - irregulär kontrastmittelaufnehmende Weichteilkomponenten 	ca. 100%

Tabelle 3: Übersicht der Bosniak-Kriterien der nativen B-Bild-Sonographie und des CEUS sowie das entsprechende Malignitätsrisiko (Tabelle adaptiert aus Rübenthaler J. et al.) (4)

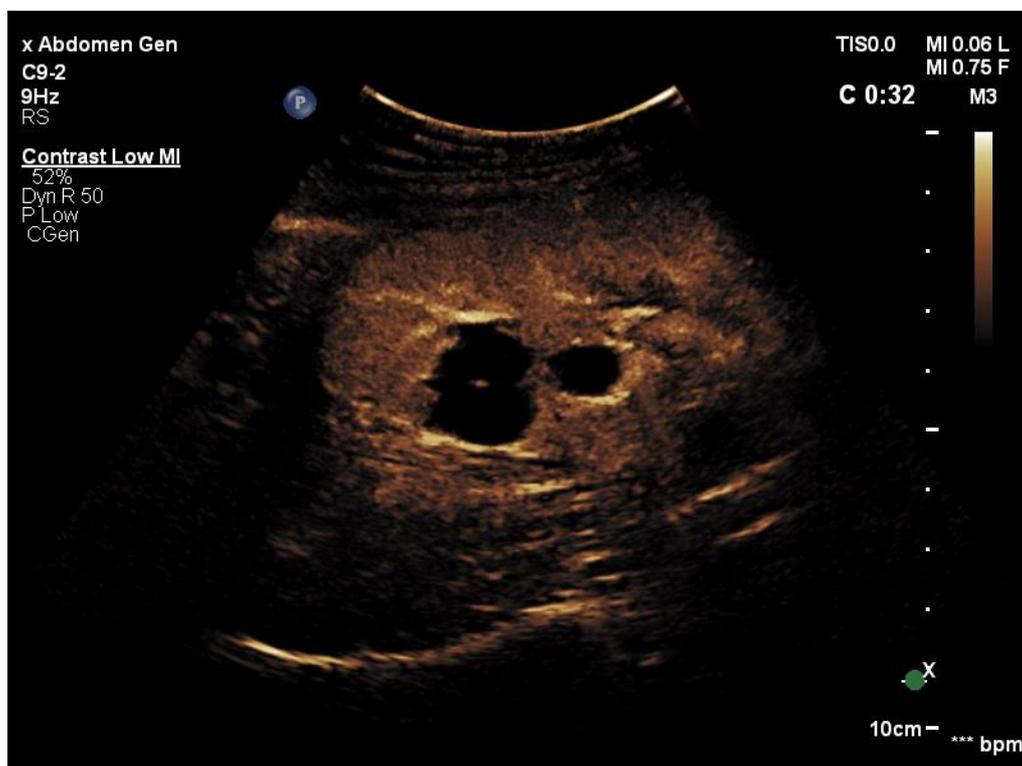


Abbildung 9: Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak IIF mit diskreter Kontrastmittelaufnahme der Zystenwand und Septen.

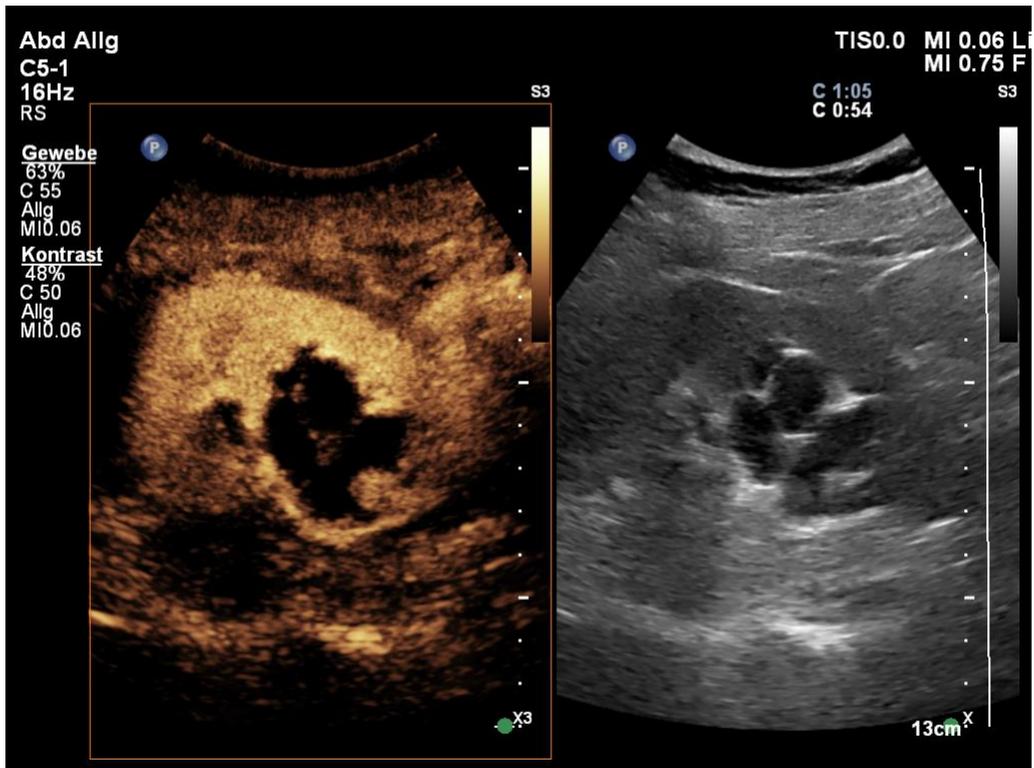


Abbildung 10: Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak III mit multiplen kontrastmittelaufnehmenden Septen.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund der stets zunehmenden Anzahl bildgebender Untersuchungen in Deutschland wie auch global, kommt es zu einer Vielzahl inzidentell detektierter Nierenzysten. Je komplexer sich dabei eine Zyste zeigt, umso größer ist das Risiko für einen malignen Nierentumor (19, 143). Die Problematik der Einteilung intermediärer Nierenzysten zu entweder Kategorie Bosniak II oder III durch die Radiologen hatte die Einführung der Kategorie Bosniak IIF zur Folge (siehe Kapitel 1.5.2). Als solche klassifizierten Nierenzysten sollen zunächst nach sechs Monaten und anschließend jährlich einem Follow-up zugeführt werden. Zeigt sich binnen fünf Jahren keine Progression, kann nach derzeitigem Konsens die weitere Verlaufskontrolle eingestellt werden (11, 12). Der CEUS hat sich hierbei zur Beurteilung der Nierenzysten sowohl initial als auch für etwaige Follow-ups als kostengünstige und zugleich risikoarme bildgebende Modalität durchgesetzt (3). Die sehr gute Sensitivität dieser Technik machte die Implementierung einer eigenen Nomenklatur, der CEUS-Bosniak-Klassifikation, mit eigenen CEUS-Bosniak-Kriterien zur Abgrenzung von CT- und MRT-Bosniak-Klassifikationen nötig (2, 4).

Primäres Ziel dieser Studie ist es, aufgrund der stetig steigenden Zahl renaler Befunde der Kategorie Bosniak IIF, diese und die damit einhergehenden Follow-ups sowie etwaige Progressionen detailliert unter Verwendung des CEUS zu analysieren. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollen die aktuell etablierten Empfehlungen zu Follow-ups evaluiert und deren Anwendung für den CEUS einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Es soll zudem untersucht werden, ob es bei den Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF im Verlauf der CEUS-Follow-ups neben Progressionen auch zu Regressionen der Bosniak-Kategorie kam.

Darüber hinaus sollen die in der initialen CEUS-Untersuchung diagnostizierten Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III auf Dignität untersucht, ausgewertet und die leitliniengerechte Indikation zur Resektion dieser Nierenzysten kritisch betrachtet werden.

Im Rahmen dieser Dissertation sollen des Weiteren nachfolgende Fragestellungen anhand der retrospektiv erhobenen Untersuchungsdaten aus der Klinik und Poliklinik für

Radiologie des Klinikums der Universität München herausgearbeitet und beantwortet werden:

- Welcher Anteil an allen Patienten, bzw. Nierenzysten mit der Diagnose CEUS-Bosniak IIF hat an mindestens einem CEUS-Follow-up teilgenommen? Wie hoch war der Anteil der Teilnahme an weiteren CEUS-Follow-ups? Nach welchen Zeitspannen erfolgten diese?
- Welcher Anteil der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF zeigte im Verlauf der CEUS-Follow-ups eine Progression? Nach welcher Zeit fand das Upgrading statt?
- Wie hoch ist das Verhältnis der benignen zu malignen Nierentumoren unter den progredienten Nierenzysten mit histopathologischer Auswertung?
- Gab es histopathologische Befunde zu Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF ohne Teilnahme an einem CEUS-Follow-up? Wie war hierbei das Verhältnis benigner zu maligner Neoplasien?
- Gab es Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF, die eine Regression zeigten?
- Wie hoch ist das Verhältnis der benignen zu malignen Nierentumoren unter den initialen Nierenzysten CEUS-Bosniak III?

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienrahmen

In der vorliegenden Arbeit wurde eine klinisch-retrospektive Studie an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München durchgeführt. Dabei wurden über einen Zeitraum von elfeinhalb Jahren von Februar 2008 bis einschließlich Juli 2019 alle Patienten ausgewertet, die in der digitalen Patientenakte den initialen Befund einer Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF oder III im CEUS aufwiesen. Ziel der retrospektiven Studie war es die CEUS-Follow-ups der Patienten mit Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF auf eine etwaige Progression und deren Dignität zu untersuchen und somit die Indikation zu einer regelmäßigen Kontrolle zu untermauern oder zu entkräften. Darüber hinaus wurden die Dignitäten der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak III im Patientenkollektiv ausgewertet. Durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München liegt zu dieser Studie ein positives Votum vor und sie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Die Durchführung dieser Studie erfolgte ohne finanzielle Unterstützung.

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden retrospektiv sämtliche Patienten von Beginn der CEUS-Untersuchungen im Februar 2008 bis einschließlich Juli 2019 eingeschlossen, die an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München einen CEUS der Niere erhielten und die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Patienten mit initialem CEUS-Befund der Kategorie Bosniak IIF und mindestens einem CEUS-Follow-up
- Patienten mit initialem CEUS-Befund der Kategorie Bosniak III

Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Patientenalter unter 18 Jahren

Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse gab es keine Abbruchkriterien.

3.3 Material, Technik und Durchführung der Messungen

3.3.1 Patientenvorbereitung

Vor Beginn der Untersuchung wurden sämtliche Patienten durch den untersuchenden Radiologen oder einen Assistenzarzt der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München gesehen und die individuellen Risiken wie Allergien oder Vorerkrankungen auf einem Aufklärungsprotokoll notiert. Anschließend wurde der Patient mündlich und schriftlich über das Procedere des CEUS aufgeklärt und gegebenenfalls weitere bestehende Fragen beantwortet. Zur rechtlichen Absicherung wurde die Einverständniserklärung zur Untersuchung in Schriftform festgehalten und durch Unterschrift des Patienten bestätigt.

Zur Vorbereitung der intravenösen USKM-Applikation erhielten die Patienten eine 18–20 Gauge Venenverweilkanüle. Diese wurde vorzugsweise in der linken Cubitalvene platziert, da der Untersucher üblicherweise auf der rechten Patientenseite sitzt. Zur zügigen Applikation des USKM und anschließender Spülung wurde direkt an die Venenverweilkanüle ein Dreiwegehahn montiert.

3.3.2 Ultraschallkontrastmittel

Als USKM kam in allen Fällen SonoVue® (Bracco/Altana, Konstanz), ein USKM der zweiten Generation, zum Einsatz. Wie in Kapitel 1.3.2 ausführlich beschrieben ist, besteht dieses aus Mikrobäschen gefüllt mit gasförmigen Schwefelhexafluorid, welches von einer Phospholipidmembran zur Stabilisierung umgeben wird. Der Durchmesser der Mikrobäschen beträgt dabei zwischen 1 und 10 μm , wodurch diese kapillargängig sind und sich identisch zu den Erythrozyten im Gefäßsystem verteilen und nicht ins Interstitium diffundieren. Aufgrund dessen werden derartige USKM auch als Bloodpooltracer bezeichnet. Das Gas ist völlig inert, ungiftig und wird pulmonal abgeatmet. Die Phospholipidmembran wird anschließend endogen metabolisiert und abgebaut. Einschränkungen der Anwendung bei vorbestehender Niereninsuffizienz oder allergischen Reaktionen auf jodhaltige Röntgenkontrastmittel bestehen nicht (57, 66–69).

Im Rahmen dieser Studie wurde SonoVue® stets im Set vom Hersteller Bracco bezogen. Je nach Abnahmemenge beliefen sich die Kosten für ein Set auf 65–70 €. Jedes Set

enthält neben einer Durchstechflasche gefüllt mit 25 mg Lyophilisat-Pulver, einen Mini-Spike mit Kappe als Transfersystem sowie eine vorgefüllte Fertigspritze mit 5 ml isotonischer Kochsalzlösung und einen Kunststoffkolben mit Gewinde für die Fertigspritze. Das verwendete SonoVue®-Set und dessen Inhalt sind in **Abbildung 11** dargestellt.



Abbildung 11: SonoVue®-Set und Inhalt

Die Zubereitung von SonoVue® erfolgte gemäß den Herstellerangaben des Beipackzettels (Kopie im Anhang - *Fachinformationen SonoVue®*). In **Abbildung 12** (Teilbilder 1–8) ist die Abfolge der schrittweisen Zubereitung grafisch dargestellt.

Der erste Schritt besteht aus der Verschraubung des Gewindes des Kunststoffkolbens im Uhrzeigersinn mit der Glasspritze (Teilbild 1). Als nächstes werden die Schutzkappen der Fertigspritze und des Transfersystems entfernt (Teilbild 2) und im Anschluss diese beiden durch Verschraubung im Uhrzeigersinn miteinander konnektiert (Teilbild 3). Nach Entfernung der Schutzkappe der Durchstechflasche wird diese in den transparenten Teil des Transfersystems eingebracht und dabei unter ausreichend manuellem Druck durch den Mini-Spike durchstoßen (Teilbild 4). Nun wird die Kochsalzlösung unter mäßigem Druck auf den Kolben aus der Fertigspritze in die Durchstechflasche transferiert (Teilbild 5). Anschließend muss das gesamte System für 20 Sekunden kräftig geschüttelt werden bis eine milchig weiße, homogene Flüssigkeit in der Durchstechflasche entstanden ist und keine Pulverreste oder Flocken mehr erkennbar sind (Teilbild 6). Durch Wenden des Systems auf den Kopf kann nun die Spritze durch vorsichtiges Ziehen am Kolben mit SonoVue®-Suspension gefüllt werden

(Teilbild 7). Zuletzt wird die volle Spritze gegen den Uhrzeigersinn vom Transfersystem diskonnektiert und ist bereit zur Injektion (Teilbild 8) (107).

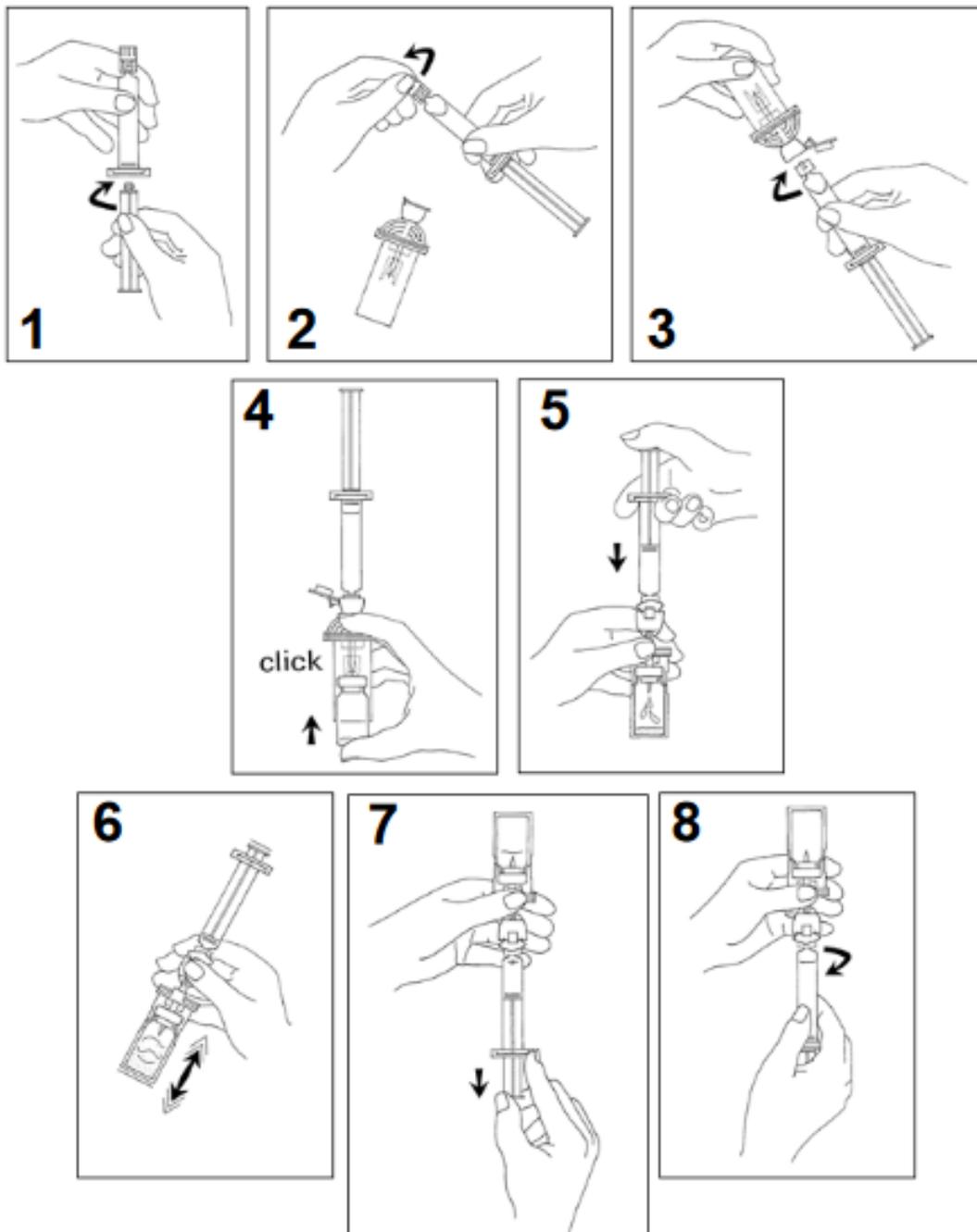


Abbildung 12: Schritte der Zubereitung von SonoVue®. (Abbildung aus <https://www.ema.europa.eu>) (107)

Die Applikation sollte umgehend erfolgen. Falls SonoVue® nicht sofort verabreicht wird, ist eine Stabilität der Mikrobläschen für einen Zeitraum von sechs Stunden belegt. Die Spritze sollte in diesem Fall vor Injektion erneut geschüttelt werden (107).

3.3.3 Ultraschallgeräte

Aufgrund des mehrjährigen Untersuchungszeitraums von Februar 2008 bis Juli 2019 wurden die ausgewerteten CEUS-Untersuchungen mit verschiedenen Ultraschallsystemen der High-End-Kategorie durchgeführt. Alle Geräte waren stets CE-zertifiziert. Zuletzt wurde ein Philips EPIQ 7™ (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, USA) Ultraschallgerät verwendet. Hierbei wurde ein 9 Mhz Curved-array-Multifrequenzschallkopf eingesetzt. (Details zu weiteren verwendeten Geräten in Kapitel 5.1.4). Zur CEUS-Untersuchung wurde der kontrastmittelspezifische Untersuchungsmodus am Gerät aktiviert, bei welchem der MI zwischen 0,15 und 0,16 hinterlegt ist. In diesem Modus werden unter Auslöschung der linearen Schallreflexionen die nicht-linearen Ultraschallsignale des USKM herausgefiltert. Dies erzeugt eine rein kontrastmittelspezifische Darstellung der Signale (62). Weitere Details zu den biophysikalischen Grundlagen des CEUS finden sich in Kapitel 1.3.2.

In der Split-Screen-Darstellung konnten bei diesem Gerät die Untersuchungen parallel als natives B-Bild auf der einen Hälfte und als reines Kontrastmittelbild oder als farbkodiertes Overlay auf der anderen Hälfte des Bildschirms dargestellt werden. Ein Beispiel für eine Split-Screen-Darstellung findet sich in **Abbildung 6**. Die Anfertigung und Speicherung von digitalen Einzelbildern und Videoaufzeichnungen (dynamische Bildsequenzen, *engl.* cine loops) war mittels der integrierten Software des Geräts ebenfalls möglich.

3.3.4 Durchführung des CEUS

Sämtliche CEUS-Untersuchungen der Studie wurden von einem einzigen Facharzt für Radiologie mit jährlich mehr als 5000 Sonographien in den vorausgehenden 17 Berufsjahren durchgeführt.

Nach Vorbereitung des Patienten (Aufklärung, Einverständniserklärung und venöser Zugang) und Herstellung der USKM-Suspension erfolgte zunächst eine native B-Bild-Sonographie der zu untersuchenden Niere. Im nächsten Schritt wurde zumeist eine FKDS durchgeführt, um die Gefäßversorgung der Niere und insbesondere Nierenzysten als ROI vor Gabe des USKM abschätzen und damit die Position der Ultraschallsonde für den

CEUS optimal einstellen zu können. Anschließend erfolgte die CEUS-Untersuchung, wobei zunächst der geeignete Modus am Ultraschallgerät aktiviert und die hinterlegte Einstellung des MI (0,15–0,16) durch den Untersucher kontrolliert wurde. Ohne weitere Veränderung der Schallkopfposition wurde anschließend die Injektion von regelhaft 2 ml SonoVue® unmittelbar gefolgt von einem 10 ml Bolus isotonischer Kochsalzlösung vorgenommen. (Je nach Größe und Gewicht des Patienten erfolgte bei Bedarf eine Anpassung der USKM-Boli zwischen ca. 1,0–2,4 ml.) Zeitgleich startete der Untersucher am Ultraschallgerät eine Stoppuhr sowie eine Videoaufnahme.

Nach Gabe des USKM konnten am Bildschirm des Ultraschallgeräts die einzelnen Phasen des Wash-in und Wash-out in der gesamten Niere sowie in der ROI beobachtet werden, die im Allgemeinen wie folgt ablaufen: Zuerst kommt es nach etwa 10–20 Sekunden zu einer USKM-Anreicherung und somit Enhancement der Nierenrinde, die als kortikale Phase bezeichnet wird. Weitere 10–20 Sekunden später folgt in der medullären Phase die von peripher nach zentral zunehmende Kontrastierung des Nierenmarks mit charakteristischer Darstellung der Markpyramiden. Währenddessen nimmt das Enhancement der Nierenrinde rasch ab. Die maximale Anreicherung des USKM medullär hält 2–2,5 Minuten an, bevor auch hier ein zunehmendes Wash-out einsetzt und in der Spätphase die Kontrastierung über mehrere Minuten allmählich abnimmt. Nach durchschnittlich 6 – 10 Minuten sind keine Mikrobläschen mehr in der Niere nachweisbar. Bei Bedarf kann die Untersuchung im Anschluss wiederholt werden (10, 100, 101). Pathologische Nierenzysten zeigen ein abnormes Wash-in und/oder Wash-out des USKM sowie mögliche weitere morphologische Merkmale (z.B. Septen oder Verkalkungen; Details in Kapitel 1.5.4). Weitere Details zur CEUS-Diagnostik bei Nierenzysten finden sich in Kapitel 1.3.4.

Zur Darstellung am Ultraschallgerät wurde durch den Untersucher zumeist die Split-Screen-Option mit nativen B-Bild und farbkodiertem Overlay gewählt. Die gesamte Untersuchung wurde stets aufgezeichnet und während oder im Anschluss der Sonographie die einzelnen Phasen durch Speicherung von Einzelbildern dokumentiert. Bei Vorliegen pathologischer Befunde in der ROI wurden regelhaft die gesamten Cine-loops zur Dokumentation und späteren detaillierten Befundung gespeichert. Die Dokumentation der Einzelbilder erfolgte digital sowie als Ausdruck für die Patientenakte.

Die durchschnittliche Untersuchungszeit belief sich dabei auf ca. 5–10 Minuten pro Patienten und Niere. Bei Patienten, die eine CEUS-Untersuchung beider Nieren erhielten, belief sich die Gesamtzeit der Untersuchung auf ca. 10–15 Minuten.

3.4 Datenerhebung und -aufbereitung

3.4.1 Ethikvotum

Am 14.03.2017 entschied die Ethikkommission der LMU München unter der Projekt-Nr: 17-087, dass keine Einwände erhoben werden, Studien zu „verstärkter Ultraschall in der radiologischen Diagnostik: Technisches Outcome, klinische Ergebnisse und Komplikationen.“ durchzuführen. Damit ist auch die hier vorliegende Studie vollumfänglich abgedeckt.

3.4.2 Datenerhebung

Zur primären Datensammlung wurde die digitale Datenbank der an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München verwendeten Software „syngo fastView©“ (Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) genutzt. Auf der Startseite wurde unter >Parameter – Volltextsuche – erweiterte Suche – befundender Arzt< der Name des befundenden Radiologen und CEUS-Spezialisten „Clevert“ (Prof. Dr. med. Clevert) eingegeben. In das Suchfeld der Volltextsuche wurde nach „Bosniak“ gesucht. Ein Zeitraum wurde nicht festgelegt, sodass sämtliche zurückliegenden Befunde aufgerufen wurden. Eine weitere Eingrenzung war nicht nötig, da Prof. Dr. med. Clevert ausschließlich Ultraschalluntersuchungen durchführt und daher Ergebnisse mit CT- oder MRT-Bosniak ausgeschlossen werden konnten.

Anschließend wurden sämtliche aufgelisteten Befundtexte auf die Begriffe „Bosniak IIF“ (in den Schreibweisen „IIF“ und „2F“) sowie „Bosniak III“ (in den Schreibweisen „III“ und „3“) durchsucht und herausgefiltert sowie alle Befunde der Kategorie Bosniak I, II und IV entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien verworfen (siehe Kapitel 3.2). Anschließend wurden zu den verbliebenen Befunden die zugehörigen digitalen Patientenakten aufgerufen und nach weiteren Nieren-CEUS-Befunden sowie etwaigen histopathologischen Befunden von Nierenpräparaten durchsucht. Gesammelt wurden Daten zu:

- Geschlecht und Alter der Patienten,
- Lokalisation, Anzahl und Durchmesser der Nierenzysten,
- Zeitpunkte des ersten CEUS sowie aller CEUS-Follow-ups,
- etwaiger Progression oder Regression und
- etwaigem histopathologischen Befund.

Zur Wahrung des Datenschutzes wurden zunächst die Patientenklarnamen in einer Excel-Datei (Microsoft Excel® 2019) anonymisiert. Diese Datei wurde ausschließlich im Netzwerk der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München gespeichert und auf kein weiteres Medium kopiert oder überführt. Die Daten der Suchergebnisse wurden anschließend in zwei weitere Excel-Tabellen übertragen. Eine Excel-Tabelle für die Daten der Nierenzysten der initialen Kategorie Bosniak IIF und eine Excel-Tabelle für die Daten der Nierenzysten der initialen Kategorie Bosniak III. Sämtliche Dateien wurden allzeit durch Passwörter geschützt.

3.4.3 Datenaufbereitung

Alle gesammelten Daten wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft (siehe Kapitel 3.2). Im Falle, dass Befundergebnisse initial oder im Verlauf mit „Bosniak IIF bis III“ oder „Bosniak IIF/III“ beschrieben wurden, wurde die Kategorie CEUS-Bosniak III für die statistische Auswertung verwendet, da alle diese Fälle entsprechend dieser Kategorie klinisch weiterbehandelt wurden.

Als Progression wurden alle Upgradings der CEUS-Bosniak-Kategorie von initial IIF auf III oder IV in den Befundtexten gewertet. Eine Downgrading auf Kategorie Bosniak I oder II wurde hingegen als Regressionen in die Datensammlung aufgenommen.

Bei intervall- und verhältnisskalierten Daten wurden die Messwerte auf die erste Nachkommastelle gerundet. Wurden bei einer Zyste mehrere Messwerte für den Durchmesser, bzw. für die größte Ausdehnung angegeben, so wurde stets der größte Messwert in die Auswertung aufgenommen. Zur Vorbereitung auf die statistische Auswertung wurden alle nominalskalierten Werte dichotom kodiert.

3.5 Statistische Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Studie mit retrospektiv erhobenen Datensätzen. Die Rohdaten wurden zuerst in Excel-Tabellen (Microsoft Excel® 2019, Microsoft Ireland Operations Limited, Dublin, Irland) zusammengefasst und anschließend mit Hilfe der Statistiksoftware GraphPad Prism 8© (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) sowie SPSS® Version 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) ausgewertet und transformiert.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik erfolgte die Auswertung anhand von Häufigkeiten und Prozentangaben. Dabei wurden die Eigenschaften der durchschnittlichen Mittelwerte, Standardabweichungen (SD), Mediane, Interquartilsabstände (IQA) (25–75 %) sowie Minima und Maxima erhoben.

3.6 Mögliche Fehlerquellen

Die möglichen Fehlerquellen in dieser Studie sind vielfältig. Neben gerätebedingten Fehlern sind bei Ultraschalluntersuchungen insbesondere menschlich verursachte Störquellen in Bezug auf das Untersuchungsergebnis relevant. Diese können sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher ausgehen.

3.6.1 Patienten

Die Patientencompliance hat insbesondere bei der Sonographie entscheidenden Einfluss auf die Beurteilbarkeit der inneren Organe. Der Patient muss imstande sein, Umlagerungen und Lagewechsel auf Anweisung des Untersuchers auszuführen. Auch sollte der Patient möglichst nüchtern zur Untersuchung erscheinen und zuvor stark blähende Speisen vermieden haben.

3.6.2 Untersucher

Die bei Ultraschalluntersuchungen grundlegende Problematik der hohen Interobserver-Variabilität, also unterschiedliche Befundergebnisse desselben Bildmaterials aufgrund verschiedener Befunder, konnte bei dieser Studie vermieden werden, da sämtliche

Untersuchungen von einem einzigen Radiologen, Prof. Dr. med. Clevert, vorgenommen wurden.

3.6.3 Ultraschallgerät

Beim CEUS ist es unbedingt notwendig am Ultraschallgerät die richtigen Parameter für den MI sowie die Ultraschallfrequenz der Sonde korrekt einzustellen. Bei zu hohem MI platzen die Mikrobläschen umgehend und es kommt zur Auslöschung der Kontrastverstärkung. Die Wahl einer ungeeigneten Sendefrequenz des Ultraschallkopfes (insbesondere bei Multifrequenzschallköpfen) führt zu falscher Eindringtiefe und erschwert unter Umständen die Darstellung und Befundung der ROI.

Dank der vom Hersteller vorinstallierten Gerätesoftware, verfügen die High-End-Sonographiegeräte über voreingestellte CEUS-Modi mit passend hinterlegten Parametern. Bei diesen sollte der MI automatisch auf 0,15–0,16 begrenzt sein.

4 Ergebnisse

Nach Aufarbeitung der Rohdaten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die zwei Studienpopulationen der Nierenzysten der initialen Kategorien CEUS-Bosniak IIF und III nachfolgende Merkmalsverteilungen und Daten ermittelt.

4.1 Epidemiologische Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF

Von 381 Nierenzysten (bei 364 Patienten) mit initialem CEUS-Befund der Kategorie Bosniak IIF erfüllten insgesamt 112 (29,4%) Nierenzysten (bei 108 Patienten) mit mindestens einem CEUS-Follow-up die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie (siehe Kapitel 3.2). Unter den 108 Patienten waren vier (3,7%) Fälle (einmal weiblich, dreimal männlich) mit beidseits singulären Nierenzysten, wodurch sich die Gesamtzahl von 112 Nierenzysten ergab. Die Geschlechterverteilung belief sich dabei auf 37/112 (33,0%) Nierenzysten bei Frauen und 75/112 (67,0%) bei Männern. Eine graphische Darstellung der Teilnahme an mindestens einem CEUS-Follow-up sowie die Geschlechterverteilung findet sich in **Abbildung 13**.

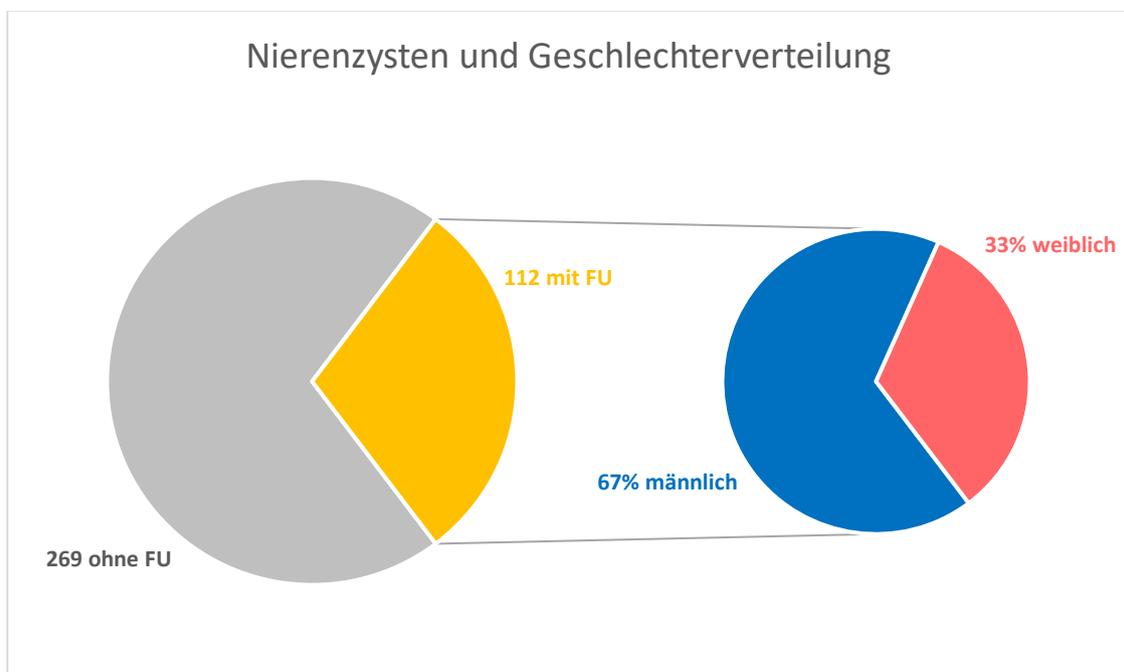


Abbildung 13: 381 Nierenzysten initialer Kategorie CEUS-Bosniak IIF (112/381 mit CEUS-Follow-up; 269/381 ohne CEUS-Follow-up) sowie die Geschlechterverteilung unter den Nierenzysten mit CEUS-Follow-up (n = 112, 67% männlich, 33% weiblich)

Es zeigte sich ein Altersdurchschnitt der Patienten von 60,7 Jahren ($SD \pm 11,7$ Jahre) zum Zeitpunkt der ersten CEUS-Untersuchung, bezogen auf die Gesamtzahl der 112 Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF mit mindestens einem CEUS-Follow-up. Das Minimum lag bei 29 Jahren und das Maximum bei 82 Jahren. Der Altersmedian belief sich auf 61,5 Jahre mit einem IQA von 53,3 – 69,0 Jahren. Eine Übersicht über die Altersverteilung findet sich in **Abbildung 14**.

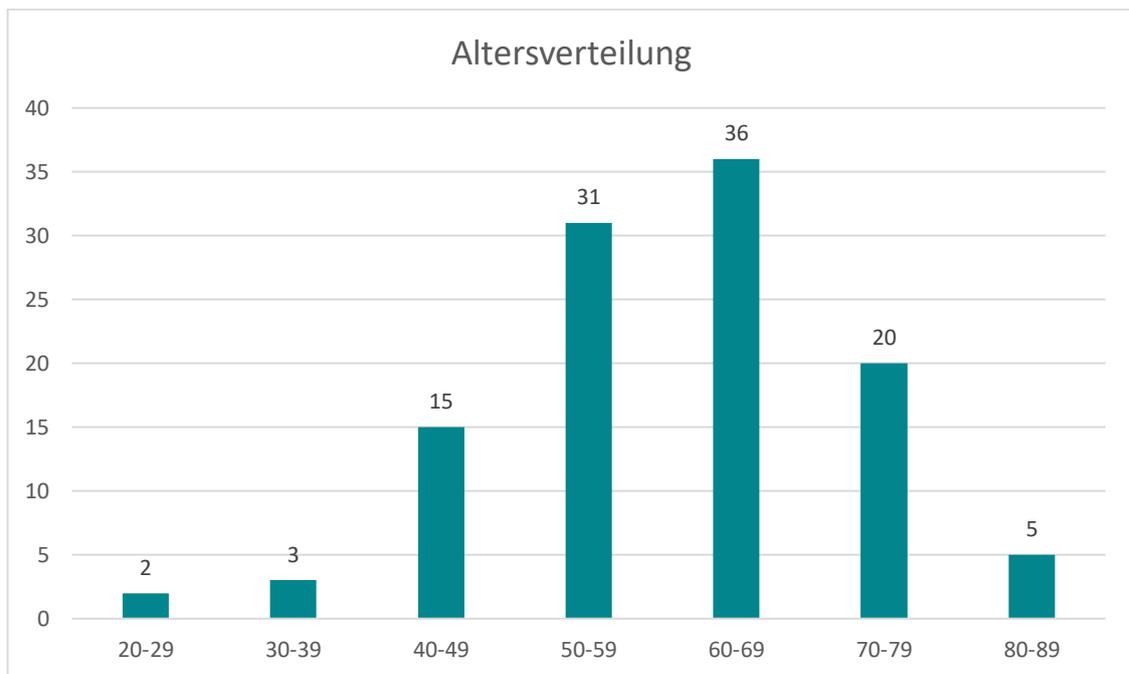


Abbildung 14: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten CEUS-Untersuchung der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF mit mindestens einem CEUS-Follow-up ($n = 112$; davon 2 im Alter 20–29, 3 im Alter 30–39, 15 im Alter 40–49, 31 im Alter 50–59, 36 im Alter 60–69, 20 im Alter 70–79, 5 im Alter 80–89)

64/112 (57,1%) Zysten befanden sich in der linken Niere, während 45/112 (40,2%) in der rechten Niere gelegen waren. 3/112 (2,7%) wurden in Transplantat-Nieren diagnostiziert. Eine graphische Darstellung zur Lokalisation der Nierenzysten findet sich in **Abbildung 15**.

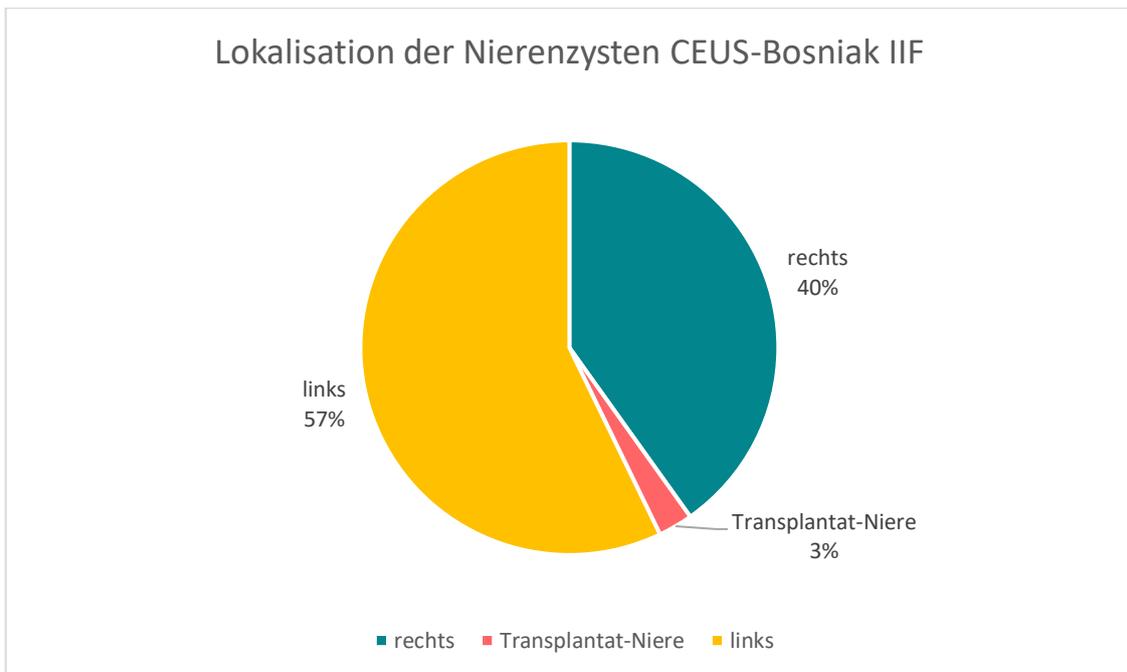


Abbildung 15: Lokalisation der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF (n = 112; 57,1% links, 40,2% rechts, 2,7% in Transplantat-Nieren)

Die Größe der Nierenzysten bei der ersten CEUS-Untersuchung war bei 103 der 112 Befunden dokumentiert und ergab im mittleren Durchschnitt 3,7 cm (SD \pm 2,8 cm) bei einem Minimum von 0,7 cm und einem Maximum von 14,0 cm. Der Median belief sich auf 3,0 cm bei einem IQA von 1,5–5,0 cm.

4.2 Follow-ups und Progressionen der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF

4.2.1 Teilnahme an CEUS-Follow-ups

Einen ersten CEUS-Follow-up erhielten alle 112 der in die Studie eingeschlossenen Nierenzysten mit initialem CEUS-Befund der Kategorie Bosniak IIF. Von diesen wiederum wurden 52/112 (46,4%) einem zweiten, 35/112 (31,3%) an einem dritten, 23/112 (20,5%) an einem vierten, 14/112 (12,5%) einem fünften, 9/112 (8,0%) einem sechsten, 5/112 (4,5%) einem siebten, 4/112 (3,6%) einem achten, 2/112 (1,8%) einem neunten, 2/112 (1,8%) einem zehnten, 1/112 (0,9%) einem elften und 1/112 (0,9%) einem zwölften CEUS-Follow-up zugeführt. Eine Übersicht über die anteiligen Teilnahmen an den FUs findet sich in **Abbildung 16**.

Insgesamt wurden 260 CEUS-Follow-ups an diesen 112 Nierenzysten durchgeführt.

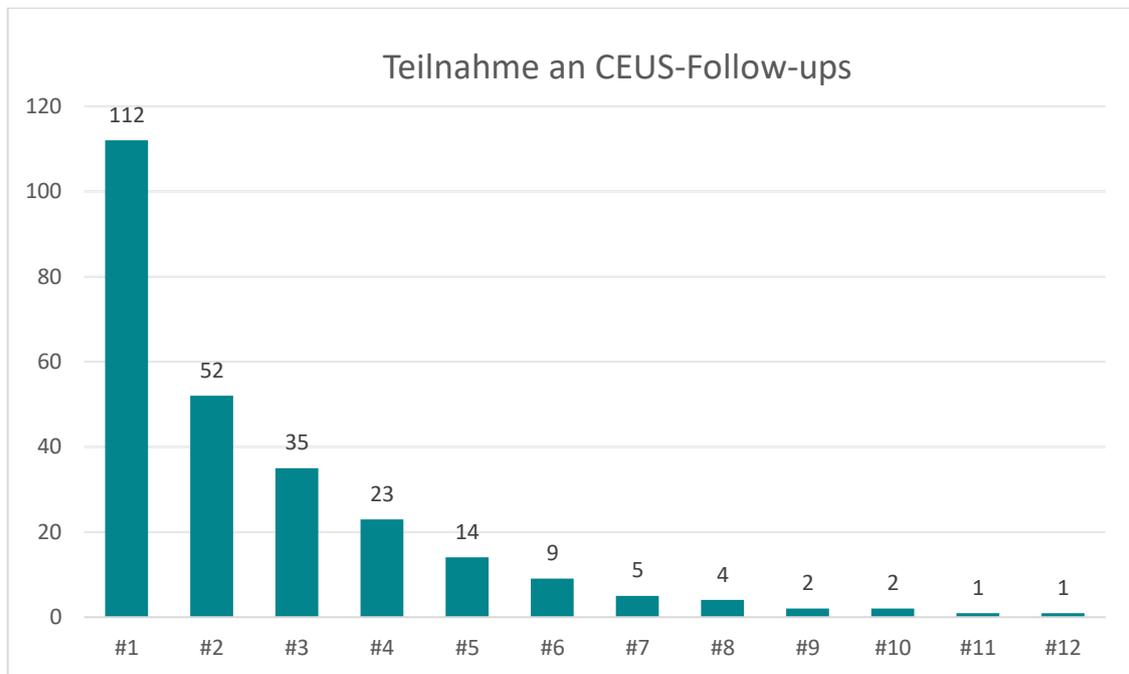


Abbildung 16: Anzahl der Teilnahmen an den CEUS-Follow-ups (n = 260; 112 Teilnahmen an einem ersten CEUS-FU #1 bis eine Teilnahme an einem zwölftem CEUS-FU #12)

4.2.2 Zeitintervalle zwischen den CEUS-Follow-ups

Die durchschnittliche Zeit zwischen allen 260 CEUS-Follow-ups belief sich auf 10,9 Monate (SD \pm 9,8 Monate). Das Minimum lag dabei bei einem Monat, während sich das Maximum auf 73 Monate belief. Der Median betrug 8,0 Monate bei einem IQA von 5,0–12,0 Monaten.

Das Zeitintervall zwischen dem ersten CEUS und dem ersten CEUS-Follow-up belief sich im Mittel auf 12,2 Monate (SD \pm 12,6 Monate). Die mittlere Zeit zwischen erstem und zweitem CEUS-Follow-up betrug 9,1 Monate (SD \pm 7,1 Monate). Die weiteren FUs erfolgten nach folgenden mittleren Zeitintervallen: drittes FU nach 8,8 Monaten (SD \pm 4,4 Monate), viertes FU nach 12,0 Monaten (SD \pm 6,8 Monate), fünftes FU nach 11,5 Monaten (SD \pm 3,7 Monate), sechstes FU nach 8,0 Monaten (SD \pm 5,8 Monate), siebtes FU nach 12,5 Monaten (SD \pm 7,7 Monate), achtes FU nach 10,7 Monaten (SD \pm 6,1 Monate), neuntes FU nach 8,0 Monaten (SD \pm 2,8 Monate), zehntes FU nach 5,0 Monaten (SD \pm 0,0 Monate) und das elfte und zwölfte FU nach je 5 Monaten.

4.2.3 Progressionen der CEUS-Bosniak-Kategorie im CEUS-Follow-up

Unter den 112 verlaufskontrollierten Nierenzysten mit initialer Kategorie CEUS-Bosniak IIF kam es zu acht (7,1%) Progressionen, während 104 (92,9%) Zysten stets stabile Befunde zeigten. 2/8 (25,0%) der Progressionen fanden sich bei weiblichen Patienten, während 6/8 (75%) bei Männern diagnostiziert wurden.

Zwischen dem ersten CEUS und der Detektion einer Progression der Bosniak-Kategorie im CEUS-Follow-up vergingen durchschnittlich 12,9 Monate (SD \pm 12,7 Monate). Im Median wurde ein Progress nach 9,5 Monaten diagnostiziert. Der IQA belief sich auf 6–13,5 Monate bei einem Minimum von drei Monaten und einem Maximum von 43 Monaten.

In **Abbildung 17** findet sich eine Übersicht über die Zeiten zwischen den initialen CEUS-Untersuchungen und den Detektionen einer Progression im CEUS-Follow-up sortiert nach dem Geschlecht.

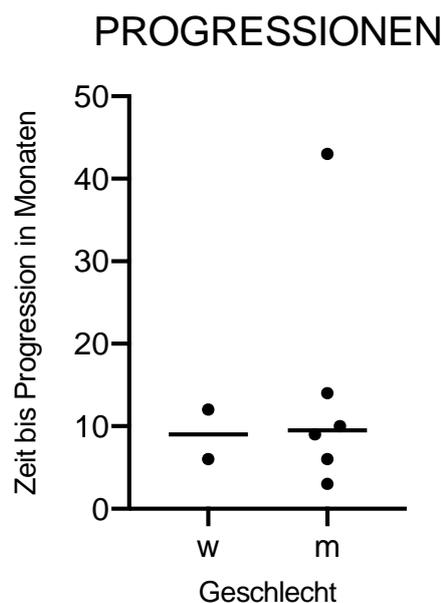


Abbildung 17: Übersicht über die Zeiten zwischen initialem CEUS und Progression in Monaten sortiert nach Geschlecht. (n=8; 2 weiblich; 6 männlich; Median für Frauen bei 9,0 Monaten; Median für Männer bei 9,5 Monaten)

6/8 (75%) Upgradings der Bosniak-Kategorie fanden zum ersten CEUS-Follow-up statt. Zwei weitere (2/8; 25%) wurden beim zweiten CEUS-Follow-up diagnostiziert. Bei späteren CEUS-Kontrollen fanden sich keine weiteren Progressionen.

In 7/8 (87,5%) Fällen kam es in einem Zeitraum von 3–14 Monaten zur Progression der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF zu III. Im Durchschnitt nahmen diese Patienten nach

8,6 Monaten (SD \pm 3,8 Monate) am CEUS-Follow-up teil. In einem Fall (1/8; 12,5%) kam es beim ersten CEUS-Follow-up nach 43 Monaten zu einem Upgrading von Kategorie CEUS-Bosniak IIF direkt zu Kategorie CEUS-Bosniak IV.

Eine histopathologische Auswertung erfolgte bei 6/8 (75%) der progredienten Nierenzysten. In 5/6 (83,3%) Fällen ergab sich der Nachweis einer malignen Entartung. Diese fünf malignen Nierenpräparate wurden alle nach Resektion als klarzellige NCC (hoch bis mäßig differenziert) durch die Pathologen befundet. In einem Fall (1/6; 16,7%) handelte es sich um ein Leiomyom ohne Malignität. 2/8 (25%) der Nierenzysten mit Progression gingen einer histopathologischen Befundung verloren. In **Abbildung 18** ist der Anteil der Progressionen ohne und mit histopathologischer Auswertung sowie die Malignitätsrate bei Letzteren graphisch dargestellt.

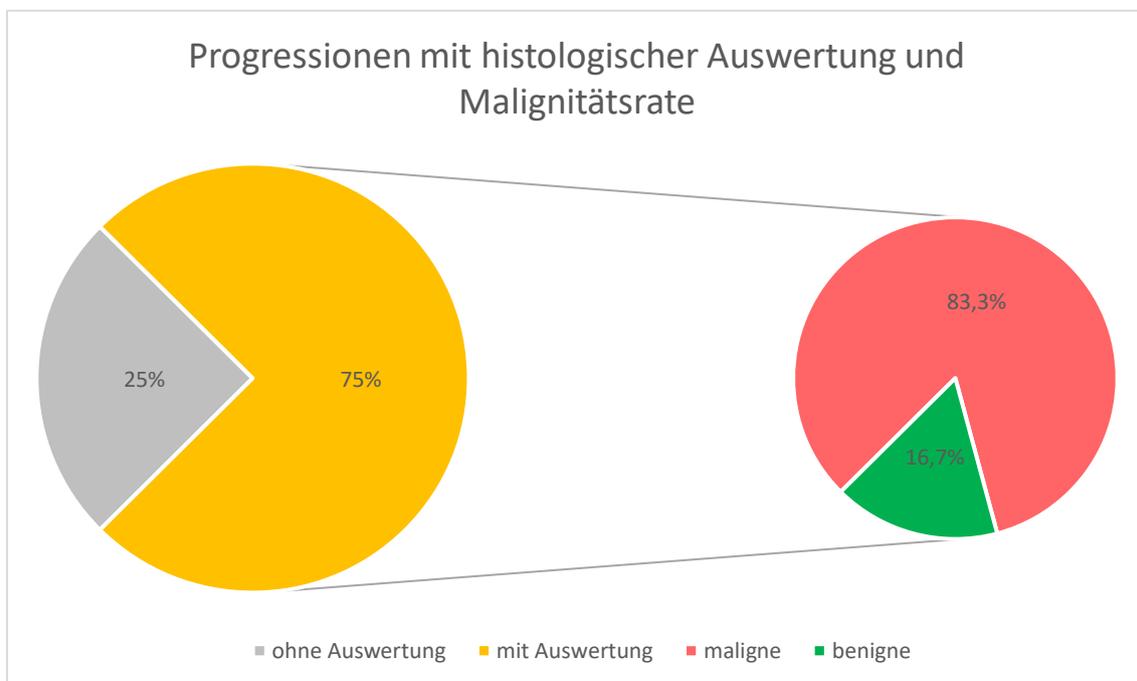


Abbildung 18: Anteil der Progressionen ohne (n = 2) und mit (n = 6) histopathologischer Auswertung sowie deren Malignitätsrate (83,3% maligne, 16,7% benigne)

Insgesamt zeigten demnach 5/112 (4,5%) der Nierenzysten mit CEUS-Follow-up eine gesicherte maligne Progression.

4.3 Regressionen der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF im CEUS-Follow-up

Bei 3 von 112 (2,7%) nachuntersuchten Nierenzysten kam es in Folge eines CEUS-Follow-up zu einem Downgrading der initialen CEUS-Bosniak-Kategorie von Bosniak IIF auf

einmal Kategorie II und zweimal Kategorie I. Zwei Fälle fanden sich linksseitig, wobei es sich dabei um eine 44-jährigen weibliche Patientin und einen 69-jährigen männlichen Patienten handelte. Diese beiden Downgradings fanden zum ersten CEUS-Follow-up nach drei, bzw. acht Monaten statt. Ein Fall von Regression fand sich in der rechten Niere eines 73-jährigen männlichen Patienten bei der dritten CEUS-Nachkontrolle acht Monate nach dem initialen CEUS.

Alle drei Fälle der Regression zeigten eine Abnahme der Zystengröße im Verlauf von einmal 7,0 auf 6,5 cm binnen acht Monaten, einmal 5,0 auf 4,2 cm binnen fünf Monaten und einmal 1,0 auf 0,8 cm binnen drei Monaten.

4.4 Messwerte und Dignitäten der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF ohne Follow-up

Von den 381 Treffern in der Primärsuche nach Befunden mit Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF konnten zwölf (3,1%) Zysten (bei zwölf Patienten) identifiziert werden, die ohne Follow-up und somit ohne Progression entweder biopsiert oder (teil-) reseziert wurden und hiervon eine histopathologische Auswertung vorlag.

Im Mittel hatten diese zwölf Patienten zum Zeitpunkt des ersten CEUS ein Alter von 61,1 Jahren (SD \pm 10,8 Jahre). Der Altersmedian ergab 60,5 Jahre bei einem IQA von 49,5–71,0 Jahre und einem Minimum von 45 Jahren sowie einem Maximum von 78 Jahren.

Zwischen der initialen Diagnose einer Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak IIF vergingen im Mittel 106 Tage (SD \pm 255 Tage) bis zur histopathologischen Befundung. Dies begründet sich durch einen Ausreißer mit einem Zeitraum von 868 Tagen. Der Median lag bei 17,0 Tagen bei einem IQA von 7,0–84,0 Tagen. Das Minimum belief sich auf einen Tag, während das Maximum bei 868 Tagen lag.

Die mittlere Größenausdehnung dieser zwölf Zysten ergab 4,2 cm (SD \pm 2,9 cm). Der Median zeigte 2,6 cm bei einem IQA von 2,00–6,8 cm. Die kleinste Zyste maß 1,0 cm, während die größte Zyste mit 10,0 cm beschrieben war.

Die Befundung der zwölf Nierenpräparate am Pathologischen Institut der LMU München ergab in 8/12 (66,7%) Fällen eine benigne Entität ohne Anhalt für Malignität, während

4/12 (33,3%) Nierenzysten eine maligne Neoplasie zeigten, wie auch **Abbildung 19** zu entnehmen ist. Letztere teilten sich auf in zwei klarzellige und zwei papilläre NCC.

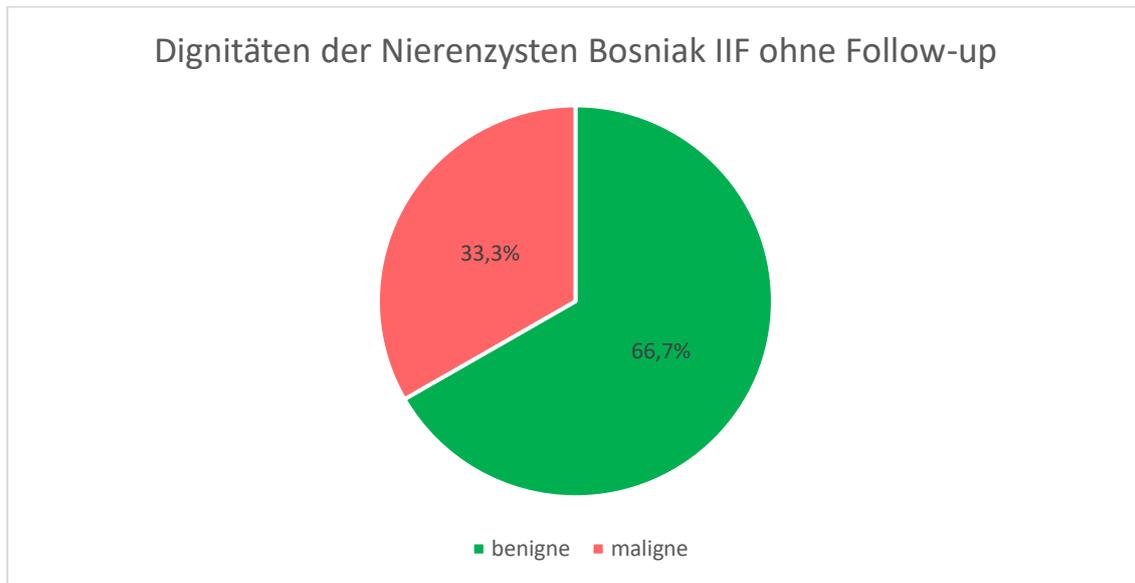


Abbildung 19: Dignitäten der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF mit histopathologischer Auswertung ohne Follow-up (n = 12; 66,7% benigne, 33,3% maligne)

4.5 Analyse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III

4.5.1 Epidemiologische Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III

In diesem Patientenkollektiv gab es keine beidseitigen Nierenzysten zu berücksichtigen. Daher ist die Gesamtzahl der initialen Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III identisch zur Patientenzahl. Insgesamt wurden 47 Fälle identifiziert. Darunter befanden sich 15 (31,9%) Frauen und 32 (68,1%) Männer. Das Durchschnittsalter bei initialem Befund der Kategorie CEUS-Bosniak III belief sich auf 64,5 Jahre (SD \pm 13,2 Jahre). Der IQA lag zwischen 52 – 76 Jahren um einen Altersmedian von 66 Jahren bei einem Minimum von 35 Jahren und einem Maximum von 92 Jahren. Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung findet sich in **Abbildung 20**.

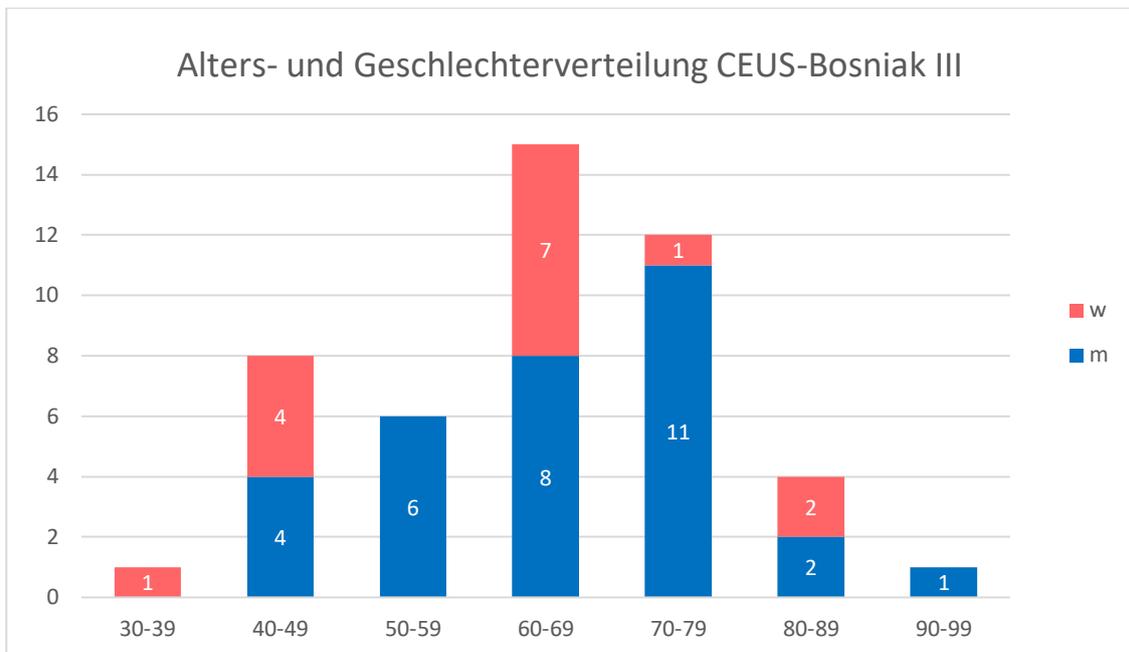


Abbildung 20: Alters- und Geschlechterverteilung der Nierenzysten initialer Kategorie CEUS-Bosniak III zum Zeitpunkt des CEUS (rot = weiblich, blau = männlich; n = 47; davon insgesamt je 1 im Alter 30–39, 8 im Alter 40–49, 6 im Alter 50–59, 15 im Alter 60–69, 12 im Alter 70–79, 4 im Alter 80–89, 1 im Alter 90–99)

Bezüglich der Lokalisation dieser Nierenzysten fanden sich 24 (51,1%) in der linken und 23 (48,9%) in der rechten Niere.

Bei 43 der 47 (91,5%) Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III wurden Messwerte zum Durchmesser, bzw. größter Ausdehnung der Nierenzyste erhoben. Der mittlere Durchschnitt lag dabei bei 3,47 cm (SD ± 2,48 cm). Der Median belief sich auf 2,7 cm bei einem IQA von 1,6–4,70 cm. Das Minimum betrug 0,8 cm und das Maximum 12,0 cm.

4.5.2 Dignitäten der Nierenzysten CEUS-Bosniak III

Von insgesamt 47 Patienten, die in der ersten CEUS-Untersuchung der Nieren eine Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak III aufwiesen, wurden 24 (51,1%) einer histopathologischen Begutachtung am Pathologischen Institut der LMU München zugeführt. Dies geschah entweder durch Biopsie (2/24; 8,3%) oder (Teil-) Resektion (22/24; 91,7%) der Niere. In 8/24 (33,3%) Nierenzysten wurden benigne und in 16/24 (66,7%) maligne Veränderungen diagnostiziert. Eine graphische Darstellung zu den histopathologischen Auswertungen sowie der Malignitätsrate der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III findet sich in **Abbildung 21**.

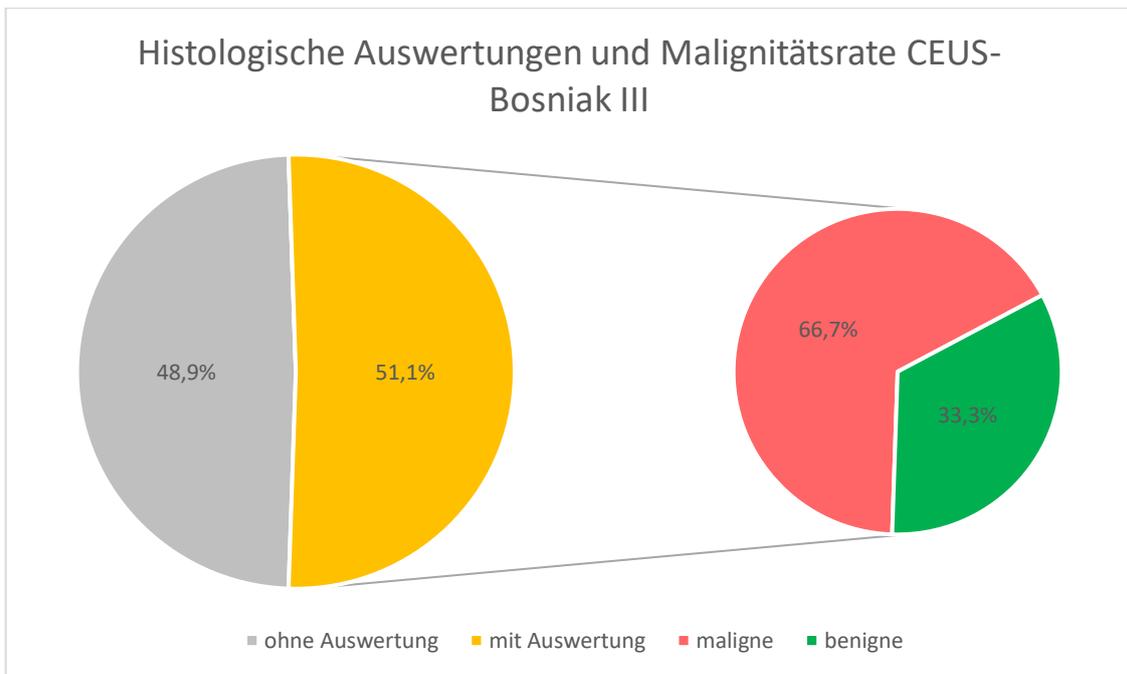


Abbildung 21: Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III mit (n = 24) und ohne (n = 23) histopathologischer Auswertung sowie deren Malignitätsrate (33,3% benigne, 66,7% maligne)

Unter den malignen Entitäten zeigten 11/16 (68,8%) ein klarzelliges, 3/16 (18,8%) ein papilläres und 1/16 (6,3%) ein chromophobes NCC. Ein Nierenstanzzyylinder (1/16; 6,3%) enthielt neben nicht genauer definierten malignen Anteilen auch Anteile einer onkozytären Neoplasie. Eine anschließend genauere histopathologische Auswertung erfolgte nicht. Die acht benignen Tumore teilten sich auf in 3/8 (37,5%) Nierenzysten, 2/8 (25%) Onkozytome, sowie je 1/8 (12,5%) Adenom, Hamartom und zystisches Nephrom.

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Dissertation konnten erstmals an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München durch retrospektive Auswertung klinischer Untersuchungsdaten des CEUS die Follow-ups der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF nachverfolgt werden. In einem Untersuchungszeitraum von elfeinhalb Jahren (Februar 2008 bis Juli 2019) fanden sich dabei acht Progressionen der CEUS-Bosniak-Kategorie von IIF zu III oder IV, wobei sich in 83,3% eine maligne Neoplasie bestätigte. Daneben kam es auch zu drei Regressionen. Eine Auswertung der Teilnahme an den CEUS-Follow-ups zeigte, dass nur 29,4% an mindestens einem CEUS-Follow-up teilnahmen und der Anteil im Verlauf stetig weiter zurück ging.

Zu einer möglichen Untermauerung der Indikation zum Follow-up wurden darüber hinaus Daten von 47 Nierenzysten mit initialer Kategorie CEUS-Bosniak III über den gleichen Zeitraum retrospektiv auf Dignität analysiert. Hierbei zeigten sich bei 66,7% maligne Veränderungen.

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie wurde eine klinisch retrospektive Datenauswertung durchgeführt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien konnten aus dem ungefilterten Patientenkollektiv mit initialen Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF von zunächst 381 Fällen letztlich 112 Nierenzysten analysiert werden, die an mindestens einem CEUS-Follow-up teilnahmen. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden zudem 47 Fälle identifiziert, die im CEUS initial der Kategorie Bosniak III zugeordnet waren.

Retrospektive Studien haben grundsätzlich den Vorteil, dass die auszuwertenden Daten bereits vorliegen und somit rasch, zeitlich flexibel und kostengünstig aufgearbeitet und analysiert werden können. Auch sind in aller Regel für diese Studiendesigns positive Ethikvoten durch die zuständigen Ethikkommissionen zu erwarten. Hingegen von Nachteil bei retrospektiven Arbeiten sind die häufig geringe Qualität der zur Verfügung

stehenden Daten. Folglich ergibt sich eine ebenso geringe Aussagekraft der Studienergebnisse.

Wie sich bei der Datensammlung herausstellte, nahm eine Mehrheit der Patienten (269/381, 70,6%) mit Initialdiagnose CEUS-Bosniak IIF nicht an einem CEUS-Follow-up teil oder dieser fand nicht an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München statt. Daher konnte nur ein deutlich geringerer Teil dieser Patientengruppe zur Auswertung der CEUS-Follow-ups herangezogen werden, wodurch das verwertbare Datenkollektiv stark eingeengt wurde.

Auch gab es einige unvollständige Patientenbefunde, in denen entweder keine Angaben zur Größenausdehnung der Zyste oder keine Einteilung der Kategorie nach Bosniak dokumentiert waren. Ein Selektions-Bias bei Datenerhebung und -aufarbeitung lässt sich daher nicht ausschließen. Darüber hinaus ist bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv mit insgesamt 260 CEUS-Follow-ups bei 112 Nierenzysten unklar, ob einige der Patienten nach dem ersten CEUS oder zu einem späteren Zeitpunkt der CEUS-Follow-ups an weiteren Kontrolluntersuchungen außerhalb der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München teilnahmen. Ebenso von Nachteil an dieser Studie ist, dass es sich um eine Auswertung von rein monozentrisch gesammelten Daten (Monocenter-Studie) handelt und somit nur ein limitierter Datenpool von geringem Umfang zur Verfügung stand. Verstärkt wurde dieser Umstand in der vorliegenden Analyse durch Betrachtung von CEUS-Befunden, welche in der zuvor genannten Abteilung von nur einem einzigen Radiologen erhoben wurden. Es handelt sich beim CEUS nicht um ein weit verbreitetes Diagnostikum, sondern um ein diagnostisches Instrument, welches bis dato weltweit nur von wenigen Spezialisten angewandt wird.

Zukünftige Studien zu diesem Thema sollten zur Steigerung der Datenqualität und -menge nach Möglichkeit multizentrisch aufgebaut werden und prospektive Daten mittels geeigneter Instrumente erfassen. Hierbei sollte darauf geachtet werden, Follow-ups auch außerhalb der teilnehmenden klinischen Abteilungen lückenlos zu erfassen und zu sammeln.

5.1.2 CEUS-Diagnostik

Der CEUS ist ein hervorragendes diagnostisches Instrument zur Beurteilung von Nierenzysten, da sich nach Li C. et al. sowie Stock K. et al. die Nierenzysten deutlich vom übrigen Nierenperfusionsmuster abgrenzen lassen (54, 96). Eine sehr gute Sensitivität und Spezifität dieses Diagnostikums bei fokalen Läsionen parenchymatöser Organe wurde in zahlreichen vergleichenden Studien zu nativer Sonographie, CT und MRT belegt und zeigten teils eine Überlegenheit des CEUS bei ausgewählten Fragestellungen (16-24, 77-79, 81, 84, 150-153). In der Diagnostik von Nierenzysten etabliert sich diese Modalität zunehmend aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber den klassischen schnittbildgebenden Verfahren CT und MRT. Die Abwesenheit ionisierender Strahlung, die ubiquitäre Einsetzbarkeit (sowohl praktisch am Patienten wie auch in der Theorie flächendeckend an sämtlichen Kliniken und Praxen), die vergleichsweise geringen Materialkosten und die Anwendbarkeit bei klaustrophoben Patienten sollen hier nur beispielhaft genannt sein. Besonders hervorzuheben sind die nur geringe Zahl absoluter Kontraindikationen, die quasi Abwesenheit potentiell allergischer Reaktionen sowie die unmittelbare Befundung der Ultraschallbilder am Monitor mit unbegrenzter Wiederholbarkeit der Untersuchung (4, 31, 48, 77, 92-94).

Trotz des gesicherten Mehrwerts des CEUS wird dieses Diagnostikum im klinischen Alltag nach einer Übersicht von Seitz K. aus 2008 noch nicht standardmäßig bei adäquater Indikation eingesetzt (154). Nach einer 2006 erschienenen Publikation von Strobel D. et al. wird dem CEUS trotz aller Vorteile nach wie vor zu wenig Bedeutung geschenkt (155). Diese Aussage wird auch durch die Guidelines der EFSUMB von 2011 und 2017 sowie Ergebnissen aus zahlreichen weiteren Studien untermauert (77, 101, 156-158). Die vergleichsweise geringe Verbreitung der CEUS-Diagnostik zeigte sich in der vorliegenden Arbeit unter anderem daran, dass selbst am Klinikum Großhadern, einem der größten Universitätsklinika Deutschlands, lediglich ein einziger radiologischer Spezialist alle CEUS-Untersuchungen vornahm. Neben einer ausreichenden Patientencompliance zur Untersuchung (u.a. kein Meteorismus oder Adipositas per magna, Durchführbarkeit und Befolgung von Lagemanövern) ist die Qualität des CEUS auch sehr vom Untersucher selbst abhängig (u.a. Erfahrung und Interobserver-Variabilität) (weitere Details in Kapitel 5.1.3) (31, 54). Bei mangelnder Erfahrung des Untersuchers, fehlender Patientencompliance oder dem Vorliegen multipler Nierenzysten kann eine wiederholte Applikation des USKM nötig sein (104, 105).

Aufgrund des folglich höheren Verbrauchs steigert dies nach einer Studie aus 2009 von Giesel F. et al. unter Umständen die Kosten der Untersuchung bis über die Kosten einer vergleichbaren CT-Bildgebung (159). Ein weiterer Nachteil ist die mangelnde Reproduzierbarkeit der Befunde, wie dies auf die meisten Echtzeituntersuchungen zutrifft. Darüber hinaus ist es unerlässlich, dass zur CEUS-Untersuchung ein geeignetes Ultraschallgerät zur Verfügung steht (weitere Details in Kapitel 5.1.4).

Neben den vielen Vorteilen des CEUS für den Patienten wird auch aufgrund des stetig zunehmenden ökonomischen Drucks auf Praxen und Kliniken diese Technik voraussichtlich immer weiter an Bedeutung gewinnen. Dies wird zu einer Vielzahl neuer CEUS-Befunde führen, deren Auswertungen die bereits bestehenden Indikationen und Forschungsergebnisse bekräftigen und möglicherweise das Anwendungsspektrum sogar erweitern werden. Ein zunehmender Verbrauch an USKM könnte dabei durch marktwirtschaftliche Automatismen zu dessen Preissenkung führen, was wiederum das Preis-Leistungs-Verhältnis verbessern würde.

5.1.3 Untersucher und Interobserver-Variabilität

Die korrekte Anwendung und Befundung des CEUS ist stark vom Untersucher abhängig. Zum einen ist die sogenannte Interobserver-Variabilität, also unterschiedliche Befundergebnisse desselben Bildmaterials aufgrund verschiedener Befunder, ein Merkmal aller bildgebender Verfahren. Diese variiert aber insbesondere bei dynamischen Modalitäten wie beispielsweise der Sonographie und somit auch dem CEUS (160, 161). Zum anderen ist eine ausreichende Erfahrung des Anwenders zur exakten Darstellung der ROI und deren Befundung unerlässlich. Die korrekte Geräteeinstellung (u.a. Schallfrequenz und MI) ist dabei ebenso wichtig wie deren geübte Handhabung oder die Applikation einer adäquaten Menge des USKM. So kann es beispielsweise aufgrund falscher oder ungeübter Untersuchungstechnik zu Artefakten und damit zu Fehlinterpretationen der Befunde kommen. Zur adäquaten Befundung der ROI muss die Untersuchung unter Umständen mehrfach wiederholt werden, was die Kosten nach oben treiben kann (31, 72, 104, 105).

Ein Aspekt sollte bei den Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF besondere Beachtung finden. Unabhängig von der bildgebenden Modalität (CEUS, CT oder MRT) wird diese Kategorie möglicherweise von Untersuchern aus Furcht vor Fehlentscheidungen und

den damit einhergehenden Konsequenzen für den Patienten als vermeintlich sicherer Mittelweg gewählt. Anstelle einer Festlegung des Befundes auf eine tatsächlich vorliegende Kategorie Bosniak II oder III, könnte IIF inadäquat zu hoch (bei II) oder zu niedrig (bei III) gewählt werden. Insbesondere bei mangelnder Erfahrung und Unsicherheit des Untersuchers ist dies denkbar. Eine Festlegung auf einen Befund mit definitiven Folgen würde dabei vermieden (sog. Unterlassungsfehler, *engl.* omission bias). Hier wäre es interessant in einer zukünftigen Arbeit die Ergebnisse von unerfahreneren Kollegen mit denen erfahrener zu vergleichen und dies weiter zu eruieren.

Ragel M. et al. beschreiben in einer Publikation 2016, dass die Interobserver-Variabilität stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängt und mit steigender Erfahrung abnimmt (162). In der vorliegenden Studie konnten die zuvor beschriebenen Nachteile und Risiken durch unerfahrene Untersucher weitestgehend vermieden werden, indem sämtliche CEUS-Untersuchungen, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, von einem einzigen Facharzt für Radiologie, Prof. Dr. med. Clevert, durchgeführt wurden. Dieser befundete jährlich mehr als 5000 Sonographien in den vorausgehenden 17 Berufsjahren. Dies gewährleistet eine sehr gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Allerdings kommt dieser Vorteil mit dem Risiko, dass bei Untersuchungsergebnissen aus nur einer einzigen Quelle kontinuierliche Fehler oder Verzerrungen leichter unentdeckt bleiben, da keine externen Kontrollen oder Vergleichsergebnisse vorliegen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass über den langen Studienzeitraum von elfeinhalb Jahren die Erfahrung des Untersuchers mit der Durchführung und Befundung des CEUS kontinuierlich stieg. Eine Nachbefundung früher CEUS-Untersuchungen aus dem vorliegenden Patientenkollektiv durch denselben Radiologen könnte inzwischen teilweise zu einem Up- oder Downgrading der damals vergebenen Bosniak-Kategorien führen.

Aufgrund der national und global immer weiter zunehmenden Zahl durchgeführter CEUS-Untersuchungen ist eine kompetente Ausbildung neuer Untersucher sowie Organisation und Durchführung diverser Fortbildungsangebote unabdingbar. Dies wird von Institutionen wie der DEGUM, der EFSUMB, der WFUMB oder der ICUS und deren jeweiligen Mitgliedern bereits betrieben und zukünftig sicher ausgeweitet werden.

5.1.4 Einfluss der Ultraschallgeräte auf die Befunde

Während des Studienzeitraums von elfeinhalb Jahren ab Februar 2008 bis einschließlich Juli 2019 wurden in Folge mehrere High-End-Ultraschallgeräte zu CEUS-Untersuchungen an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München verwendet. Wurden die ersten Untersuchungen noch mit einem Siemens ACUSON Sequoia 512™ durchgeführt, folgte diesem ein Siemens ACUSON S2000™ (beide Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) und zuletzt ein Philips EPIQ 7™ (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika).

Seit Einführung der „Hypersonographie“ durch Karl Dussik 1942 gab es zahlreiche bahnbrechende Weiterentwicklungen der Sonographie. Dies reichte im letzten Jahrhundert vom A-Mode (A = *engl.* amplitude) über den B-Mode (B = *engl.* brightness) inklusive 2D-Echtzeitdarstellung bis zum M-Mode (M = *engl.* motion). Es folgten seit Beginn der 2000er die mehrdimensionalen Techniken der 3D- und 4D-Darstellungen. Auch kamen unter anderem Funktionen wie CW-, Color- und Power-Doppler-Verfahren hinzu, die sich heutzutage in allen gängigen Ultraschallgeräten finden lassen. Mit Einführung der USKM und zunehmender Verbreitung des CEUS integrierten die Hersteller auch vermehrt spezielle CEUS-Modi in die Gerätesoftware, bei denen insbesondere der MI vorab korrekt hinterlegt wurde (58). Die Ortsauflösung nahm kontinuierlich bei allen Modalitäten (US, CEUS, CT, MRT) mit jedem System der neuesten Generation zu (163). Dies war auch der Fall bei den drei Geräten, die im Rahmen dieser Studie verwendet wurden. Nach Ziegler C. et al. hat die Qualität des verwendeten Ultraschallgeräts entscheidenden Einfluss auf die Aussagekraft der Befunde (164).

Während die Vorteile der technischen Neuerungen den Stellenwert des Ultraschalls in der Medizin stetig wachsen lässt, kommen mit den immer schnelleren Innovationen auch Nachteile. Der Anwender muss immer wieder speziell auf das jeweilige neue Ultraschallsystem geschult und umfangreich in dessen Handhabung trainiert werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Einstellungen am Gerät den jeweiligen Anforderungen an die Bildgebung entsprechend vorgenommen werden und somit stets aussagekräftige und korrekte Befunderhebungen zustande kommen. Dazu bedarf es einer gründlichen Einweisung auf das Gerät vor Erstbedienung sowie regelmäßiger Fortbildungen insbesondere nach Softwareupdates, Anschaffung neuer Hardware (z.B.

Ultraschallköpfe) oder Einführung neuer Untersuchungstechniken. Dies ist sowohl zeit- als auch kostenintensiv.

Da es nicht Ziel dieser Arbeit war, ließ sich aus den vorliegenden Daten dieser Studie nicht bestimmen, ob die zunehmende Bildauflösung, die Verwendung unterschiedlicher Systemsoftwares oder andere qualitative Neuerungen der aufeinander folgenden Geräte Auswirkungen auf die Einteilung der Nierenzysten in die jeweiligen CEUS-Bosniak-Kategorien hatten. Auch der Einfluss des menschlichen Faktors als Bediener des Geräts bezüglich Schulung, Training und Erfahrung am jeweiligen Ultraschallsystem wurde nicht erhoben oder berücksichtigt. Dies insbesondere mit Blick auf die Problematik der Zuordnung komplexer Nierenzysten zu den Kategorien CEUS-Bosniak II, IIF und III. Die Betrachtung dieser Frage könnte Gegenstand weiterer Studien werden.

Zukünftig wird es wohl weitere technische Innovationen der Ultraschallgeräte und -modalitäten geben, die die Anwendung des CEUS einfacher und möglicherweise auch kostengünstiger werden lassen. Neben weiteren Steigerungen der Orts- und Darstellungsaufösungen gibt es bereits fortschreitende Entwicklungen im Bereich des Tele-Ultraschalls oder der Ultraschall-Computertomographie. Darüber hinaus sind analog zur Radiologie allgemein Implementierungen von Deep-Learning und Künstlicher Intelligenz auch in der Sonographie denkbar. Von automatischer Befunderstellung mittels aufgezeichneter CEUS-Videosequenzen bis hin zur computer-gestützten Echtzeit-Befundung am Bildschirm sind Neuerungen über kurz oder lang realistisch. Zuerst wird dabei wohl die Ausweitung der CEUS-Modi von bisher High-End-Ultraschallsystemen auf Geräte der Mittelklasse und schließlich auch der Basisgeräte stattfinden. Dies wird die flächendeckende Verbreitung dieser Modalität aufgrund reduzierter Anschaffungskosten weiter beschleunigen. Schon 2007 zeigte eine Fall-Beobachtungsstudie von Heide R. et al., dass die Ergebnisse der CEUS-Untersuchungen im Vergleich von Mittelklasse- zu High-End-Geräten in acht von neun Fällen identisch waren (165).

5.2 Ergebnisdiskussion

In dieser Dissertation sollte primär evaluiert werden, inwieweit bei Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF die allgemein etablierten Empfehlungen zu Follow-ups auch unverändert für den CEUS indiziert erscheinen. Sofern sich auf Grundlage dieser Studie die Indikation zum Follow-up auf Basis der Empfehlungen nach Bosniak MA. et al. von 1997 und Israel G.M. et al. von 2003 bestätigen sollte, ist weiter herauszuarbeiten, ob das empfohlene Regime der Follow-ups nach sechs Monaten und anschließend jährlich in einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren durch die Datenanalyse untermauert werden kann oder ob anhand der Ergebnisse Änderungen der Empfehlungen sinnvoll erscheinen (1, 136).

Zur Beantwortung der primären Frage wurden in der vorliegenden retrospektiven Arbeit zwei Patientenkollektive unabhängig voneinander über einen Zeitraum von elfeinhalb Jahren ausgewertet.

Zum einen wurden alle Nierenzysten, die in einer ersten renalen CEUS-Untersuchung die Kategorie CEUS-Bosniak IIF im schriftlichen Befund aufwiesen und anschließend an mindestens einem CEUS-Follow-up teilnahmen inkludiert. Da nur etwa ein Drittel (29,4%; 122/381) aller Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF an mindestens einem CEUS-Follow-up teilnahm, wurden die Fallzahlen durch den langen Untersuchungszeitraum teilweise kompensiert. Letztlich konnten 112 Nierenzysten dieser Kategorie mit insgesamt 260 CEUS-Follow-ups in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden.

Zum anderen wurden alle Nierenzysten, welche in einer ersten renalen CEUS-Untersuchung im schriftlichen Befund der Kategorie CEUS-Bosniak III zugeordnet waren, gesammelt und analysiert. Der Fokus lag dabei auf der Suche nach histopathologischen Befunden und deren Dignitäten. Hier erwies sich der lange Studienzeitraum ebenfalls von Vorteil, da von 47 Nierenzysten dieser Kategorie lediglich 24 (51,1%) einer histopathologischen Diagnostik zugeführt worden waren.

5.2.1 Ergebnisse des Follow-up und der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF

Teilnahme an CEUS-Follow-ups

Die Empfehlungen zum Follow-up der Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF, unabhängig von der bildgebenden Modalität, besagen laut Bosniak MA. et al., dass eine Follow-up-Bildgebung zuerst nach sechs Monaten und bei Stabilität anschließend jährlich über ein Minimum von fünf Jahren stattfinden könnte (1). Diesem Regime folgend, sollten die Nierenzysten dieser Kategorie insgesamt sechs Follow-ups in einem Zeitraum von fünfeinhalb Jahren erhalten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten eine grundsätzlich geringe und über den Verlauf weiter abnehmende Teilnahme an den CEUS-Follow-ups. Bereits aufgrund des Einschlusskriteriums dieser Studie, dass bei den Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF mindestens ein CEUS-Follow-up erfolgt sein muss, führte zu einer Reduktion von 381 auf 112 (29,4%) auswertbare Nierenzysten. Ein zweites CEUS-Follow-up erhielten nur 46,4% (52/112) der in die Studie eingeschlossenen Nierenzysten. Dem folgte eine kontinuierliche Abnahme bei den sich anschließenden Untersuchungen (3.FU: 31,3%; 4.FU: 20,5%; 5.FU: 12,5%; etc.; siehe Kapitel 4.2.1). Während des gesamten Studienzeitraums nahmen nur 8,0% (9/112) an sechs oder mehr CEUS-Follow-ups teil.

Nach intensiver Literaturrecherche scheint es bis dato weder für CEUS-, CT- noch MRT-Bildgebung eine vergleichbare Datenanalyse bezüglich einer Teilnahme an Follow-ups bei Nierenzysten zu geben. Andere Studien hatten bislang nur den Endpunkt der Progression betrachtet. Dabei wurden entweder die Ein- und Ausschlusskriterien so definiert, dass nur Fälle mit mehreren (mindestens zwei, drei oder vier) regelmäßigen Follow-ups oder nur Follow-ups mit mindestens 6-, 12- oder 24-monatigem Abstand zur Erstdiagnose eingeschlossen wurden (15, 166). Denkbar ist auch, dass die Autoren die Ergebnisse der Verteilungen bzgl. Teilnahme an Follow-ups in den Publikationen nicht angaben, da sie nicht relevant für die Auswertung des primären Ziels waren. Ein detaillierter Vergleich der allgemeinen Teilnahme an Follow-ups mit anderen Studien ist daher im Augenblick nicht möglich.

Der mittlere Zeitabstand zwischen der Teilnahme an den 260 CEUS-Follow-ups betrug in dieser Studie 10,9 Monate (Median 8,0 Monate). Während sich die durchschnittliche Zeit zwischen erster CEUS-Untersuchung und erstem CEUS-Follow-up auf 12,2 Monate

belieb, zeigte sich zwischen erstem und zweitem CEUS-Follow-up eine mittlere Zeit von nur mehr 9,1 Monaten. El-Mokadem I. et al. zeigten in ihrer Studie von 2014 anhand von 72 Nierenzysten eine mittlere Zeit der Follow-ups von 22 Monaten (Median 20 Monate), wobei eine klare Aussage bzgl. der Kriterien zu Zeitabständen eingeschlossener Verlaufskontrollen fehlt (160, 166). Bei Hindman N.M. et al. hingegen belief sich die mittlere Zeit bis zum ausgewerteten Follow-up bei 225 Zysten auf 4,2 Jahre (Median 3,6 Jahre). Hierbei wurde bei multiplen Kontrollen der Zeitpunkt des letzten stabilen Befunds oder der Progression herangezogen und das Follow-up musste mindestens sechs Monate nach Erstdiagnose erfolgt sein (15). Beide Studien wurden nicht mit Ergebnissen des CEUS, sondern mit Befunden schnittbildgebender Modalitäten (CT, MRT) erhoben. Angaben zur Gesamtzahl ausgewerteter Follow-ups und eine detaillierte Aufschlüsselung der Teilnahme wurden in keiner der beiden Studien gemacht.

An der vorliegenden Arbeit ist zu kritisieren, dass auch CEUS-Follow-ups eingeschlossen wurden, die in einem Zeitabstand von nur einem Monat und bis zu 73 Monaten stattfanden und somit weit von den Empfehlungen der halbjährlichen Kontrollen abweichen. Dies bildet allerdings die reale klinische Durchführung der CEUS-Follow-ups an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München ab.

Dass von insgesamt 381 Nierenzysten mit der initialen Diagnose CEUS-Bosniak IIF lediglich 112 (29,4%) mindestens ein CEUS-Follow-up erhielten, ist auffallend. Hier wäre es sicher angebracht anhand einer weiteren Studie zu beleuchten, warum eine so große Zahl einem ersten CEUS-Follow-up verloren gehen. Auch die im Verlauf deutlich sinkende Teilnahme an den CEUS-Follow-ups könnte in einer zukünftigen Studie genauer beleuchtet werden. Nehmen diese Patienten grundsätzlich an keinen, bzw. im Verlauf an keinen weiteren CEUS-Follow-ups teil, oder finden diese möglicherweise außerhalb der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München statt? Denkbar wäre auch, dass nicht ausdrücklich genug auf die Indikation einer weiteren CEUS-Kontrolle hingewiesen wurde.

Die drei zuvor genannten Ergebnisse (die generell geringe Teilnahme an einem ersten CEUS-Follow-up, die im Verlauf kontinuierlich rückläufigen Zahlen der Teilnahmen an CEUS-Follow-ups und die langen Zeitabstände zwischen den einzelnen CEUS-Follow-ups) könnten in einer zukünftigen prospektiven Multicenterstudie genauer betrachtet werden, um mittels aussagekräftiger Ergebnisse die Ursachen für die einzelnen Punkte

zu eruieren. Möglicherweise würden sich auf Basis dieser Erkenntnisse im Anschluss Vorschläge zur Verbesserung des Status quo ausarbeiten lassen. Das Ziel sollte es sein, die Zahl der Fälle, die einem CEUS-Follow-up verloren gehen, zukünftig zu verringern.

Da es nicht als Ziel definiert war, wurde im Rahmen dieser Dissertation nicht nach potentiellen Ursachen der drei zuvor genannten Punkte geforscht.

Progressionen im CEUS-Follow-up

Progressionen zeigten sich in dieser Studie nur in den ersten beiden CEUS-Follow-ups. Bezogen auf das Studienkollektiv von 112 Nierenzysten lag die Inzidenz der Progressionen bei 7,1% (8/112). Die mittlere Zeit bis zur Detektion der Progressionen belief sich auf 12,9 Monate, wobei alle acht Fälle im ersten (6/8, 75%) oder spätestens im zweiten (2/8; 25%) CEUS-Follow-up detektiert wurden. In keinem Fall wurde zu einem späteren CEUS-Follow-up eine Progression diagnostiziert. Die restlichen 104 Zysten zeigten sich in allen CEUS-Follow-ups stets stabil.

Auch zu diesen Ergebnissen gibt es aktuell keine vergleichbaren Analysen aus Studien anderer Autoren bezüglich der Progressionen von Nierenzysten bei CEUS-Follow-ups. Vergleicht man hingegen die hier vorliegenden Ergebnisse mit Studien, die Progressionen anhand von CT- und MRT-Daten erhoben haben, so zeigen sich vergleichbare aber teils auch deutlich höhere Anteile. Tames A.V.C. et al. beschrieben in ihrer Publikation aus dem Jahr 2019 bei einer Auswertung von 152 Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF eine Progressionsrate von 4,6% nach einer mittleren Zeit von 20 Monaten. Die übrigen 145 Nierenzysten blieben auch nach einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von 28 Monaten stabil (167). In einer Kohorte mit 201 Nierenzysten zeigten Hwang J.H. et al. in einer Studie von 2012 eine 7,0%ige Progressionsrate im Mittel nach elf Monaten (168), während Hindman N.M. et al. unter 156 Nierenzysten im Follow-up 10,9% heraufstufen, wobei dies nach durchschnittlich 19,2 Monaten geschah (15). Einen noch höheren Anteil progredienter Zysten fanden El-Mokadem et al. unter Einschluss von 72 Nierenzysten derselben Kategorie mit 13%. Hier lag die mittlere Zeit bis zum Upgrading bei elf Monaten (160). O'Malley et al. veröffentlichten 2009 eine Studie mit 14,8% progredienten Fällen unter 81 nachuntersuchten Nierenzysten nach elf Monaten im Mittel (Median) (137).

Die histologische Auswertung erfolgte in 75% (6/8) der progredienten Nierenzysten und ergab dabei in 83,3% (5/6) ein klarzelliges NCC, während nur ein Präparat benigne befundet wurde. Insgesamt zeigten also 4,5% (5/112) der in die Studie eingeschlossenen Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF eine maligne Progression. Diese Zahlen bestätigen das Potential zur malignen Entartung unter den progredienten Befunden der Nierenzysten mit initialer Kategorie Bosniak IIF, wie es in der Literatur bereits durch Auswertung von Daten anderer bildgebender Modalitäten (CT, MRT) mehrfach gezeigt wurde (15, 137, 160, 167, 168). Die Indikation des Follow-up kann somit auch anhand der Ergebnisse dieser Studie bekräftigt werden.

Interessant zu erwähnen ist, dass unter den acht progredienten Fällen eine Nierenzyste ein Upgrading direkt zu Kategorie CEUS-Bosniak IV erhielt, während die restlichen sieben Progressionen um eine Stufe zu Kategorie CEUS-Bosniak III heraufgestuft wurden. Hierbei zeigte sich, dass das erste CEUS-Follow-up, bei dem das Upgrading direkt in Kategorie CEUS-Bosniak IV erfolgt war, nach erst 43 Monaten stattfand. Die anderen sieben Zysten nahmen hingegen deutlich früher an einem CEUS-Follow-up teil (im Durchschnitt nach 8,6 Monaten). Dieser Einzelfall könnte ein Hinweis darauf sein, dass die ersten CEUS-Follow-ups nach der Erstdiagnose einer Nierenzyste der Kategorie Bosniak IIF frühzeitig und in eher kurzen zeitlichen Abständen erfolgen sollten.

Die Erkenntnisse dieser Studie (Progressionen ausschließlich innerhalb der ersten beiden CEUS-Follow-ups nach durchschnittlich 12,9 Monaten bei einer Malignitätsrate von 83,3%), können dazu herangezogen werden, die aktuell gültige Empfehlung des Follow-up-Regimes (erstes Follow-up nach sechs Monaten und im Anschluss jährlich über mindestens fünf Jahre) kritisch zu hinterfragen.

Weibl P. et al. beschrieben schon 2015 einen Algorithmus zum Follow-up von Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF nach Erstbefund im CT oder MRT, der bei ausbleibender Progression eine Ultraschallkontrolle halbjährlich vorsah. Dies sollte ergänzt werden durch ein weiteres CT oder MRT alle zwei Jahre. Die Gesamtzeit der Beobachtung stabiler Befunde sollte dabei, entsprechend den Empfehlungen nach Bosniak MA. et al. von 1997, für mindestens fünf Jahre stattfinden (14). Hingegen empfehlen Hindman N.M. et al. in ihrer Publikation von 2014 ein Follow-up über einen Zeitraum von vier Jahren, geben dabei aber keine Empfehlungen zu möglichen Abständen zwischen den einzelnen Follow-ups (15). In 2016 veröffentlichten Weibl P. et

al. eine Guideline zum Follow-up, welche den auf mindestens vier Jahre reduzierten Zeitraum für Follow-ups stabiler Nierenzysten bereits abbildete (13).

Sofern bereits eine Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak IIF vorliegt, stützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Annahme, dass eine Progression mit maligner Entartung entweder zeitnah erfolgt (im Durchschnitt nach 12,9 Monaten) oder sich nach mehrfacher Bestätigung stabiler Befunde keine Veränderungen mehr ergeben. Zu diesem Schluss kam auch Bosniak MA. 25 Jahre nach Einführung der nach ihm benannten Klassifikation (12). Eine Anpassung der Empfehlungen zum CEUS-Follow-up könnte eine Verkürzung bei gleichzeitiger Intensivierung der Zeitabstände zwischen den ersten CEUS-Follow-ups beinhalten und sollte daher diskutiert werden. Auch eine Reduktion der fünfjährigen Verlaufskontrolle auf einen kürzeren Überwachungszeitraum scheint auf Basis der hier gewonnen Erkenntnisse diskutabel. Da sich für den CEUS in einer Vielzahl von Studien und systematischen Reviews eine höhere Sensitivität bei der Diagnose fokaler Läsionen im Vergleich zur CT und MRT zeigten (16-24), erscheint darüber hinaus die Erarbeitung eines spezifischen CEUS-Regimes für die Follow-ups sinnvoll. Lerchbaumer M.H. et al. schlussfolgerten in ihrer 2020 publizierten Studie, dass durch die Verwendung des CEUS im Gegensatz zur CT und MRT eine mögliche Reduktion unnötiger operativer Eingriffe erreicht werden könnte (22). Auf Grundlage dieser Daten könnte man in Zusammenschau mit den Ergebnissen dieser Studie die Empfehlung diskutieren, die Follow-ups der Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF zukünftig primär mittels CEUS bei insbesondere zu Beginn häufigeren und kürzeren Abständen intensiver nachzukontrollieren, anstatt diese einem CT- oder MRT-Follow-up zuzuführen.

Die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse zu Progressionen im CEUS-Follow-up müssen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass im Verlauf die Zahl der nachkontrollierten Nierenzysten konstant rückläufig war. Somit sind nicht alle Zysten langfristig verfolgt worden und damit deren Stabilität über die Zeit, bzw. die ausbleibende Progression nur bedingt aussagekräftig. Eine bedeutende Steigerung der Aussagekraft dieser Arbeit ergibt sich hingegen aus der vergleichsweise hohen Fallzahl. Um weitere Erkenntnisse zur bestmöglichen Anpassung der Empfehlungen bezüglich der CEUS-Follow-ups gewinnen zu können, bedarf es mehrerer weiterer Studien, die nach Möglichkeit prospektiv und multizentrisch aufgebaut sein sollten. Dabei könnten

verschiedene neue Regimes zu CEUS-Follow-ups geprüft und anschließend einander gegenübergestellt werden.

Regressionen im CEUS-Follow-up

Neben Progressionen konnten aus dem Datenpool dieser Arbeit auch Regressionen ermittelt werden. Unter den 112 nachbeobachteten Nierenzysten fanden sich im Verlauf der 260 CEUS-Follow-ups drei Regressionen (3/112; 2,7%) von Kategorie CEUS-Bosniak IIF zu einmal II und zweimal I. Alle drei regredienten Fälle fanden sich spätestens zum dritten CEUS-Follow-up und nach drei, fünf und acht Monaten folgend auf den initialen CEUS.

Der nur geringe Anteil regredienter Nierenzysten von 2,7%, die alle in einem Zeitraum unter einem Jahr detektiert wurden, unterstreicht das Ergebnis, dass sich Veränderungen der Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF am ehesten zeitnah nach der Erstdiagnose ergeben. Findet kein Up- oder Downgrading innerhalb der ersten CEUS-Follow-ups statt, so legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass von einer dauerhaften Stabilität der Nierenzyste ausgegangen werden kann.

In einer Studie von 2014 zeigten bei El-Mokadem I. et al. 11,5% (9/72) der Nierenzysten Bosniak IIF nach durchschnittlich sechs Monaten ein Downgrading, während Hindman N.M. et al. insgesamt 15,4% als regredient beschrieben (15, 160). Beide Studien wurden allerdings nicht mittels CEUS, sondern anhand von Befunden schnittbildgebender Modalitäten erstellt.

Analog zu den progredienten Nierenzysten muss in der vorliegenden Dissertation auch bei den Regressionen berücksichtigt werden, dass eine Vielzahl der nachuntersuchten Nierenzysten im Verlauf den CEUS-Follow-ups verloren gingen und damit weitere potentielle Regressionen nicht erfasst werden konnten.

Dignitäten der Nierenzysten CEUS-Bosniak IIF ohne CEUS-Follow-up

Von zwölf Nierenzysten, die ohne Nachweis einer Progression biopsiert oder reseziert wurden, zeigten zu 66,7% (8/12) benigne Entitäten in der histopathologischen Aufarbeitung. Die verbleibenden 33,3% (4/12) der Nierenpräparate teilten sich auf in zwei klarzellige und zwei papilläre NCC. Die Auswertung dieser Fälle unterstreicht die

aktuell gültigen Empfehlungen nach Bosniak MA. et al., dass auch bei komplizierten Nierenzysten bis Kategorie Bosniak IIF eine chirurgische Therapie nicht umgehend indiziert sei (1). Erst mit Progression ist eine Intervention gerechtfertigt, da andernfalls zu viele gutartige Veränderungen unnötig übertherapiert werden würden.

Hindman N. et al. beschrieben in ihrer Studie zwölf Nierenzysten, die ohne Follow-up direkt operativ reseziert worden waren. Dabei zeigten sich 50% benigne Befunde und 50% maligne Neoplasien (15). Auch hier ist sicher, wie bereits zuvor erwähnt, die geringere Sensitivität der CT gegenüber dem CEUS von Bedeutung.

Biopsien müssen laut Harisinghani M.G. et al. im Gegensatz zu Resektaten sehr kritisch betrachtet werden, da ein negativer Befund letztlich ein Malignom nicht mit Sicherheit ausschließen kann (131). Da in der vorliegenden Studie neben Resektaten auch Biopsien ausgewertet wurden, kann auch hier ein falsch-hoher Anteil benigner Befunde nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

5.2.2 Ergebnisse der Nierenzysten CEUS-Bosniak III

Von insgesamt 47 Fällen, die initial der Kategorie CEUS-Bosniak III zugeordnet wurden, wurden Präparate von 24 (51,1%) Nierenzysten histopathologisch ausgewertet. Dabei zeigten sich in der vorliegenden Arbeit 66,7% (16/24) Malignome. Unter den malignen Entitäten stellte das klarzellige NCC den größten Anteil mit 68,8% (11/16). Dem folgten 18,8% (3/16) papilläre und 6,3% (1/16) chromophobe NCCs. Ein Biopsiebefund (6,3%; 1/16) wurde als maligne ohne genauere Definition beschrieben. Diese Funde bestätigen damit die aktuellen Empfehlungen zur chirurgischen Therapie nach Bosniak MA. et al., da bei Nierenzysten der Kategorie Bosniak III der potentiell positive Nutzen das Risiko unnötiger Operationen überwiegt (1, 11). Eine Studie von Mousessian P.N. et al. beschrieb 2017 unter 86 Nierenzysten derselben Kategorie eine hohe Malignitätsrate von 77% (169). Allerdings zeigte Schoots I.G. et al. in einem 2017 publizierten systematischen Review mit insgesamt 3036 ausgewerteten Nierenzysten aller Kategorien bei denen der Kategorie Bosniak III eine nur 51%ige Prävalenz maligner Neoplasien, wodurch der vermeintliche Vorteil einer Operation relativiert wird (143). Eine weitere Metaanalyse aus 2017 von Sevcenco S. et al. bestätigte dies durch einen Anteil von 55,1% maligner Entitäten an 887 Nierenzysten derselben Kategorie (19). Diese drei Studien basierten jedoch auf CT- und MRT-Befunden. Da, wie bereits zuvor

beschrieben, der CEUS eine höhere Sensitivität bei der Detektion renaler Läsionen gegenüber der CT und MRT aufweist, ist davon auszugehen, dass unter Verwendung des CEUS eine entsprechend höhere Malignitätsrate der Nierenzysten der Kategorie Bosniak III folgt. Auch Lan D. et al. beschrieben diese Argumentation in ihrer Metaanalyse von 2016 (21).

Weshalb nur 51,1% (24/47) der Nierenzysten eine histopathologische Befundung erhielten und 48,9% (23/47) der Fälle einer Auswertung verloren gingen, ist anhand dieser Studie nicht nachverfolgt worden und sollte im Rahmen weiterer Arbeiten eruiert werden. Denkbar sind neben Operationen an externen Krankenhäusern auch individuelle Entscheidungen der Patienten gegen eine Therapie oder eine zuvor mangelnde Aufklärung zur potentiellen Malignität und den Risiken der Befunde. Wünschenswert wäre zukünftig eine lückenlose Nachverfolgung und histopathologische Dokumentation aller Nierenzysten mit Erstdiagnose der Kategorie CEUS-Bosniak III.

5.3 Limitierungen der Studie

In dieser Dissertation sollte primär evaluiert werden, inwieweit bei Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF die allgemein etablierten Empfehlungen zu Follow-ups auch unverändert für den CEUS indiziert erscheinen. Die Datenanalyse und -auswertung dieser Arbeit stieß hierbei an diverse Grenzen.

Da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt, ist die Aussagekraft grundsätzlich eingeschränkt. Die Datenqualität fällt naturgemäß geringer aus, als dies bei prospektiven Ansätzen der Fall ist. Ein großer Teil der primär gefundenen Fälle konnte nicht in die Studie eingeschlossen werden, da kein CEUS-Follow-up in den Befunden nachzuweisen war. Der CEUS ist aktuell eine noch nicht flächendeckend verbreitete Modalität, weshalb von vorneherein nur eine geringe Zahl von Befunden zur Auswertung zur Verfügung stand. Dass es sich beim CEUS um ein stark vom Untersucher abhängiges Diagnostikum handelt, würde in der Regel zu einer weiteren Limitierung der Datenqualität führen. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit kompensiert werden, da sämtliche CEUS-Untersuchungen von einem einzigen Radiologen durchgeführt wurden. Allerdings kommt es hierdurch zu einer gewissen Subjektivität und mangelnder Objektivität der Befunde. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraums von elfeinhalb Jahren, wurden im Verlauf der Studie verschiedene Ultraschallgeräte mit jeweils

diversen Neuerungen genutzt, die sich möglicherweise unterschiedlich auf die Diagnosen auswirkten. Mit Blick auf die Daten ist festzustellen, dass sowohl bei den Progressionen der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF als auch bei den Fällen der Kategorie CEUS-Bosniak III nur ein Bruchteil (75% und 51,1%) histopathologisch untersucht und befundet wurden. Darüber hinaus sind die Ergebnisse zu Progression und Stabilität der Nierenzysten Bosniak IIF limitiert, aufgrund der kontinuierlich sinkenden Teilnahme der Patienten an den CEUS-Follow-ups. Auswertungen langfristiger CEUS-Follow-ups gab es in dem vorliegenden Studienkollektiv mit insgesamt 260 CEUS-Follow-ups nur zu einem sehr geringen Teil. Auch konnten aufgrund der retrospektiven Datenanalyse Fälle nicht langfristig verfolgt werden, die zum Ende der Studienzeit (Juli 2019) gerade erst mit dem CEUS-Follow-up begonnen hatten.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse der beiden analysierten Studiengruppen, lassen sich nachfolgende Schlussfolgerungen ziehen.

In dieser Arbeit konnte anhand einer retrospektiven klinischen Datenanalyse mit zwei Schwerpunkten evaluiert werden, dass das CEUS-Follow-up bei Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF als Screeningverfahren zur sekundären Prävention der Entstehung eines NCC indiziert erscheint. Das aktuell angewandte, modalitätenübergreifende Follow-up-Regime scheint jedoch auf Basis der Ergebnisse dieser Studie eine Anpassung im Sinne eines spezifischen CEUS-Follow-up-Regimes zu bedürfen.

Die aus dieser Studie hervorgegangenen Erkenntnisse, dass Progressionen bei einer Malignitätsrate von 83,3% nur innerhalb der ersten beiden CEUS-Follow-ups auftraten, führen unweigerlich dazu, die aktuell modalitätenübergreifenden Empfehlungen des Follow-up-Regimes, kritisch zu hinterfragen. Anhand der Studienergebnisse zeigte sich, dass eine Progression von Kategorie Bosniak IIF zu III oder IV entweder zeitnah nach Erstdiagnose erfolgte (im Mittel nach 12,9 Monaten) oder sich nach mehrfacher Bestätigung stabiler Befunde in CEUS-Follow-ups keine Veränderungen im weiteren Verlauf ergaben. Dies wird weiter untermauert durch die nur geringe Zahl an Fällen (3/112; 2,7%), die im Verlauf eine Regression zeigten. Eine Empfehlung zur Anpassung des modalitätenübergreifenden Follow-up-Regimes speziell für den CEUS könnte eine

Verkürzung und Intensivierung der Zeitabstände zwischen den ersten CEUS-Follow-ups beinhalten und sollte diskutiert werden. Auch eine Reduktion der fünfjährigen Verlaufskontrolle auf einen kürzeren Überwachungszeitraum sind auf Grundlage der in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse denkbar. Dabei lassen die vorliegenden Daten vermuten, dass die CEUS-Follow-ups über einen Zeitraum von etwa vier Jahren erfolgen sollten. Anschließend wäre denkbar, dass bei nachgewiesener Stabilität der Nierenzyste auf weitere Kontrollen verzichtet werden kann.

Fasst man die oben genannten Punkte zusammen, so könnte eine Empfehlung für ein angepasstes Regime zum CEUS-Follow-up wie folgt lauten: Erhöhung der Untersuchungsfrequenz im ersten Jahr auf ein CEUS-Follow-up pro Quartal gefolgt von halbjährlichen CEUS-Follow-ups ab dem zweiten Jahr und bei allzeit stabilen Befunden Beendigung des Follow-up vier Jahre nach dem initialen CEUS.

Die Auswertung der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III mit einer Malignitätsrate von 66,7% bestätigten die Daten aus neueren Studien und Publikationen zu CEUS-Befunden renaler Läsionen, sodass entsprechend den aktuellen Guidelines die Indikation zur chirurgischen Therapie untermauert werden kann. Dieses Ergebnis unterstreicht darüber hinaus auch die Indikation zum Follow-up bei Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF, um dadurch rechtzeitig potentiell maligne Progressionen detektieren zu können.

Um weitere Erkenntnisse zur bestmöglichen Anpassung der Empfehlungen bezüglich der CEUS-Follow-ups gewinnen zu können, wären mehreren weiteren Studien wünschenswert, die nach Möglichkeit prospektiv und multizentrisch aufgebaut sein sollten. Dabei könnten verschiedene neue Regimes des CEUS-Follow-ups geprüft und diese anschließend einander gegenübergestellt werden. Darüber hinaus wäre es empfehlenswert, unabhängig von einer Anpassung des Regimes, anhand weiterer Datenanalysen zu eruieren, welche Faktoren die geringe Teilnahme an den CEUS-Follow-ups sowie deren Abbruch vor dem Ende der aktuell empfohlenen Mindestkontrolldauer von fünfeneinhalb Jahren bedingen.

6 Zusammenfassung

Das primäre Ziel der vorliegenden Dissertation war es anhand einer retrospektiven Auswertung zu evaluieren, ob ein CEUS-Follow-up bei Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF entsprechend den aktuellen Empfehlungen nach Bosniak MA. et al. von 1997 indiziert ist (1, 11, 12). Während des Studienzeitraums von Februar 2008 bis einschließlich Juli 2019 wurden an der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München 381 Nierenzysten in Folge einer kontrastverstärkten Sonographie (CEUS) als Kategorie CEUS-Bosniak IIF befundet. 112 von diesen Zysten wurden mindestens einem CEUS-Follow-up zugeführt und somit in die Studie eingeschlossen, wobei sich eine Gesamtzahl von 260 CEUS-Follow-ups auswerten ließ. Darüber hinaus wurde im gleichen Zeitraum ein zweites Studienkollektiv mit 47 Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak III bezüglich ihrer Dignitäten analysiert, die in 24 Fällen durch histopathologische Befundung gesichert waren.

Der Fokus dieser Arbeit lag dabei auf der Auswertung der CEUS-Follow-ups bezüglich Teilnahme sowie Up- oder Downgrading der Bosniak-Kategorie im Verlauf. Hierzu wurden die 112 Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF auf regelmäßige Teilnahme an CEUS-Follow-ups, Progressionen und deren Dignitäten sowie Regressionen ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Dignitäten der 24 Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III, deren Entitäten in histopathologischen Befunden vorlagen, erfasst.

Dabei kam es während der CEUS-Follow-ups neben acht Progressionen auch zu drei Regressionen, wobei sich eine generell geringe und im Verlauf weiter abnehmende Teilnahme an den CEUS-Follow-ups herausstellte. Unter den Progressionen zeigte sich eine Malignitätsrate von 83,3%. Alle acht Progressionen wurden binnen der ersten beiden CEUS-Follow-ups nach durchschnittlich 12,9 Monaten detektiert. In sieben Fällen fand ein Upgrading zu Kategorie CEUS-Bosniak III nach einer mittleren Zeit von 8,6 Monaten statt, während ein direktes Upgrading zu Kategorie CEUS-Bosniak IV nach 43 Monaten erfolgte. Von 381 Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF nahmen nur 29,4% (112/381) an mindestens einem CEUS-Follow-up teil. Davon wiederum nahmen nur mehr 46,4% (52/112) an einem zweiten CEUS-Follow-up teil. Im Anschluss sank der Anteil der Teilnahmen an CEUS-Follow-ups kontinuierlich.

Die Auswertung der Dignitäten der initialen Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III ergab eine Verteilung der malignen zu benignen Neoplasien von zwei zu eins (16:8).

Zusammenfassend konnte durch die vorliegende Studie evaluiert werden, dass eine Indikation zum CEUS-Follow-up bei Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF gerechtfertigt und sinnvoll scheint. Durch dieses Screening auf Veränderungen kann frühzeitig eine potentiell maligne Progression detektiert werden. Grundsätzlich ist jedoch die Teilnahme der Patienten an diesen CEUS-Follow-ups schlecht. Die aktuellen modalitätenübergreifenden Empfehlungen eines halbjährlichen Follow-ups über mindestens fünf Jahre können anhand der vorliegenden Ergebnisse für CEUS-Follow-ups nicht bekräftigt werden, da Progressionen entweder frühzeitig nach dem ersten CEUS erfolgten oder gänzlich ausblieben. Das aktuelle Follow-up-Regime ist daher für CEUS-Follow-ups in Frage zu stellen. Es wäre sinnvoll und empfehlenswert dieses auf Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse aus weiteren Studien speziell für den CEUS zukünftig entsprechend anzupassen.

Fachinformationen SonoVue®:

Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)



SonoVue®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SonoVue® 8 Mikroliter/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der fertigen Dispersion enthält 8 µl Schwefelhexafluorid Mikrobällchen, entsprechend 45 Mikrogramm.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Dispersion zur Injektion.

Weißes Pulver

Klares, farbloses Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

SonoVue® ist zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen bestimmt, um die Echogenität des Blutes oder von Flüssigkeit im Harntrakt zu erhöhen. Dadurch wird ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht.

SonoVue® soll nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die Untersuchung ohne Kontrastmittel nicht aussagekräftig ist.

Echokardiographie

SonoVue® ist ein transpulmonales Echo-kontrastmittel zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit vermuteter oder bekannter kardiovaskulärer Erkrankung zur Opazifizierung der Herzkammern und besseren Abgrenzung der linksventrikulären Endokardgrenzen.

Doppler im Makrogefäßsystem

SonoVue® erhöht die Nachweis- oder Ausschlussgenauigkeit für Abnormalitäten in zerebralen Arterien und der extrakraniellen Carotis sowie in peripheren Arterien bei erwachsenen Patienten, indem es das Doppler-Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert. SonoVue® erhöht die Qualität der Doppler-Fluss-Darstellung und die Zeitdauer der klinisch nutzbaren Signalverstärkung bei der Beurteilung der Portalvene bei erwachsenen Patienten.

Doppler im Mikrogefäßsystem

SonoVue® verbessert die Darstellung der Vaskularisierung von fokalen Läsionen der Leber und der Brust im Rahmen der Doppelsonographie bei erwachsenen Patienten, und führt zu einer spezifischeren Charakterisierung der Läsion.

Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege

SonoVue® ist angezeigt zur Anwendung bei Ultraschalluntersuchungen der ableitenden Harnwege zum Nachweis eines vesikoureteralen Refluxes bei pädiatrischen Patienten, vom Neugeborenen bis zu 18 Jahren. Zur Einschränkung der Interpretation eines negativen urologischen Ultraschalls, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll nur von Ärzten mit Erfahrung im diagnostischen Ultraschall angewendet werden. Es muss für eine jederzeit einsatzbereite Notfallausrüstung sowie für entsprechend geschultes Personal gesorgt werden.

Dosierung

Intravenöse Anwendung

- Die empfohlene Dosis von SonoVue® bei Erwachsenen beträgt: B-mode-Untersuchung der Herzkammern in Ruhe oder unter Stress: 2 ml

- Doppleruntersuchung der Gefäße: 2,4 ml

Während einer einzelnen Untersuchung kann eine zweite Injektion gegeben werden, wenn dies vom Arzt für notwendig erachtet wird.

Ältere Patienten

Die Dosisempfehlung zur intravenösen Anwendung gilt auch für ältere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SonoVue® bei intravenöser Anwendung im Rahmen einer Echokardiographie oder Doppleruntersuchung der Gefäße bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt worden.

Intravesikale Anwendung

- Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die empfohlene Dosis von SonoVue® 1 ml.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Intravenöse Anwendung

SonoVue® sollte unmittelbar nach Aufziehen in die Spritze durch Injektion in eine periphere Vene verabreicht werden. Nach jeder Injektion sollte mit 5 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion gespült werden.

Intravesikale Anwendung

Ein steriler 6 Ch-8 Ch Blasenkatheter wird unter sterilen Bedingungen in die Harnblase eingeführt. Die Harnblase wird entleert und mit isotonischer Natriumchloridlösung (normale sterile 0,9% Natriumchloridlösung) zu etwa einem Drittel oder der Hälfte des berechneten Gesamtvolumens [(Alter in Jahren + 2) × 30] ml gefüllt. SonoVue® wird über den Katheter in die Harnblase eingebracht. Die Harnblase wird dann weiter mit isotonischer Natriumchloridlösung gefüllt, bis der Patient Harndrang verspürt oder der Anwender einen ersten leichten Gegen- druck bei der Injektion bemerkt. Während des Füllens und Entleerens wird eine Ultraschalluntersuchung der Harnblase und Nieren durchgeführt. Unmittelbar nach der ersten Entleerung kann die Harnblase für eine zweite Entleerung und Ultraschalluntersuchung erneut mit Kochsalzlösung gefüllt werden, ohne dass SonoVue® ein zweites Mal gegeben werden muss. Für die Ultraschalluntersuchung des Harntrakts mit Kontrastmittel wird ein niedriger mechanischer Index (≤ 0,4) zur Bildgebung von Blase, Harnleiter und Niere empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Intravenös darf SonoVue® bei Patienten mit bekanntem Rechts-Links-Shunt, schwerem pulmonalen Hochdruck (pulmonalarterieller Druck > 90 mmHg), unkontrolliertem systemischen Hochdruck und bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom nicht angewendet werden.

SonoVue® darf bei Patienten mit Zeichen einer kardiovaskulären Instabilität nicht zusammen mit Dobutamin verwendet werden, da Dobutamin bei solchen Patienten kontraindiziert ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Behandlung einer Anaphylaxie mit Epinephrin sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten, die Betablocker erhalten, da die Wirkung gering sein kann oder unerwünschte alpha-adrenergetische und vagotone Reaktionen (Hypertension, Bradykardie) begünstigt werden können.

Intravenöse Anwendung

Kardiopulmonale Instabilität

Bei Hochrisikopatienten sollte, wenn klinisch angezeigt, eine EKG-Überwachung erfolgen. Es wird empfohlen, den Patienten während und für mindestens 30 Minuten nach der Behandlung mit SonoVue® engmaschig ärztlich zu überwachen.

Es muss mit äußerster Vorsicht vorgegangen werden, wenn Sie die Anwendung von SonoVue® bei Patienten mit frischem akutem Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit in Erwägung ziehen; einschließlich bei Patienten mit: sich entwickelndem oder fortbestehendem Myokardinfarkt, typischer Angina im Ruhezustand innerhalb der vorangegangenen 7 Tage, signifikanter Verschlechterung kardialer Symptome innerhalb der vorangegangenen 7 Tage, kürzlich durchgeführter Koronararterienintervention oder sonstigen Faktoren, die auf eine klinische Instabilität hindeuten (z.B. unlängst eingetretene Verschlechterung der EKG-, Labor- oder klinischen Befunde), akutem Herzversagen, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV oder schwerer Rhythmusstörungen, da bei diesen Patienten allergieähnliche und/oder vasodilatatorische Reaktionen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. SonoVue® sollte bei diesen Patienten erst nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden, unter sorgfältiger Überwachung der Vitalzeichen während und nach der Anwendung.

Es ist zu beachten, dass eine Stress-Echokardiographie nicht nur eine ischämische Episode hervorrufen kann, sondern die Stressfaktoren selbst vorhersehbare, dosisabhängige Effekte auf das kardiovaskuläre System auslösen können (z.B. Erhöhung des Herzschlags, Blutdrucks und der ventrikulären ektopischen Aktivität bei Dobutamin bzw. Absenkung des Blutdrucks bei Adenosin und Dipyridamol), ebenso wie unvorhersehbare Überempfindlichkeitsreaktionen.



Sollte die Anwendung von SonoVue® in Zusammenhang mit einer Stress-Echokardiographie erfolgen, so muss daher der Zustand der Patienten stabil sein; verifiziert durch die Abwesenheit von Brustschmerzen bzw. EKG-Veränderungen während der vorangegangenen zwei Tage. Außerdem sollten SonoVue®-verstärkte echokardiographische Untersuchungen unter pharmakologischem Stress (z. B. mit Dobutamin) unter EKG-Überwachung und Blutdruckkontrolle erfolgen.

Andere Begleiterkrankungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von SonoVue® bei folgenden Patienten geboten: Patienten mit akuter Endokarditis, künstlichen Herzklappen, akuten systemischen Entzündungen und/oder Sepsis, überaktivem Koagulationsstatus und/oder vor kurzem erlittenen Thromboembolien sowie Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium, da die Anzahl an Patienten mit solchen Erkrankungen im Rahmen von klinischen Studien mit SonoVue® begrenzt waren.

Interpretation von urologischem Ultraschall mit SonoVue® und Einschränkungen der Nutzung

Bei Ultraschall mit SonoVue® können falsch-negative Fälle auftreten und diese nicht abgeklärt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Technische Empfehlung

Im Tierversuch hat die Anwendung von Echokontrastmitteln infolge von Wechselwirkungen mit dem Ultraschallstrahl zu biologischen Nebenwirkungen geführt (z. B. Schädigung der Endothelzellen, Ruptur der Kapillargefäße). Wenngleich diese biologischen Nebenwirkungen beim Menschen nicht gemeldet wurden, wird die Anwendung eines niedrigen mechanischen Index empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) per Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von SonoVue® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Schwefelhexafluorid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund seiner raschen Elimination aus dem Körper durch die ausgeatmete Luft geht man jedoch davon aus, dass das Stillen zwei bis drei Stunden nach der Anwendung von SonoVue® wieder aufgenommen werden kann.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf schädliche Wirkungen auf die Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SonoVue® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Intravenöse Anwendung bei Erwachsenen

Die Sicherheit von SonoVue® nach intravenöser Anwendung wurde anhand von 4.653 erwachsenen Patienten bewertet, die an 58 klinischen Studien teilgenommen haben. Nebenwirkungen nach intravenöser Verabreichung von SonoVue® waren im allgemeinen nicht schwerwiegend, vorübergehend und bildeten sich spontan zurück. In klinischen Studien wurde nach intravenöser Gabe am häufigsten über folgende Nebenwirkungen berichtet: Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Übelkeit.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und den folgenden Häufigkeitskategorien eingeteilt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich

(≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

In sehr seltenen Fällen wurde über Reaktionen mit tödlichem Ausgang berichtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von SonoVue® standen. Bei den meisten dieser Patienten bestand ein hohes Grundrisiko schwerer kardialer Komplikationen, auf das der tödliche Ausgang zurückzuführen sein könnte.

Intravesikale Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit von SonoVue® nach intravesikaler Anwendung wurde anhand von mehr als 6.000 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 2 Tagen und 18 Jahren) bewertet. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
	Häufigkeitskategorie		
	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörung		Vasovagale Reaktion
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Herzkrankungen			Myokardinfarkt** Myokardischämie**
Gefäßerkrankungen	Hautrötung	Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen		Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein in der Brust, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hitzegefühl	Brustschmerzen, Schmerzen, Erschöpfung	

* Reaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, können u. a. sein: Hauterythem, Bradykardie, Hypotension, Dyspnoe, Bewusstseinsverlust, Herzstillstand/Herz-Kreislauf-Stillstand, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock.

** In einigen der Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit wurden auch Fälle von Myokardischämie und/oder Myokardinfarkt gemeldet.



4.9 Überdosierung

Da bis heute keine Fälle von Überdosierung berichtet wurden, sind weder Anzeichen noch Symptome von Überdosierung bekannt. In einer Phase-I-Studie wurden gesunden Probanden bis zu 52 ml SonoVue® verabreicht, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient beobachtet und symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ultraschall-Kontrastmittel, ATC Code: V08DA05

Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in wässriger Lösung schwer löslich ist. In der Literatur wird die Verwendung dieses Gases zur Untersuchung der Atemfunktion und zur pneumatischen Refinopexie beschrieben. Die Zugabe von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion zu dem lyophilisierten Pulver gefolgt von kräftigem Schütteln führt zur Bildung der Mikrobubbles aus Schwefelhexafluorid. Die Mikrobubbles haben einen mittleren Durchmesser von etwa 2,5 µm, wobei 90% einen Durchmesser < 6 µm und 99% einen Durchmesser < 11 µm haben. Jeder Milliliter SonoVue® enthält 8 µl der Mikrobubbles. Der Reflexionsgrad hängt von der Konzentration der Mikrobubbles und der Frequenz des Ultraschallstrahls ab. Die Grenzfläche zwischen dem Schwefelhexafluoridbubbles und dem wässrigen Medium wirkt als Reflektor des Ultraschallstrahls und führt so zu einer Verstärkung der Blutechogenität und erhöht den Kontrast zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe.

Intravenöse Anwendung

Es konnte gezeigt werden, dass SonoVue® in den vorgeschlagenen klinischen Dosierungen zur intravenösen Anwendung zu einer ausgeprägten Erhöhung der Signalintensität führt mit einer Dauer von mehr als 2 Minuten bei der B-Mode-Untersuchung in der Echokardiographie und von 3 bis 8 Minuten bei der Doppleruntersuchung der Makrogefäße sowie des Mikrogefäßsystems.

Intravesikale Anwendung

Bei der intravesikalen Anwendung im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen der ableitenden Harnwege bei Kindern und Jugendlichen erhöht SonoVue® die Signalintensität von Flüssigkeiten in Harnblase, Harnblase, Harnleitern und Nierenbecken und erleichtert so den Nachweis eines Rückflusses von Harn aus der Harnblase in die Harnleiter. Die Wirksamkeit von SonoVue® zum Nachweis oder Ausschluss eines vesikourethralen Refluxes wurde in zwei publizierten „open-label“ monozentrischen Studien belegt. Die An- oder Abwesenheit eines vesikourethralen Refluxes wurde zwischen SonoVue® Ultraschall und einem Standardröntgenverfahren verglichen. In einer Studie mit 183 Patienten (366 Nieren-Harnleiter Anwendungen) zeigte der SonoVue® Ultraschall bei 89 von 103 Anwendungen bei Abwesenheit eines Refluxes

korrekt-positive Ergebnisse und bei 226 von 263 Anwendungen bei Abwesenheit eines Refluxes korrekt negative Ergebnisse. In einer zweiten Studie mit 228 Patienten (463 Nieren-Harnleiter Anwendungen) zeigte der SonoVue® Ultraschall bei 57 von 71 Anwendungen mit Reflux korrekt-positive und bei 302 von 392 Anwendungen ohne Reflux korrekt negative Ergebnisse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mit einer klinischen Dosis verabreichte Gesamtmenge an Schwefelhexafluorid ist äußerst gering (die in einer Dosis von 2 ml verabreichten Mikrobubbles enthalten 16 µl Gas). Schwefelhexafluorid löst sich im Blut und wird anschließend abgeatmet.

Nach intravenöser Einzelinjektion von 0,03 beziehungsweise 0,3 ml SonoVue® pro kg (etwa das ein- beziehungsweise zehnfache der maximalen klinischen Dosis) an gesunden Probanden wurde das Schwefelhexafluorid rasch wieder ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit betrug 12 min (Bereich 2 bis 33 min). Mehr als 80% des verabreichten Schwefelhexafluorids wurde innerhalb von 2 min und 100% innerhalb von 15 min nach Injektion in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden.

Bei Patienten mit diffuser interstieller pulmonaler Fibrose wurde durchschnittlich 100% der verabreichten Dosis in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden und die Halbwertszeit war ähnlich wie bei den gesunden Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einigen Studien mit wiederholter Gabe an Ratten, aber nicht an Affen, wurden Läsionen im Blinddarm beobachtet, die jedoch unter normalen Dosierungsbedingungen für Menschen nicht relevant sind.

Die lokale intravesikale Verträglichkeit von SonoVue® wurde ebenfalls untersucht. In einer Studie mit Einmalgabe und einer Studie mit wiederholter Gabe an weiblichen Ratten, beide Studien mit einem anschließenden behandlungsfreien Intervall, wurde die lokale Toxizität durch makroskopische und histopathologische Untersuchung beider Nieren, Harnleiter, Harnblase und Harnröhre bestimmt.

Diese Untersuchung zeigte weder in der Studie mit Einmalgabe noch in der Studie mit wiederholter Gabe in den untersuchten Organen, insbesondere in der Harnblase, Läsionen durch die Testsubstanz. Daraus wurde geschlossen, dass SonoVue® bei der Anwendung im Harntrakt der Ratte gut verträglich ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
 Macrogol 4000
 Colloidsorbitol
 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidyl)glycerol-Natriumsalz Palmitinsäure

Lösungsmittel
 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Injektion

6.2 Inkompatibilität

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution wurde eine chemische und physikalische Stabilität für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Lagerzeit während der Anwendung und die Lagerbedingungen vor der Anwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

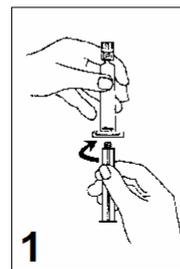
Farblose Durchstechflasche aus Glas Typ I, die mit einem grauen Gummistopfen und einer Flipp-off Aluminiumkappe verschlossen ist und 25 mg trockenes, lyophilisiertes Pulver unter einer Atmosphäre von Schwefelhexafluorid enthält. Ein separates Transfersystem (MiniSpitze).

Fertigspritze aus Klarglas Typ I mit 5 ml 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung zur Injektion.

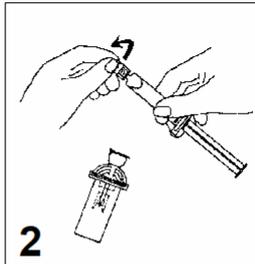
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor der Anwendung sollte das Produkt überprüft werden, um sicherzustellen, dass das Behältnis und der Verschluss nicht beschädigt sind.

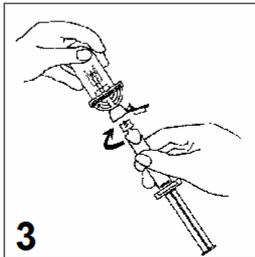
SonoVue® muss vor der Verwendung zubereitet werden, indem 5 ml 9 mg/ml (0,9%) Kochsalzlösung zur Injektion durch den Gummistopfen in den Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche muss dann für 20 Sekunden kräftig geschüttelt werden, wonach das gewünschte Volumen der Dispersion wie nachfolgend beschrieben in eine Spritze aufgezogen werden kann:



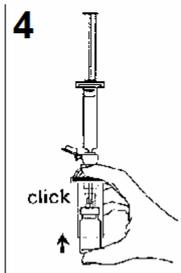
1. Befestigen Sie die Kolbenstange an der Spitze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn.



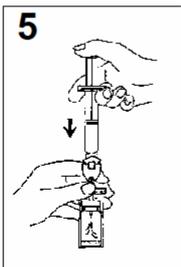
2. Öffnen Sie die Blisterpackung des Mini-Spike Transfersystems und entfernen Sie die Spitzen-Abdeckung der Spritze.



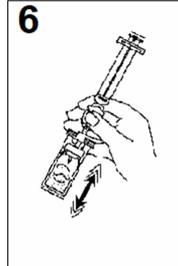
3. Entfernen Sie die Abdeckung des Transfersystems und verbinden Sie die Spritze durch Einschrauben im Uhrzeigersinn mit dem Transfersystem.



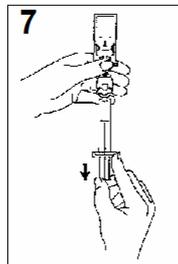
4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche. Führen Sie die Durchstechflasche in die durchsichtige Hülle des Transfersystems ein und drücken Sie beide Teile fest zusammen.



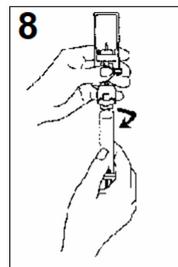
5. Entleeren Sie den Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche, indem Sie die Kolbenstange herunterdrücken.



6. Schütteln Sie kräftig 20 Sekunden lang, um den Inhalt der Durchstechflasche zu mischen, damit eine milchig weiße homogene Flüssigkeit entsteht.



7. Drehen Sie das System auf den Kopf und ziehen Sie vorsichtig SonoVue® in die Spitze auf.



8. Schrauben Sie die Spritze vom Transfersystem ab.

Nicht verwenden, wenn die entstandene Flüssigkeit klar ist und/oder feste Bestandteile des Lyophilisates in der Suspension sichtbar sind.

SonoVue® sollte sofort mittels Injektion in eine periphere Vene im Rahmen einer Echokardiographie oder Doppleruntersuchung der Gefäße bei Erwachsenen oder mittels intravesikaler Anwendung im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung der ableitenden Harnwege bei Kindern und Jugendlichen verabreicht werden.

Falls SonoVue® nicht sofort nach Rekonstitution verwendet wird, sollte die Mikrobläschensuspension vor dem Aufziehen in die Spitze nochmals geschüttelt werden. Die chemische und physikalische Stabilität der Mikrobläschensuspension wurde für einen Zeitraum von 6 Stunden belegt.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL – 1077 ZX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/177/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26 März 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24 April 2006

10. STAND DER INFORMATION

26. April 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Entnommen aus:

https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2018-07-10-spc-sonovue.pdf

(Stand der Information: 26.04.2018; der Quelle entnommen am 01.04.2020)

Literaturverzeichnis

1. Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(3):819-21.
2. Müller-Peltzer K, de Figueiredo GN, Schwarze V, Rübenthaler J, Clevert D. Sichere Diagnostik zystischer Nierenläsionen. *Der Radiologe.* 2018;58(10):887-93.
3. Gulati M, King KG, Gill IS, Pham V, Grant E, Duddalwar VA. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic and solid renal lesions: a review. *Abdom Imaging.* 2015;40(6):1982-96.
4. Rübenthaler J, Mueller-Peltzer K, de Figueiredo GN, Gresser E, Clevert D. CEUS–Diagnostik zystischer Nierenläsionen. *Der Radiologe.* 2018;58(6):545-52.
5. [amboss.com/de](https://next.amboss.com/de). Nierenzellkarzinom [Internet]. Amboss GmbH; [updated 2020 February 7; cited 2020 April 6]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/Ki0Usf#3BaS0M>.
6. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol.* 2003;58(8):626-9.
7. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol.* 1983;34(4):437-9.
8. Stock KF, Kübler H, Holzapfel K. Zufallsbefund zystische Nierenläsion. *MMW-Fortschritte der Medizin.* 2017;159(6):60-5.
9. Stock K, Slotta-Huspenina J, Kübler H, Autenrieth M. Innovative Ultraschalldiagnostik bei Nierentumoren. *Der Urologe.* 2019;58(12):1418-28.
10. Stock K, Kübler H, Maurer T, Weiss D, Weskott H-P, Heemann U. Innovativer Ultraschall: Kontrastverstärkter Ultraschall der Nieren. *Aktuelle Urol.* 2017;48(02):120-6.
11. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158(1):1-10.
12. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology.* 2012;262(3):781-5.
13. Weibl P, Hora M, Kollarik B, Kalusova K, Pitra T, Remzi M, et al. A practical guide and decision-making protocol for the management of complex renal cystic masses. *Arab J Urol.* 2017;15(2):115-22.

14. Weibl P, Hora M, Kollarik B, Shariat SF, Klatter T. Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. *World J Urol.* 2015;33(3):295-300.
15. Hindman NM, Hecht EM, Bosniak MA. Follow-up for Bosniak category 2F cystic renal lesions. *Radiology.* 2014;272(3):757-66.
16. Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol.* 2007;61(2):310-4.
17. Quiaia 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.
18. 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.
19. Sevcenco S, Spick C, Helbich TH, Heinz G, Shariat SF, Klingler HC, et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography - a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2239-47.
20. Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46(4):275-90.
21. Lan D, Qu HC, Li N, Zhu XW, Liu YL, Liu CL. 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):e0155857.
22. Lerchbaumer MH, Putz FJ, Rubenthaler J, Rogasch J, Jung EM, Clevert DA, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic renal lesions in comparison to CT and MRI in a multicenter setting. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(4):419-29.
23. Chen Y, Wu N, Xue T, Hao Y, Dai J. Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(4):203-9.
24. 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 Radiol.* 2018;59(10):1254-63.
25. thieme.de. Anatomie der Niere [Internet]. Georg Thieme Verlag KG; [updated 2021 December 15; cited 2020 April 4]. Available from: https://eref.thieme.de/images/l/2310272_25.jpg.

26. [amboss.com/de. Niere \[Internet\]. AMBOSS GmbH; \[updated 2019 December 4; cited 2020 March 15\]. Available from: https://next.amboss.com/de/article/jo0_bS#Zec9db35c8000414a143d6d13865e492f.](https://next.amboss.com/de/article/jo0_bS#Zec9db35c8000414a143d6d13865e492f)
27. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2010.
28. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie*. 6. Auflage. München: Elsevier Health Sciences; 2019. 701-2 p.
29. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology*. 2008;71(1):7-11; discussion -2.
30. Park H, Kim CS. Natural 10-year history of simple renal cysts. *Korean J Urol*. 2015;56(5):351-6.
31. Rübenthaler J, Bogner F, Reiser M, Clevert D. contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the kidneys by using the Bosniak classification. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2016;37(03):234-51.
32. Pal DK, Kundu AK, Das S. Simple renal cyst: an observation. *J Indian Med Assoc*. 1997;95(10):555, 8.
33. Yamagishi F, Kitahara N, Mogi W, Itoh S. Age-related occurrence of simple renal cysts studied by ultrasonography. *Klin Wochenschr*. 1988;66(9):385-7.
34. Laucks Jr S, McLachlan M. Aging and simple cysts of the kidney. *The British journal of radiology*. 1981;54(637):12-4.
35. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(6):803-7.
36. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. *BJU Int*. 2004;93(9):1300-2.
37. Ozveren B, Onganer E, Turkeri LN. Simple Renal Cysts: Prevalence, Associated Risk Factors and Follow-Up in a Health Screening Cohort. *Urol J*. 2016;13(1):2569-75.
38. Mosharafa AA. Prevalence of renal cysts in a Middle-Eastern population: an evaluation of characteristics and risk factors. *BJU Int*. 2008;101(6):736-8.
39. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, Chen KK, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. *J Chin Med Assoc*. 2007;70(11):486-91.

40. Ozdemir AA, Kapucu K. The relationship between simple renal cysts and glomerular filtration rate in the elderly. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(2):313-7.
41. Rodriguez Collar TL, Valdes Estevez B, Nunez Roca A, German Meliz JL. Infected simple renal cyst. Case report. *Arch Esp Urol*. 2012;65(10):894-7.
42. Azumi M, Kato Y, Saga Y, Kakizaki H. A case of infected renal cyst suspected of originating from retrograde infection. *Hinyokika Kiyo*. 2007;53(1):53-6.
43. Ishida K, Yuhara K, Kanimoto Y. A case of acute renal failure due to parapelvic cyst in a solitary kidney. *Hinyokika Kiyo*. 2005;51(4):261-3.
44. Silverman JF, Kilhenny C. Tumor in the wall of a simple renal cyst. Report of a case. *Radiology*. 1969;93(1):95-8.
45. Lerchbaumer MH. Die Bosniak-Klassifizierung von Nierenzysten im kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS) vergleichend zur Computertomographie und Magnetresonanztomographie [Dissertation]. Berlin: Medizinische Fakultät Charité Berlin; 2018.
46. Parienty RA, Pradel J, Parienty I. Cystic renal cancers: CT characteristics. *Radiology*. 1985;157(3):741-4.
47. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005;95(7):939-42.
48. Clevert D-A, Minaifar N, Weckbach S, Jung E, 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.
49. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*. 2000;163(2):426-30.
50. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology*. 2000;56(1):58-62.
51. Galanski M, Hüper K, Weidemann J. Tumoren der Nieren und oberen Harnwege. *Radiologie up2date*. 2011;11(03):203-28.
52. Boeckmann W, Jakse G. Nierenzellkarzinome. *Uroonkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg.: Springer; 1994. p. 21-50.

53. Hock LM, Lynch J, Balaji K. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *The Journal of urology*. 2002;167(1):57-60.
54. Stock K, Kübler H, Maurer T, Slotta-Huspenina J, Holzapfel K. CEUS–Diagnostik solider Nierentumoren. *Der Radiologe*. 2018;58(6):553-62.
55. Romig T, Dinkel A, Mackenstedt U. The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int*. 2006;55 Suppl:S187-91.
56. Radermacher J. Ultrasound of the kidney and renal vessels. I: Normal findings, congenital diseases, diseases of the kidney parenchyma. *Internist (Berl)*. 2003;44(10):1283-97.
57. Greis C. Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives. *Radiologe*. 2011;51(6):456-61.
58. Newman PG, Rozycki GS. The history of ultrasound. *Surg Clin North Am*. 1998;78(2):179-95.
59. ultraschallmuseum.de. Die Geschichte der Ultraschall Diagnostik [Internet]. Bernd Frentzel-Beyme; [updated 2020 April 6; cited 2020 April 6]. Available from: <http://www.ultraschallmuseum.de/index.php?link=120>.
60. Eckart WU. *Illustrierte Geschichte der Medizin: von der französischen Revolution bis zur Gegenwart*. 2.Auflage. Berlin Heidelberg NewYork: Springer-Verlag; 2011. 277-302 p.
61. Schlieff R, Bauer A. Ultraschallkontrastmittel Neue Perspektiven in der Ultraschall Diagnostik. *Der Radiologe*. 1996;36(1):51-7.
62. Schäberle W. *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: therapieorientierter Leitfaden und Atlas*. 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
63. Pochon S, Tardy I, Bussat P, Bettinger T, Brochot J, von Wronski M, et al. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis. *Invest Radiol*. 2010;45(2):89-95.
64. Tsutsui JM, Xie F, Porter RT. The use of microbubbles to target drug delivery. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004;2(1):23.
65. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;43(1-2):1-9.

66. Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, LLULL JB, CORNIOLEY YA, et al. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue™, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest Radiol.* 2000;35(1):80.
67. Kalantarinia K, Okusa MD. Ultrasound Contrast Agents in the Study of Kidney Function in Health and Disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2007;4(3):153-8.
68. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:P11-5.
69. Ridolfi F, Abbattista T, Busilacchi P, Brunelli E. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of hepatic microvascular changes in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2012;18(37):5225-30.
70. Kaps M, Seidel G, Bokor D, Modrau B, Algermissen C. Safety and Ultrasound-Enhancing Potentials of a New Sulfur Hexafluoride-Containing Agent in the Cerebral Circulation. *J Neuroimaging.* 1999;9(3):150-4.
71. Correias JM, Helenon O, Pourcelot L, Moreau JF. Ultrasound contrast agents. Examples of blood pool agents. *Acta Radiol Suppl.* 1997;412:101-12.
72. Delorme S, Krix M, Albrecht T. Ultraschallkontrastmittel-Grundlagen und klinische Anwendung. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2006;178(02):155-64.
73. Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):89-95.
74. Hudson JM, Karshafian R, Burns PN. Quantification of flow using ultrasound and microbubbles: a disruption replenishment model based on physical principles. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35(12):2007-20.
75. Krix M, Plathow C, Kiessling F, Herth F, Karcher A, Essig M, et al. Quantification of perfusion of liver tissue and metastases using a multivessel model for replenishment kinetics of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(10):1355-63.
76. Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):137-49.
77. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012;33(1):33-59.

78. Cantisani V, Bertolotto M, Weskott HP, Romanini L, Grazhdani H, Passamonti M, et al. Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel. *Eur J Radiol.* 2015;84(9):1675-84.
79. Michels G, Jaspers N, Mertens J, Karasch T, Hauslaib S, Kochanek M, et al. *Sonographie organ-und leitsymptomorientiert.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2012. 287-302 p.
80. Schick D, Horger M, Gregor M. Low-MI-sonography with the contrast-agent SonoVue in the diagnosis of infarction of the spleen, kidney, liver and pancreas. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980).* 2006;27(5):445-50.
81. Von Herbay A, Schick D, Horger M, Gregor M. Low-MI-Sonographie mit dem Ultraschallkontrastmittel SonoVue im Vergleich zur Computertomographie bei Organinfarkten und Nekrosen in Milz, Niere, Leber und Pankreas. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound.* 2006;27(05):445-50.
82. Clevert DA, Stickel M, Johnson T, Glaser C, Clevert DA, Steitz HO, et al. Imaging of aortic abnormalities with contrast-enhanced ultrasound. A pictorial comparison with CT. *Eur Radiol.* 2007;17(11):2991-3000.
83. Catalano O, Sandomenico F, Raso MM, Siani A. Real-time, contrast-enhanced sonography: a new tool for detecting active bleeding. *J Trauma.* 2005;59(4):933-9.
84. Clevert DA, Weckbach S, Minaifar N, Clevert DA, Stickel M, Reiser M. Contrast-enhanced ultrasound versus MS-CT in blunt abdominal trauma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):155-69.
85. Rübenthaler J, Reiser M, Cantisani V, Rjosk-Dendorfer D, Clevert D. The value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) using a high-end ultrasound system in the characterization of endoleaks after endovascular aortic repair (EVAR). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66(4):283-92.
86. Clevert DA, Horng A, Kopp R, Schick K, Meimarakis G, Sommer WH, et al. Imaging of endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR) with contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Radiologe.* 2009;49(11):1033-9.
87. Waldner M, Görtz R, Heide R, Muskoski D, Bernatik T, Strobel D. Anti-angiogenetische Therapie bei Lebertumoren: Dynamische kontrastmittelverstärkte Sonografie zur frühzeitigen Analyse des Therapieansprechens. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound.* 2010;31(S 01):V8_05.
88. Sturm J, Knieling F, Strobel D, Neurath M, Wildner D. Quantitative Kontrastmittelsonografie für die Evaluation des frühen Therapieansprechens unter Sorafenib-Therapie—erste Erfahrungen beim hepatisch metastasierten Uvea Melanom. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound.* 2012;33(S 02):A208.

89. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol*. 2007;17 Suppl 6(6):F89-98.
90. Lassau N, Koscielny S, Chami L, Benatsou B, Albiges L, Roche A, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification for the early evaluation of metastatic renal cancer treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):5049-.
91. Fischer T, Filimonow S, Rudolph J, Morgera S, Budde K, Slowinski T, et al. Arrival time parametric imaging: a new ultrasound technique for quantifying perfusion of kidney grafts. *Ultraschall Med*. 2008;29(4):418-23.
92. Clevert DA, Sterzik A, Braunagel M, Notohamiprodjo M, Graser A. Modern imaging of kidney tumors. *Urologe A*. 2013;52(4):515-26.
93. Clevert D, D'Anastasi M, Jung E. Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics--current developments. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;53(1-2):171-86.
94. Clevert DA, Bensler S, Stickel M, Horng A, Strautz T, Flach P, et al. Contrast enhanced ultrasound eases interpretation of an unclear renal tumor in addition to CT, MRI and histological findings--a case report in a young patient. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;36(4):313-8.
95. Clevert DA, Jung EM. Interventional sonography of the liver and kidneys. *Radiologe*. 2013;53(11):962-73.
96. Li CX, Lu Q, Huang BJ, Xue LY, Yan LX, Wen JX, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in detecting minute renal cell carcinoma. *Discov Med*. 2014;18(99):179-88.
97. Tenant SC, Gutteridge CM. The clinical use of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Ultrasound*. 2016;24(2):94-103.
98. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):880-98.
99. Dietrich CF, Greis C. Kontrastmittelsonografie des Abdomens. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(14):1019-24.
100. Cokkinos D, Antypa E, Stefanidis K, Tserotas P, Kostaras V, Parlamenti A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging blunt abdominal trauma - indications, description of the technique and imaging review. *Ultraschall Med*. 2012;33(1):60-7.

101. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med.* 2008;29(1):28-44.
102. Delorme S, Debus J, Jenderka K-V. *Duale Reihe: Sonografie.* 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
103. Dietrich C, Schreiber-Dietrich D, Schuessler G, Ignee A. Kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung der Leber-Aktueller Wissensstand. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2007;132(22):1225-31.
104. Dietrich C, Ignee A, Hocke M, Schreiber-Dietrich D, Greis C. Pitfalls and artefacts using contrast enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol.* 2011;49(03):350-6.
105. Dietrich CF, Ignee A, Greis C, Cui XW, Schreiber-Dietrich DG, Hocke M. Artifacts and pitfalls in contrast-enhanced ultrasound of the liver. *Ultraschall Med.* 2014;35(2):108-25; quiz 26-7.
106. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue® in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369-75.
107. [ema.europa.eu/en](https://www.ema.europa.eu/en). SonoVue [Internet]. European Medicines Agency; [updated 2018 May 25; cited 2020 April 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf.
108. [amboss.com/de](https://next.amboss.com/de). Sonographie [Internet]. AMBOSS GmbH; [updated 2019 March 13; cited 2020 January 31]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/4n03tg#Z2da23adcb45c14529b3ce3c94acc2ff8>.
109. Bücheler E, Lackner K-J, Thelen M. *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen.* 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
110. Schnur S. *Rationelle Ultraschalldiagnostik: Grundlagen und problemorientierte Anwendung.* Berlin: Springer-Verlag; 2013.
111. Singer EA, Golijanin DJ, Davis RS, Dogra V. What's new in urologic ultrasound? *Urol Clin North Am.* 2006;33(3):279-86.
112. [amboss.com/de](https://next.amboss.com/de). Sonografische Untersuchung der Nieren [Internet]. AMBOSS GmbH; [updated 2021 August 8; cited 2021 December 10]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/kq0mAS>.
113. Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W. *Enzyklopädie Medizingeschichte.* Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2007.

114. Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2017.
115. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie. 3. Auflage. München: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2006.
116. Jackson SA, Thomas RM. CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. München: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2009.
117. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. The Journal of urology. 1997;157(5):1852-3.
118. Memarsadeghi M, Riccabona M, Heinz-Peer G. MR-Urographie: Prinzipien, Untersuchungstechniken, Indikationen. Der Radiologe. 2005;45(10):915-23.
119. Kalinka A, Gerlach A, Arlart I, Günes N, Hauser T-K, Würstlin S, et al. Charakterisierung und Staging von Nierentumoren: Bedeutung der MRT-Diagnostik. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2006;178(03):298-305.
120. Israel GM, Bosniak MA. MR imaging of cystic renal masses. Magnetic Resonance Imaging Clinics. 2004;12(3):403-12.
121. Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, Hartman DS, Christenson PJ. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. Urol Radiol. 1991;13(2):83-90.
122. Hartman DS, Aronson S, Frazer H. Current status of imaging indeterminate renal masses. Radiol Clin North Am. 1991;29(3):475-96.
123. Levy P, Helenon O, Merran S, Paraf F, Mejean A, Cornud F, et al. Cystic tumors of the kidney in adults: radio-histopathologic correlations. J Radiol. 1999;80(2):121-33.
124. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(2):339-42.
125. Park HS, Jeong KS, Cheon J, Yoon DK, Jeong KB. The clinical significance of Bosniak classification in cystic renal masses: usefulness of preoperative computerized tomography in cystic renal masses. Korean J Urol. 1994;35(5):498.
126. Koga S, Nishikido M, Inuzuka S, Sakamoto I, Hayashi T, Hayashi K, et al. An evaluation of Bosniak's radiological classification of cystic renal masses. BJU Int. 2000;86(6):607-9.
127. Wilson TE, Doelle EA, Cohan RH, Wojno K, Korobkin M. Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak classification system. Acad Radiol. 1996;3(7):564-70.

128. Cloix P, Martin X, Pangaud C, Marechal JM, Bouvier R, Barat D, et al. Surgical management of complex renal cysts: a series of 32 cases. *J Urol*. 1996;156(1):28-30.
129. Bosniak MA. Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak Classification System. *Acad Radiol*. 1996;3(11):981-4.
130. Siegel CL, McFarland EG, Brink JA, Fisher AJ, Humphrey P, Heiken JP. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(3):813-8.
131. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(3):755-8.
132. Limb J, Santiago L, Kaswick J, Bellman GC. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. *J Endourol*. 2002;16(2):79-82.
133. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am*. 1993;20(2):217-30.
134. Bosniak M. Problematic renal masses. Syllabus: a categorical course in genitourinary radiology Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America. 1994:183-91.
135. Rubenthaler J, Cecatka S, Froelich MF, Stechele M, Marschner C, Sabel BO, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2170.
136. Israel GM, Bosniak MA. Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):627-33.
137. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelman MD, Taneja SS. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol*. 2009;182(3):1091-5.
138. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Horlyck A, Osther PJ. Evaluation of Bosniak category IIF complex renal cysts. *Insights Imaging*. 2013;4(4):471-80.
139. Graumann O, Osther SS, Osther PJ. Characterization of complex renal cysts: a critical evaluation of the Bosniak classification. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(2):84-90.
140. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005;66(3):484-8.

141. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology*. 2003;226(1):47-52.
142. 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.
143. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen P. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017;198(1):12-21.
144. 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.
145. Balci NC, Semelka RC, Patt RH, Dubois D, Freeman JA, Gomez-Caminero A, et al. Complex renal cysts: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(6):1495-500.
146. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, Sanda MG, DeWolf WC. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology*. 2008;71(1):47-51.
147. Ferreira AM, Reis RB, Kajiwarra PP, Silva GEB, Elias J, Muglia VF. MRI evaluation of complex renal cysts using the Bosniak classification: a comparison to CT. *Abdominal Radiology*. 2016;41(10):2011-9.
148. Nicolau C, Bunesch L, Sebastia C. Renal complex cysts in adults: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*. 2011;36(6):742-52.
149. 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.
150. Quايا E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004;232(2):420-30.
151. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology*. 2003;227(2):361-70.
152. Oldenburg A, Albrecht T. Sonografische Leberdiagnostik bei Tumorpatienten ohne und mit Kontrastmittel. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(05):488-98.

153. Bleck JS. Basic principles of ultrasonography and its relevance for internal medicine. *Internist (Berl)*. 2012;53(3):251-60.
154. Seitz K. Über CEUS bei Lebertumoren: Fakten, Studien, Relevanz und Realität im klinischen Alltag. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2008;29(05):485-7.
155. Strobel D, Bernatik T. MEDIZIN-Diagnostik bei fokalen Leberlasionen-Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2006;103(12):789-93.
156. 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.
157. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas J-M, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound-january 2004. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(04):249-56.
158. Mostbeck G. CEUS from a radiological standpoint: dream and reality. *Ultraschall Med*. 2009;30(2):125-7.
159. Giesel F, Delorme S, Sibbel R, Kauczor H, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions-an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2009;30(3):259-68.
160. El-Mokadem I, Budak M, Pillai S, Lang S, Doull R, Goodman C, et al. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts (\geq Bosniak category IIF). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(1):24. e1-. e7.
161. Schellhaas B, Hammon M, Strobel D, Pfeifer L, Kielisch C, Goertz RS, et al. Interobserver and intermodality agreement of standardized algorithms for non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk patients: CEUS-LI-RADS versus MRI-LI-RADS. *Eur Radiol*. 2018;28(10):4254-64.
162. Ragel M, Nedumaran A, Makowska-Webb J. Prospective comparison of use of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in the Bosniak classification of complex renal cysts. *Ultrasound*. 2016;24(1):6-16.
163. Wells PN. Ultrasound imaging. *Phys Med Biol*. 2006;51(13):R83-98.
164. Ziegler C, Seitz K, Leicht-Biener U, Mauch M. Detection of therapeutically relevant diagnoses made by sonography of the upper abdomen: portable versus high-

end sonographic units-a prospective study. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2004;25(06):428-32.

165. Heide R, Strobel D. Kontrastmittelsonographie der Leber–Mittelklassegerät versus High-End-Gerät. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2007;28(S 1):V_5_12.

166. El-Mokadem I, Budak M, Pillai S, Lang S, Doull R, Goodman C, et al., editors. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts (\geq Bosniak category IIF). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier.

167. Tames AVC, Fonseca E, Yamauchi FI, Arrais G, de Andrade TCM, Baroni RH. Progression rate in Bosniak category IIF complex renal cysts. *Radiol Bras*. 2019;52(3):155-60.

168. Hwang JH, Lee CK, Yu HS, Cho KS, Choi YD, Ham WS. Clinical Outcomes of Bosniak Category IIF Complex Renal Cysts in Korean Patients. *Korean J Urol*. 2012;53(6):386-90.

169. Mousessian PN, Yamauchi FI, Mussi TC, Baroni RH. Malignancy Rate, Histologic Grade, and Progression of Bosniak Category III and IV Complex Renal Cystic Lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(6):1285-90.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Niere.....	3
Abbildung 2: Organisation der Niere	4
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines USKM-Mikrobläschens;.....	10
Abbildung 4: Oszillation der Mikrobläschen im Ultraschall.....	12
Abbildung 5: a) Natives B-Bild einer Nierenzyste (Bosniak IV) und b) Hypervaskularisation in der FKDS.	16
Abbildung 6: Darstellung der CEUS-Untersuchung mittels geteilten Bildschirms (<i>engl.</i> split-screen).....	17
Abbildung 7: Sonographie der rechten Niere, Flankenschnitt.....	22
Abbildung 8: Darstellung der Nierenzysten der Bosniak-Kategorien I bis IV.....	30
Abbildung 9: Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak IIF.....	34
Abbildung 10: Nierenzyste der Kategorie CEUS-Bosniak III.....	35
Abbildung 11: SonoVue®-Set und Inhalt	40
Abbildung 12: Schritte der Zubereitung von SonoVue®.....	41
Abbildung 13: 381 Nierenzysten initialer Kategorie CEUS-Bosniak IIF	48
Abbildung 14: Altersverteilung zum Zeitpunkt der ersten CEUS-Untersuchung der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF.....	49
Abbildung 15: Lokalisation der Nierenzysten der initialen Kategorie CEUS-Bosniak IIF	50
Abbildung 16: Anzahl der Teilnahmen an den CEUS-Follow-ups	51
Abbildung 17: Übersicht über die Zeiten zwischen initialem CEUS und Progression in Monaten sortiert nach Geschlecht.....	52
Abbildung 18: Anteil der Progressionen ohne und mit histopathologischer Auswertung sowie deren Malignitätsrate	53
Abbildung 19: Dignitäten der Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak IIF mit histopathologischer Auswertung ohne Follow-up	55
Abbildung 20: Alters- und Geschlechterverteilung der Nierenzysten initialer Kategorie CEUS-Bosniak III zum Zeitpunkt des CEUS	56
Abbildung 21: Nierenzysten der Kategorie CEUS-Bosniak III mit und ohne histopathologischer Auswertung sowie deren Malignitätsrate.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der von Morton A. Bosniak im Jahr 1986 initial publizierten vier Kategorien (I-IV) zur Einteilung der Nierenzysten in CT-Befunden.....	27
Tabelle 2: Übersicht der aktuell gültigen Bosniak-Kategorien von 2005.....	31
Tabelle 3: Übersicht der Bosniak-Kriterien der nativen B-Bild-Sonographie und des CEUS sowie das entsprechende Malignitätsrisiko	34

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler für die Überlassung des Themas und allzeit ausgezeichnete Betreuung bedanken.

Ebenso großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dirk-André Clevert für die Unterstützung bei der Anfertigung des Bildmaterials sowie an Herrn PD Dr. med. Vincent Schwarze für die große Unterstützung bei der Mitwirkung an den Publikationen.

Dank gebührt ebenso dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. Dr. med. Jens Ricke, der mir die Chance gegeben hat, meine Weiterbildung in Radiologie unter seiner Leitung beginnen zu dürfen als auch für die Durchführung meiner Dissertation an dieser Klinik.

Von tiefsten Herzen möchte ich meiner ganzen Familie, allen voran meinem Vater und insbesondere meiner Mutter für die jahrelange Unterstützung, Nachsicht und all das Verständnis danken, welche ich im Laufe meines Studiums über alle Maßen erhalten habe. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Mein größter Dank gilt meiner Ehefrau Sumin, der ich diese Doktorarbeit ganz besonders widmen möchte, deren unendliche Geduld und Kraft das unerschütterliche Fundament dieser Dissertation sowie des erfolgreichen Abschlusses meines Medizinstudiums und weit darüber hinaus war und weiter ist. Danke für alles.

Eidesstattliche Versicherung

Čečatka, Saša

(Name, Vorname)

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

Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS)

-

Evaluation der Nierenzysten der Kategorien

CEUS-Bosniak IIF und III sowie des IIF-Follow-ups

selbstständig 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 habe 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, den 01.12.2022

Saša Čečatka

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der veröffentlichten Version nicht enthalten.

Publikationen

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Dissertation wurden die nachfolgenden Fachartikel als Ko-Autor publiziert:

1. Rübenthaler J, Čečátka S, Froelich MF, Stechele M, Marschner C, Sabel BO, Bogner F, Schnitzer ML, Overhoff D, Große Hokamp N, Staehler M. **Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions—A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center.** Cancers. 2020 Aug;12(8):2170.
2. Schwarze V, Rübenthaler J, Čečátka S, Marschner C, Froelich MF, Sabel BO, Staehler M, Knösel T, Geyer T, Clevert DA. **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. 2020 Dec;56(12):692.