

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

48 konsekutive, erwachsene, nierentransplantierte Patienten wurden standardisiert mit Ultraschall-Kontrastmittel (USKM) untersucht. Bei allen Patienten wurde ebenfalls im Rahmen der klinischen Routine eine Transplantatevaluation mit konventionellem Ultraschall durchgeführt. Drei dieser Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bereits der Power-Doppler-Ultraschall einen Perfusionsdefekt in einem der Nierenpole gezeigt hatte, der dann mit Hilfe des USKM eindeutig bestätigt und noch deutlicher dargestellt werden konnte. Von den verbleibenden 45 Patienten waren 13 weiblich und 32 männlich; sie waren 21 bis 71 (im Durchschnitt 46) Jahre alt.

Die Patienten wurden anhand der oben genannten Kriterien in Gruppen eingeteilt. 26 Patienten zeigten eine gute Transplantatfunktion und keinen Anhalt für eine Rejektion; sie wurden dem Normalkollektiv zugeordnet. Sieben dieser Patienten wiesen ein großes perirenales Hämatom auf und kamen somit in die Hämatom-Gruppe (H). Die verbliebenen 19 Patienten des Normalkollektivs (alle mit Primärfunktion des Transplantats und völlig unauffälligem Verlauf) wurden der Kontrollgruppe (N1) zugeteilt.

Sieben Patienten erfüllten aufgrund des histologischen Befundes oder des klinischen Verlaufs die Kriterien einer akuten Tubulusnekrose und kamen in die Gruppe ATN. Bei fünf dieser Patienten war eine Rejektion histologisch ausgeschlossen worden, in der Biopsie zeigten sich aber bei vier der fünf Patienten neben der akuten Tubulusnekrose auch Anzeichen einer Cyclosporin-Toxizität. Bei den anderen zwei Patienten der Gruppe wurde trotz anfänglich schlechter Diurese keine Biopsie durchgeführt; hier schloss der im Weiteren unauffällige klinische Verlauf eine Rejektion aus.

Eine akute Rejektion wurde klinisch bei 17 Patienten vermutet und bei zwölf Patienten nach Transplantatbiopsie histologisch bestätigt. Diese zwölf wurden anhand der histologischen Diagnose in die beiden Rejektionsgruppen verteilt. Sieben Patienten erlitten eine Rejektion ohne Beteiligung der Gefäße (Banff IA oder IB) und wurden

Gruppe B1 zugeordnet. Bei fünf Patienten wurde eine Rejektion mit Beteiligung der Gefäße (Banff IIA, IIB oder III) festgestellt; diese kamen in Gruppe B2.

Das Spenderalter war bei den Rejektionspatienten und bei der Gruppe ATN signifikant erhöht; in dieser Gruppe war auch die Kaltischämiezeit signifikant verlängert. Die demographischen und perioperativen Daten der Patienten sowie eine Übersicht über die immunsuppressive Therapie sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Kortikosteroide gehörten bei allen Patienten zur immunsuppressiven Therapie.

demographische und perioperative Daten, Immunsuppression	keine Rejektion			Rejektion	
	Kontrollgruppe (N1, n=19)	Hämatom (H, n=7)	Akute Tubulusnekr. (ATN, n=7)	ohne Gefäßbeteiligung (B1, n=7)	mit Gefäßbeteiligung (B2, n=5)
Empfängeralter [Jahre]	43±9	38±12	50±16	47±18	62±5*
Spenderalter [Jahre]	44±13	41±11	56±14*	68±12*	65±7*
Anteil von Lebendspenden	7/19	2/7	0/7	5/7	1/5
Panel-reaktive Antikörper	1 [†] /19	0/7	0/7	0/7	0/5
Kaltischämie [h]	7,02±4,82	10,83±5,91	13,16±4,76*	4,02±3,06	8,76±4,35
HLA-Missmatches	3,6±2,7	0,9±1,7*	4,9±2,6	5,3±2,0	4,8±1,6
Immunsuppressive Therapie (außer Steroiden)	Tacrolimus:11 Cyclosp. A: 8 MMF:14	Tacrolimus: 3 Cyclosp. A: 4 MMF: 5	Tacrolimus: 3 Cyclosp. A: 4 MMF: 4	Tacrolimus: 3 Cyclosp. A: 4 MMF: 4	Tacrolimus: 4 Cyclosp. A: 1 MMF: 4
Gabe von IL2-Antikörpern	8/19	3/7	4/7	3/7	4/5
Cyclosporin A-Spiegel zum Zeitpunkt der USKM-Sono [ng/ml]	200±33	157±31*	143±39*	165±31	171±10
Tacrolimus-Spiegel zum Zeitpunkt der USKM-Sono [ng/ml]	10,1±3,5	13,1±3,0	16,7±5,7	13,6±7,9	12,4±8,8

Tab. 7: demographische und perioperative Daten, Immunsuppression (*=p<0,05, alle Signifikanzangaben in dieser Tabelle im Vergleich zu Gruppe N1, [†]=22%)

4.2 Klinische Parameter

Der klinische Verlauf der Kontrollgruppe war völlig unauffällig. Bei allen Patienten kam es zu einer Primärfunktion der Transplantatniere und die Diurese blieb auch in der folgenden Zeit gut. Die präoperativ hohen Serum-Kreatinin-Werte (9,0±2,3 mg/dl) fielen

nach der Transplantation ab (Tag 2: $5,0 \pm 3,0$ mg/dl; Tag 7: $2,7 \pm 2,0$ mg/dl) und pendelten sich im Verlauf von zwei Wochen bei durchschnittlich $1,9 \pm 1,2$ mg/dl ein.

Trotz der großen Hämatome hatte die Gruppe H einen ähnlich unauffälligen Verlauf wie die Kontrollgruppe. Alle sieben Patienten zeigten Primärfunktion, gute Diurese und einen adäquaten Kreatinin-Abfall (von $7,7 \pm 3,0$ mg/dl präoperativ auf $2,3 \pm 1,4$ mg/dl an Tag 7).

Von den sieben Patienten in der ATN-Gruppe hatten nur zwei ein primär funktionierendes Nierentransplantat. Wie erwartet sanken die hohen Kreatinin-Werte postoperativ nicht, sondern stiegen sogar noch leicht an und waren ab dem 2. postoperativen Tag signifikant höher als die der Kontrollgruppe (präoperativ: $6,8 \pm 2,2$ mg/dl; Tag 7: $7,9 \pm 3,2$ mg/dl).

Die Patienten mit einer Rejektion ohne Beteiligung der Gefäße konnten trotz Primärfunktion bei sechs von sieben Patienten und anfänglich gutem Kreatinin-Abfall (präoperativ: $7,4 \pm 2,7$ mg/dl; Tag 2: $3,6 \pm 1,9$ mg/dl) im Verlauf das Kreatinin kaum weiter reduzieren (Tag 7: $3,0 \pm 1,5$ mg/dl).

Gruppe B2 hatte wie erwartet die schlechteste Nierenfunktion. Das Serum-Kreatinin konnte nicht reduziert werden und war an Tag 7 mit $8,5 \pm 2,5$ mg/dl signifikant höher als das der Gruppe N1.

Tabelle 8 fasst die klinischen Ergebnisse der Patientengruppen zusammen. In Abbildung 14 ist das Serum-Kreatinin der einzelnen Gruppen im Verlauf über die ersten 14 Tage postoperativ dargestellt.

klinische Parameter	keine Rejektion			Rejektion	
	Kontrollgruppe (N1, n=19)	Hämatom (H, n=7)	Akute Tubulusnekr. (ATN, n=7)	ohne Gefäßbeteiligung (B1, n=7)	mit Gefäßbeteiligung (B2, n=5)
primäre Transplantatfunktion	19/19	7/7	2/7	6/7	3/5
Kreatinin [mg/dl]					
präoperativ	9,0±2,3	7,7±3,0	6,8±2,2*	7,4±2,7	7,7±2,0
Tag 2	5,0±3,0	4,5±2,3	7,5±2,6*	3,6±1,9	6,8±1,0
Tag 7	2,7±2,0	2,3±1,4	7,9±3,2*	3,0±1,5	8,5±2,5*
Diurese [ml/d]					
präoperativ	334±643	617±662*	460±549	1216±620*	625±820
Tag 2	3655±2648	3097±545	1542±2020*	2815±889	946±1235*
Tag 7	2132±835	2890±1342	2168±1030	1822±657	1985±1596

Tab. 8: klinische Parameter (*= $p < 0,05$, alle Signifikanzangaben in dieser Tabelle im Vergleich zu Gruppe N1)

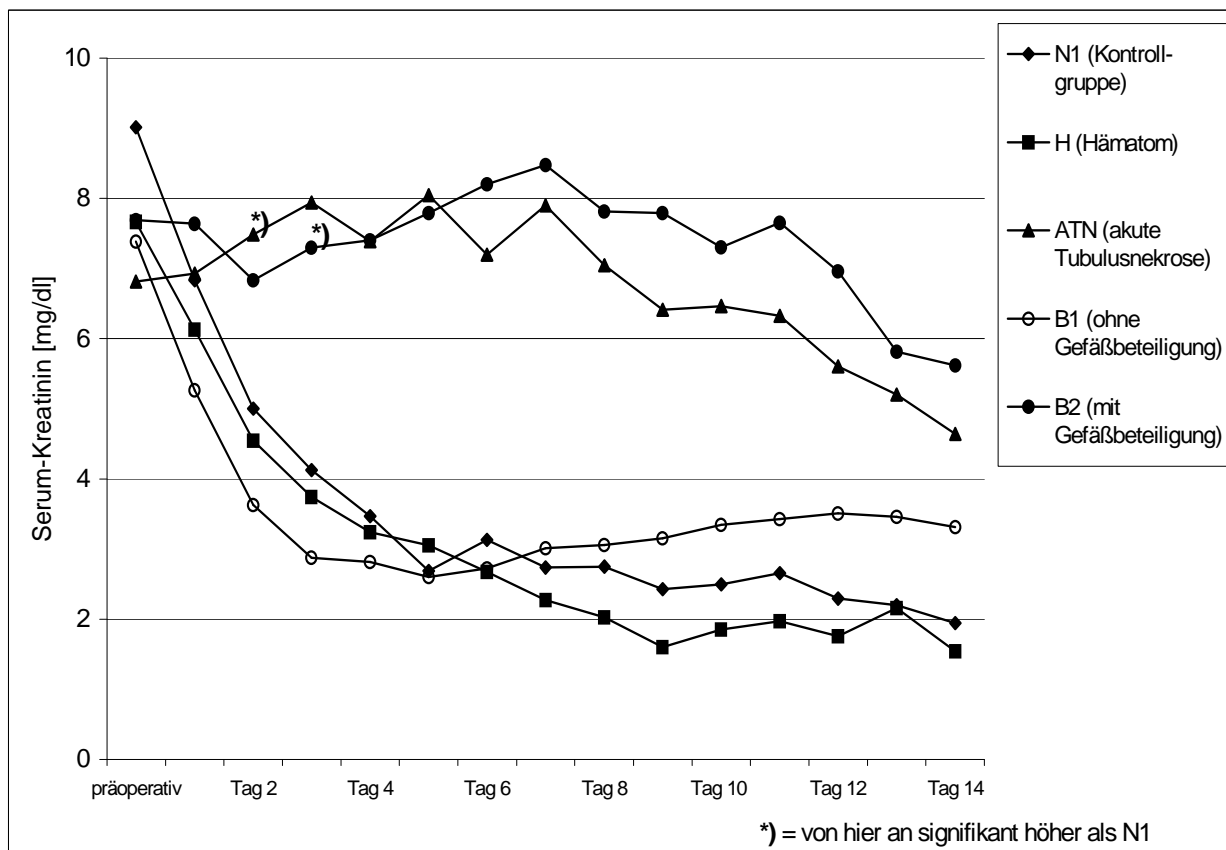


Abb. 14: Serum-Kreatinin im Verlauf über die ersten 14 Tage postoperativ

4.3 Konventionelle Sonographie

Die unmittelbar postoperative sonographische Evaluation der Transplantatnieren zeigte bei allen Patienten im B-Bild eine normale Morphologie mit guter Mark-Rinden-Differenzierung und in der Doppler-Sonographie einen normalen RI. Bei fünf der 45

Patienten war ein Nierenpol aufgrund tiefer Transplantatlage in der Fossa iliaca und massiver Adipositas nicht darstellbar. Somit konnte hier dopplersonographisch kein RI bestimmt werden. Bei einem Patienten der Gruppe B2 wurde mit Power-Doppler an Tag 7 ein keilförmiger Perfusionsdefekt dargestellt.

Die Volumenzunahme des Transplantats von Tag 2 bis Tag 7 war in allen Patientengruppen gering bis mäßig ausgeprägt (durchschnittlich $13,7 \pm 23,2\%$); es gab hier keine signifikanten Unterschiede.

Alle Patienten zeigten eine geringe Zunahme des RI von Tag 2 bis 7 ($0,08 \pm 0,02$), wobei Gruppe B2 im Vergleich zum Normalkollektiv bereits an Tag 2 einen signifikant höheren postoperativen RI hatte. An Tag 7 wiesen die Gruppen ATN und B2 im Vergleich zu N1 signifikant einen erhöhten RI auf (siehe Tabelle 9).

Es wurden auch innerhalb der jeweiligen Gruppen Vergleiche des RI an Tag 2 und Tag 7 durchgeführt; hier zeigte sich in keiner Gruppe eine signifikante Zunahme.

Zur Einschätzung eines erhöhten RI als Marker für eine Rejektion mit Gefäßbeteiligung wurde zusätzlich eine ROC Analyse erstellt. Diese zeigte für den 2. postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen N1 und B2 (AUC = 0,741, entspricht $p = 0,108$). An Tag 7 unterschieden sich die Werte jedoch hier signifikant voneinander (AUC = 0,827, $p = 0,028$).

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der konventionellen Ultraschalluntersuchungen zusammengefasst.

konventioneller Ultraschall	keine Rejektion			Rejektion	
	Kontrollgruppe (N1, n=19)	Hämatom (H, n=7)	Akute Tubulusnekr. (ATN, n=7)	ohne Gefäßbeteiligung (B1, n=7)	mit Gefäßbeteiligung (B2, n=5)
Volumenzunahme des Transplantats Tag 2 bis 7 [%]	18,0 \pm 25,2	3,4 \pm 15,1	0,8 \pm 13,2	26,1 \pm 28,4	11,8 \pm 9,5
Resistance Index Tag 2 Tag 7	0,68 \pm 0,05 0,77 \pm 0,11	0,63\pm0,05* 0,68\pm0,04*	0,72 \pm 0,10 0,81\pm0,09*	0,66 \pm 0,04 0,79 \pm 0,09	0,82\pm0,15* 0,87\pm0,13*

Tab. 9: konventioneller Ultraschall (*= $p < 0,05$, alle Signifikanzen in dieser Tabelle im Vergleich zu Gruppe N1)

4.4 Kontrastmittelgestützte Sonographie

Bei allen 45 Patienten konnte die gesamte Transplantatniere mittels Kontrastmittel-Ultraschall beurteilt werden. Im Gegensatz zu B-Bild und Doppler-Sonographie konnten auch tiefliegende Nierenpole adipöser Patienten dargestellt und evaluiert werden.

Die Patienten der Kontrollgruppe N1 zeigten eine einheitliche Kontrastmitteldynamik. Die Kurven waren durch einen frühen und steilen Anstieg (t_{peak} am Nierenkortex: $17,2 \pm 6,4$ s) charakterisiert. Der Anstieg war dabei an den "Regions of Interest" (ROI) etwa gleich steil (Nierenarterie: $11,0 \pm 5,3$ intensity units (IU)/s, A. interlobaris: $11,4 \pm 5,4$ IU/s, Nierenkortex: $10,7 \pm 5,1$ IU/s, $p > 0,05$). Es folgten eine kurze Auswaschphase und eine Plateau-Phase. Das Verhältnis zwischen Anstieg an der A. interlobaris und dem am Nierenkortex ("Perfusionsquotient", PQ) war $1,2 \pm 0,4$. Der Abstieg war in den drei ROI vergleichbar (Nierenarterie: $-2,4 \pm 1,1$ IU/s, A. interlobaris: $-2,7 \pm 1,5$ IU/s, Nierenkortex: $-2,8 \pm 1,1$ IU/s). An der A. interlobaris und am Nierenkortex kam es fast zeitgleich zur maximalen Intensität (Δt_{peak} : $-0,4 \pm 1,5$ s). Die arteriovenöse Zeitdifferenz (AV-Zeit) war $2,6 \pm 1,3$ s.

Die Patienten der Hämatom-Gruppe H zeigten einen relativ heterogenen Kurvenverlauf. Der Anstieg war an der Nierenarterie ($15,9 \pm 6,0$ IU/s) und an der A. interlobaris ($15,0 \pm 4,3$ IU/s) ähnlich steil, zeigte jedoch am Nierenkortex einen flacheren Verlauf ($9,5 \pm 3,6$ IU/s). Der daraus resultierende PQ war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher ($1,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Die Abflusscharakteristika waren an den verschiedenen ROI uneinheitlich. Am Nierenkortex war der Abstieg mit $-2,2 \pm 1,3$ IU/s flacher als an Nierenarterie ($-3,9 \pm 1,8$ IU/s) und A. interlobaris ($-2,9 \pm 1,5$ IU/s). I_{peak} wurde am Nierenkortex später als an der A. interlobaris erreicht (Δt_{peak} : $1,4 \pm 1,3$ s, $p < 0,05$). Die AV-Zeit war mit $1,8 \pm 0,8$ s relativ kurz. Bei fünf der sieben Patienten wurde durch das USKM eine deutliche Verbesserung der Abgrenzung und Vermessung des Hämatoms erreicht (siehe Abb. 15).

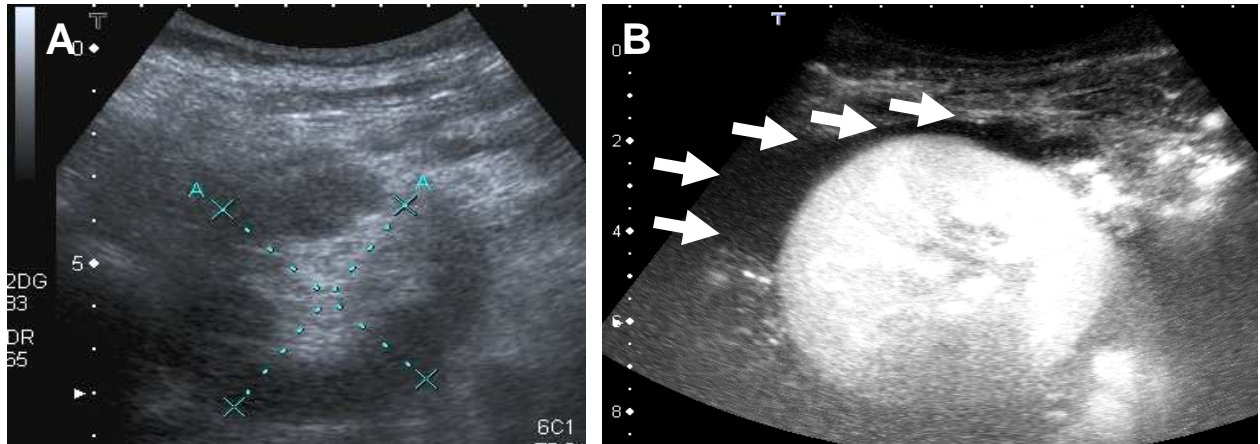


Abb. 15: unauffälliger Querschnitt einer Transplantatnieren im B-Bild (A); erst kontrastmittelgestützt ist ein perirenales Hämatom (weiße Pfeile) durch fehlende Kontrastierung sicher abgrenzbar (B), Quelle: Institut für Radiologie, Charite

Die Patienten der ATN-Gruppe hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen verzögerten Anstieg der Zeit-Intensitäts-Kurve am Nierenkortex (t_{peak} : $19,3 \pm 5,3$ s). Der Anstieg war am Kortex ($5,4 \pm 2,1$ IU/s, $p > 0,05$) weniger steil als an Nierenarterie und A. interlobaris ($7,3 \pm 2,5$ bzw. $8,0 \pm 3,3$ IU/s). Der PQ unterschied sich mit $1,6 \pm 0,7$ nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Der Abstieg war an Kortex ($-2,1 \pm 0,8$ IU/s), Nierenarterie ($-2,2 \pm 0,8$ IU/s) und A. interlobaris ($-1,9 \pm 0,7$ IU/s) vergleichbar. Δt_{peak} war mit $1,9 \pm 5,7$ s im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verlängert. Die AV-Zeit war $2,4 \pm 1,2$ s.

Die Patienten aus der Rejektionsgruppe B1 hatten einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die Kontrollgruppe. t_{peak} am Nierenkortex war $17,7 \pm 4,1$ s. Der Anstieg war an allen drei Stromgebieten vergleichbar (Nierenarterie: $12,5 \pm 4,3$ IU/s, A. interlobaris: $9,4 \pm 2,2$ IU/s, Nierenkortex: $9,7 \pm 2,8$ IU/s, $p > 0,05$). Der hieraus resultierende PQ betrug $1,1 \pm 0,6$. Der Abstieg unterschied sich in den einzelnen ROI kaum (Nierenarterie: $-2,1 \pm 1,2$ IU/s, A. interlobaris: $-2,4 \pm 1,0$ IU/s, Nierenkortex: $-2,2 \pm 1,0$ IU/s, $p > 0,05$). Maximale Intensität wurde an A. interlobaris und Kortex nahezu gleichzeitig verzeichnet (Δt_{peak} : $0,1 \pm 2,1$ s, $p > 0,05$). Die arteriovenöse Zeitdifferenz war $2,0 \pm 1,1$ s.

Die Patienten der Gruppe B2 zeigten eine deutlich abweichende Kontrastmitteldynamik. t_{peak} am Nierenkortex war mit $23,6 \pm 8,5$ s ($p > 0,05$) verlängert. Der Anstieg war an der Nierenarterie ($7,04 \pm 4,2$ IU/s) und an der A. interlobaris ($9,0 \pm 3,8$ IU/s) steiler als am

Nierenkortex ($4,6 \pm 2,3$ IU/s, $p < 0,05$ verglichen mit der A. interlobaris). Der PQ der Gruppe B2 war signifikant höher als der PQ der Kontrollgruppe N1 ($2,2 \pm 0,8$ gegenüber $1,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Der Abfluss des USKM war langsamer, unterschied sich aber an den einzelnen Gefäßabschnitten nicht deutlich (Nierenarterie: $-1,8 \pm 1,4$ IU/s, A. interlobaris: $-2,9 \pm 1,5$ IU/s, Nierenkortex: $-1,8 \pm 1,4$ IU/s, $p > 0,05$). I_{peak} wurde am Nierenkortex später als an der A. interlobaris erreicht (Δt_{peak} : $1,0 \pm 3,6$ s, $p > 0,05$). Die AV-Zeit betrug $2,1 \pm 0,9$ s.

Bei zwei Patienten konnten mittels USKM-Sonographie Perfusionsdefekte im Nierenkortex entdeckt werden, die zuvor im Power-Doppler nicht gesehen worden waren.

Die wichtigsten Parameter der Kontrastmitteldynamik sind in Tabelle 10 dargestellt.

USKM-Untersuchung	keine Rejektion			Rejektion	
	Kontrollgruppe (N1, n=19)	Hämatom (H, n=7)	Akute Tubulusnekr. (ATN, n=7)	ohne Gefäßbeteiligung (B1, n=7)	mit Gefäßbeteiligung (B2, n=5)
AV-Zeit [s]	2.6 ± 1.3	1.8 ± 0.8	2.4 ± 1.2	2.0 ± 1.1	2.1 ± 0.9
PQ	1.2 ± 0.4	$1.7 \pm 0.4^*$	1.6 ± 0.7	1.1 ± 0.6	$2.2 \pm 0.8^*$
Δt_{peak} [s]	-0.4 ± 1.5	$1.4 \pm 1.3^*$	$1.9 \pm 5.7^*$	0.1 ± 2.1	1.0 ± 3.6

Tab. 10: USKM-Parameter (*= $p < 0,05$, alle Signifikanzen in dieser Tabelle im Vergleich zu Gruppe N1)

Um die Sensitivität und Spezifität des PQ-Werts als diagnostischen Test für eine Rejektion mit Beteiligung der Gefäße zu ermitteln, wurde auch hier eine ROC-Analyse der Messungen durchgeführt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, siehe Abb. 16) war $0,884 \pm 0,099$ ($p = 0,009$). Aus der ROC-Analyse ergab sich $1,72$ als optimaler Cut-Off-Wert für den PQ. Mit diesem Cut-Off-Wert war die Sensitivität $4/5$ (80%) und die Spezifität $18/19$ (95%).

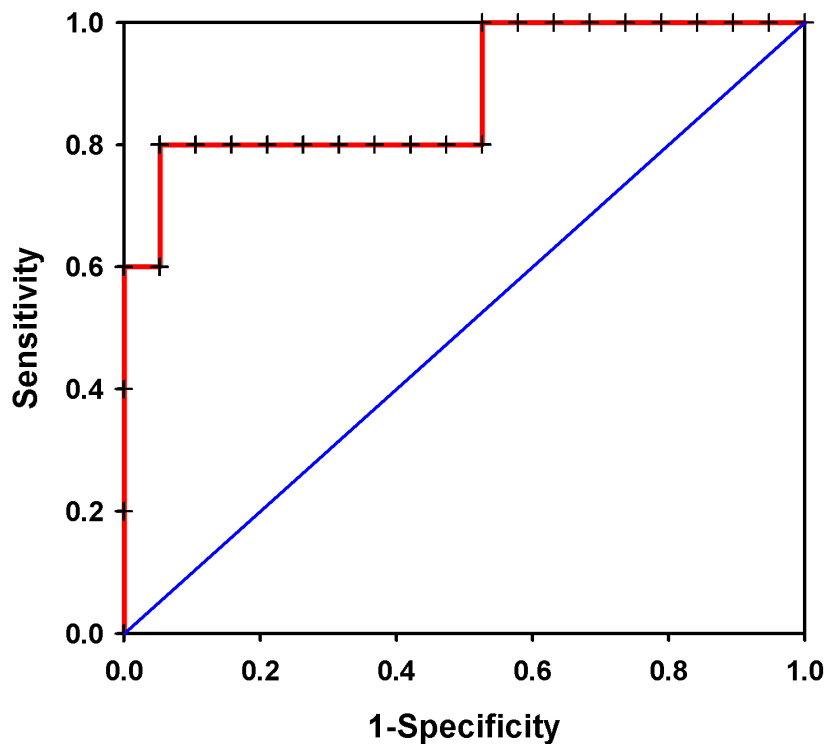


Abb. 16: ROC-Kurve des PQ als Marker für eine Rejektion mit Gefäßbeteiligung

Das Anfluten des USKM ist in Abbildung 17 für drei Patienten dargestellt. Die Bilder zeigen jeweils eine Aufnahme nach null, fünf und zehn Sekunden nach Beginn der Kontrastierung in den Aa. interlobares. (A), (B) und (C) gehören zu einem Patienten mit guter Transplantatfunktion; (D), (E) und (F) wurden bei einem Patienten der ATN-Gruppe aufgenommen. Bei diesem Patienten war es zu einer Zunahme des Transplantatvolumens aufgrund eines Gewebsödems gekommen; die Kontrastierung des Nierenkortex erfolgte verzögert. Die Bilder (G), (H) und (I) zeigen die Transplantatniere eines Patienten mit schwerer Rejektion mit Beteiligung der Gefäße. Hier konnte trotz guter Kontrastierung der Aa. interlobares auch nach fünf und zehn Sekunden keine Kontrastierung des Nierenkortex dargestellt werden.

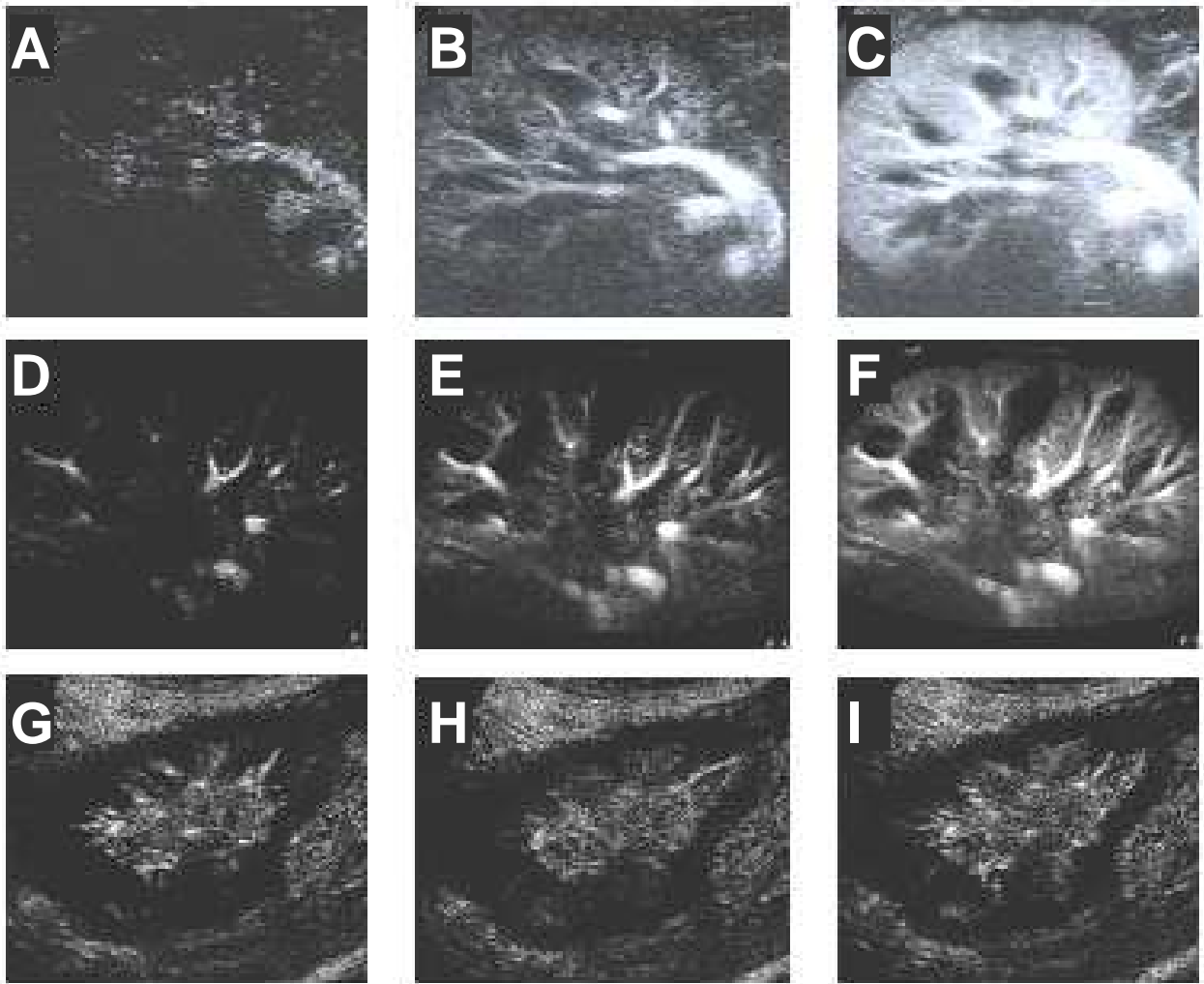


Abb. 17: USKM-Anfluten bei Patienten verschiedener Gruppen, Quelle: Institut für Radiologie, Charite

Die Time-Intensity-Curves (TIC) der verschiedenen Patienten waren entsprechend ihrer Kontrastmitteldynamik sehr unterschiedlich. Als Beispiele sind in Abbildung 18 typische TIC von Patienten mit unauffälligem Verlauf (A) und mit schwerer, vaskulärer Rejektion (B) dargestellt. Dargestellt sind jeweils die TIC des Nierenkortex (grüne Kurve) und einer A. interlobaris (rote Kurve).

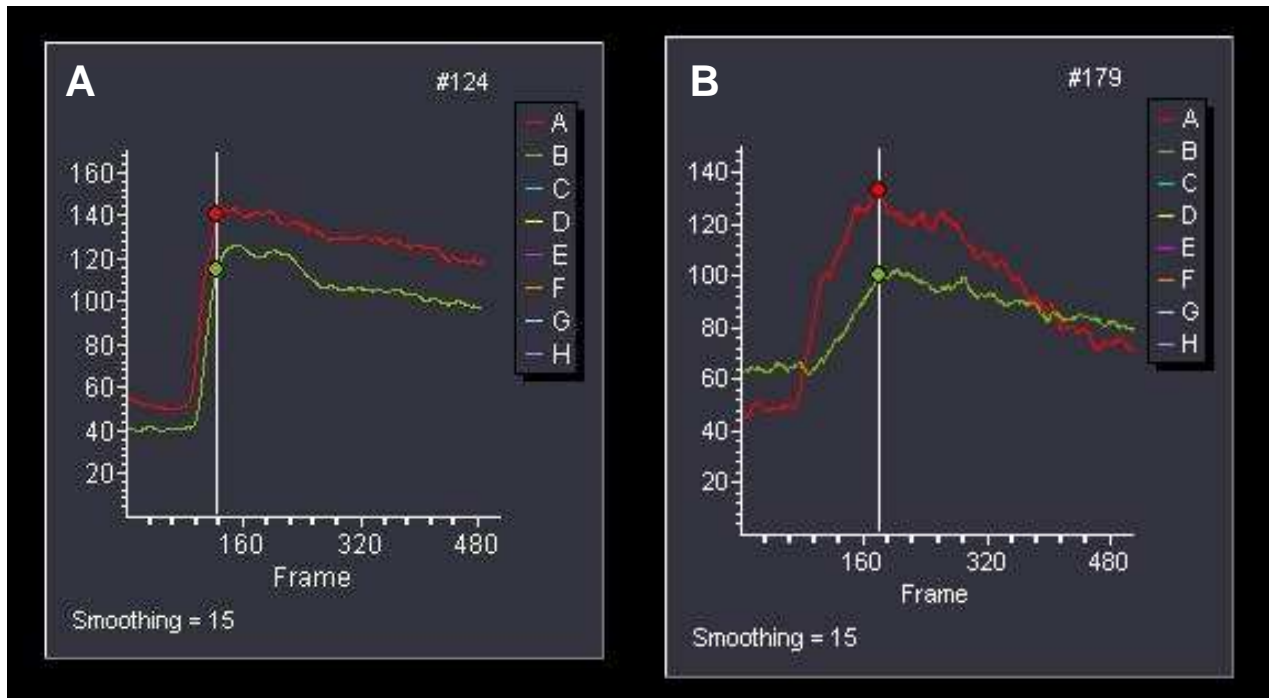


Abb. 18: typische TIC von Patienten der Gruppe N1 (A) und B2 (B), Quelle: Institut für Radiologie, Charite

Die TIC des Patienten der Kontrollgruppe zeigt in beiden Gefäßterritorien einen einheitlichen Kurvenverlauf. Nach einem frühen, steilen Anstieg folgt eine kurze Plateau-Phase, gefolgt von einem langsamen Abstieg. Dabei erreicht die KM-Intensität am Kortex nicht die maximale Intensität an der Arterie.

Die TIC des Rejektionspatienten unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht. Die maximale KM-Intensität ist an beiden Messorten geringer und wird erst später erreicht. Der Anstieg ist insgesamt flacher; der deutlichste Unterschied ist aber, dass der Anstieg am Kortex flacher verläuft als an der A. interlobaris. Eben dieses Verhältnis beschreibt der Perfusionsquotient (PQ).

Die Spenderniere eines Patienten wies eine mehrere Zentimeter messende Zyste auf, die vor Implantation exzidiert wurde. Der so entstandene Gewebs- und Perfusionsdefekt konnte postoperativ sonographisch verfolgt werden.

Abbildung 19 zeigt ein präoperatives Bild der Transplantatniere (A), sowie postoperative Ultraschallbilder: Power-Doppler (B), natives B-Bild (C) und kontrastmittelgestützt (D).

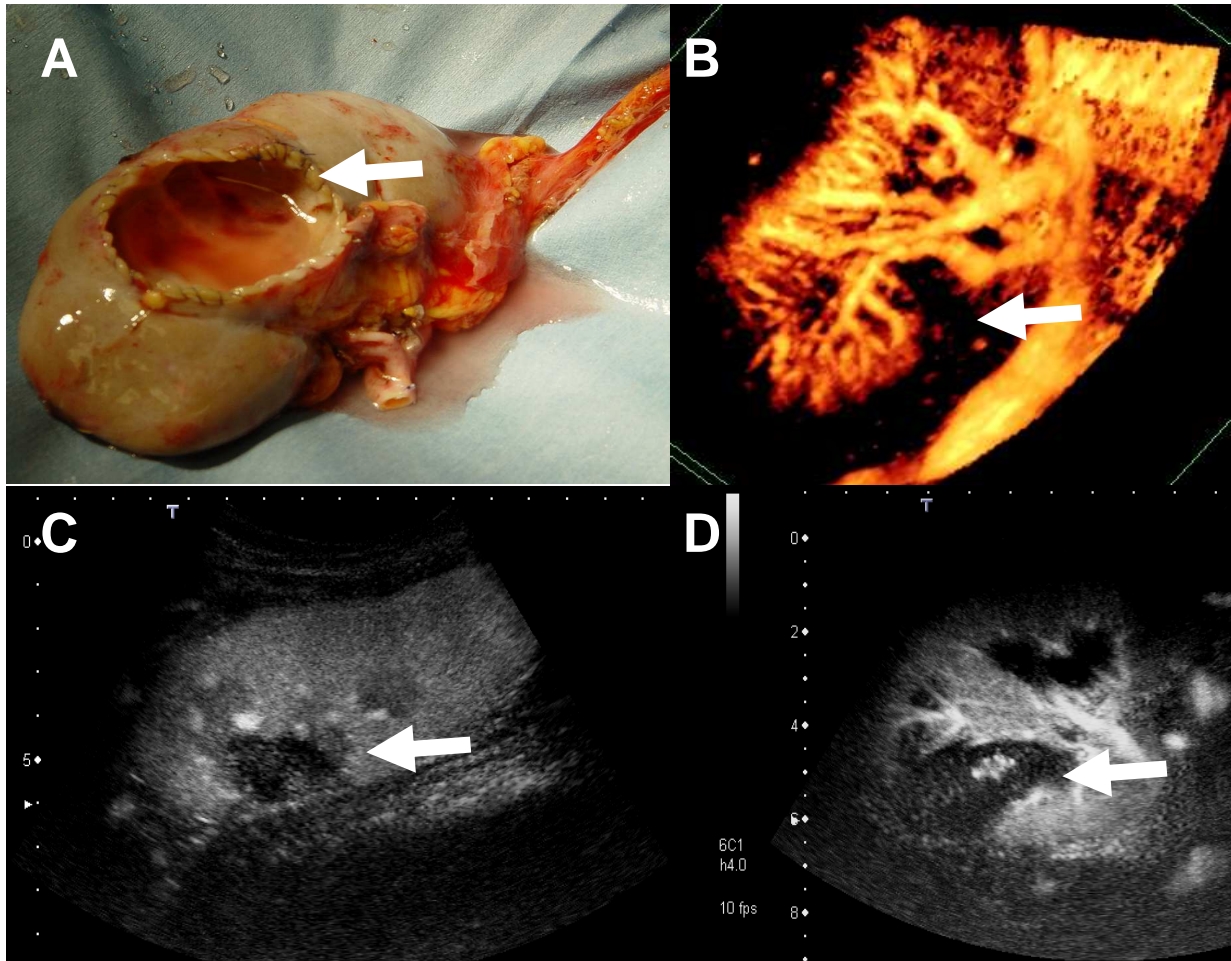


Abb. 19: Transplantatniere mit exzidiertem Zyste; präoperativ (A), PD (B), B-Bild (C), KM-gestützt (D), Quelle: Institut für Radiologie, Charite

4.5 Reproduzierbarkeit

Das Transplantatvolumen erwies sich als ein Parameter mit schlechter Reproduzierbarkeit und hatte mit $\rho = 0,029$ ($p = 0,957$) den geringsten Korrelationskoeffizienten. Auch der initial gemessene RI-Wert korrelierte nur schlecht mit dem 30 Minuten später vom anderen Untersucher gemessenen Wert ($\rho = 0,143$, $p = 0,787$). Der Perfusionsquotient (PQ) der zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit untersuchten Patienten war $1,35 \pm 0,14$. Er war nach einer halben Stunde sicher reproduzierbar ($\rho = 0,829$, $p = 0,042$). Dabei spielte keine Rolle, welcher Untersucher die Messung durchführte.