

5. Diskussion

Ultraschall ist das am häufigsten genutzte bildgebende Verfahren in der frühen postoperativen Phase nach NTX. Konventionelle Techniken wie die Volumenbestimmung, die Messung des RI und die Beurteilung der subkapsulären Perfusion mit farbkodierter Doppler-Sonographie oder Power-Doppler sind seit langem integraler Bestandteil der Evaluation von Nierentransplantaten. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Einschätzung von Rejektionsgeschehen und helfen bei der Indikationsstellung zur Transplantatbiopsie [16, 17].

Die Untersucherabhängigkeit und die begrenzte Einsetzbarkeit bei sehr adipösen Patienten oder tiefer Lage des Transplantats in der Fossa iliaca [19] sind Nachteile des konventionellen Ultraschalls. Die Aussagekraft dieser Methoden zur Rejektionsdiagnostik ist zudem limitiert [61, 62]. Meinungen zur Spezifität und Sensibilität des RI für ein Rejektionsgeschehen gehen in der Literatur weit auseinander [66-69]. Außerdem wird der RI von vielen Faktoren beeinflusst, die unabhängig von der Krankheit sind. Dazu gehören der genaue Messort [42], erhöhter intraabdomineller Druck bei tiefer Inspiration, Blutdruck, Herzfrequenz [43], oder auch die immunsuppressive Therapie wie z. B. Cyclosporin A [18].

Neue technische Entwicklungen von Ultraschallgeräten und die Einführung von Ultraschall-Kontrastmitteln [71,72] haben die Sonographie in den letzten Jahren revolutioniert. Dies ist die erste Studie, die die Dynamik eines Ultraschall-Kontrastmittels an der Transplantatniere in der frühen postoperativen Phase untersucht und mit konventionellen Ultraschalltechniken vergleicht.

Die erhobenen demographischen und perioperativen Daten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen einem hohen Spenderalter und dem Auftreten einer Rejektion. Ein schlechteres Langzeitüberleben von Transplantaten älterer Spender ist seit langem bekannt [97], auch ein verstärktes Auftreten von Rejektionen wurde bereits beschrieben [98]. Die bekannte Assoziation zwischen langer KIZ und ATN [29] konnte auch in dieser Studie gezeigt werden.

Der Verlauf des Serum-Kreatinins über die ersten 14 Tage postoperativ spiegelt die in den einzelnen Gruppen jeweils vorliegende Pathologie wieder. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten einen guten Initialen Abfall und erreichten schließlich einen Wert um 2 mg/dl. Das Vorliegen eines großen Hämatoms hatte keine Auswirkung auf das Serum-Kreatinin; hier verlief die Kurve beinahe deckungsgleich. Die ATN-Gruppe zeigte postoperativ initial einen Anstieg des Kreatinins; erst nach etwa 6 Tagen begannen die Werte zu fallen. Dies ist dadurch zu erklären, dass bei der Entstehung der ATN vor allem perioperative Faktoren wie Ischämie und Reperfusion eine Rolle spielen und daher klinisch oft eine verzögerte Transplantatfunktion vorliegt [54]. Gruppe B1 hatte initial den deutlichsten Abfall des Kreatinins, erst um Tag 5 begannen die Werte wieder zu steigen. Auch Gruppe B2 konnte das Kreatinin anfangs leicht reduzieren; hier wurden ab dem dritten postoperativen Tag steigende Werte gemessen. Die akute Rejektion kann wenige Tage nach NTX einsetzen [23]; der Wiederanstieg des Kreatinins in den Rejektionsgruppen kennzeichnet den Beginn des Rejektionsgeschehens.

Eine geringe Volumenzunahme des Transplantats war bei allen Gruppen vorhanden, signifikante Unterschiede wurden hier nicht beobachtet. Eine Größenzunahme der Transplantatniere ist kein spezifisches Zeichen und muss im klinischen Kontext gesehen werden [63]. Seit Einführung von Cyclosporin A werden Schwellungen des Transplantats bei Rejektion zudem seltener gesehen [23].

Die Bestimmung des RI lieferte in dieser Studie uneinheitliche, schwer zu interpretierende Ergebnisse. Bereits am zweiten postoperativen Tag hatte Gruppe B2 signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe; die ROC-Analyse konnte dies allerdings nicht bestätigen. Es ist unwahrscheinlich, dass ein Rejektionsgeschehen zu diesem frühen Zeitpunkt für die hohen Werte verantwortlich ist. Wahrscheinlicher erscheint, dass hier noch vor Einsetzen der Rejektion eine verzögerte Transplantatfunktion (delayed graft function, DGF), möglicherweise auf dem Boden einer ATN, vorlag. Ein Zusammenhang zwischen DGF und einer späteren akuten Rejektion ist bekannt [28], das Zusammentreffen beider Faktoren ist zudem mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert [29].

An Tag 7 war der RI sowohl in Gruppe ATN, als auch in Gruppe B2 signifikant erhöht und erlaubte hier keine Unterscheidung zwischen diesen beiden Kollektiven. Hollenbeck

et al. fanden 1994 in einer prospektiven Studie eine Spezifität von nur 30% für den absoluten Wert als Marker für die Detektion einer Rejektion [32]. Er empfahl bei Dysfunktion der Transplantatniere die wiederholte Messung und fand für die relative Zunahme des RI eine höhere diagnostische Spezifität.

In der hier vorgestellten Studie gab es jedoch in keiner der Patientengruppen eine signifikante Zunahme des RI vom zweiten zum siebten postoperativen Tag. Allerdings kann bei bereits postoperativ erhöhten Werten (wie in der Gruppe B2) der RI im Verlauf kaum noch signifikant ansteigen, was die Interpretation besonders schwierig macht.

Sicherlich könnten eine höhere Patientenzahl und eine genauere Korrelation zwischen den Messungen und der eigentlichen Rejektion in zukünftigen Studien hier zu einem besseren Verständnis beitragen.

Die konventionelle Sonographie inklusive der RI-Bestimmung konnte in der hier präsentierten Studie keine verlässlichen Daten zur Diagnostik einer akuten Transplantat-Dysfunktion liefern. Auch intraindividuelle Verlaufsbeurteilungen boten keine ausreichende Sicherheit.

Der Einsatz von USKM führte zu einer deutlichen Verbesserung der morphologischen Darstellung der Transplantatniere. Die kontrastmittelgestützte Sonographie ermöglichte in dieser Studie die Beurteilung der Perfusion der gesamten Organe inklusive tiefliegender Nierenpole, während konventioneller Ultraschall in fünf von 45 Fällen einen Pol nicht darstellen konnte. Bei zwei Patienten mit akuter Rejektion konnte ein Perfusionsausfall nur mit Hilfe des Ultraschall-Kontrastmittels entdeckt werden. Bei fünf der sieben Patienten mit einem großen Hämatom verbesserte die Administration des KM die Darstellung und Vermessung des Hämatoms.

Die Patienten der Kontrollgruppe N1 zeigten einheitliche KM-Anflutungskurven mit einem frühen und steilen Anstieg gefolgt von Auswasch- und Plateau-Phase. Die maximale Signalintensität im Nierenkortex wurde früh erreicht. Die Unterschiede zwischen Anstieg an der A. interlobaris und dem Anstieg am Nierenkortex (beschrieben durch den PQ) war gering. Damit war die Steilheit des Kurvenverlaufs an den beiden Stromgebieten vergleichbar. Das spricht für eine gute Durchblutung des kapillaren Stromgebiets im Nierenkortex, was bei einer sonst unauffälligen Transplantatniere zu erwarten ist.

Es war überraschend, dass die Patienten mit einem großen perirenenalen Hämatom (> 1/3 des Transplantatvolumens) einen signifikant höheren PQ hatten als die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der durch das Hämatom verursachte Druck die Mikrozirkulation im Nierenkortex beeinträchtigt. Die so gestörte Perfusion schien sich allerdings nicht auf den klinischen Verlauf der Patienten auszuwirken, da alle Patienten der Hämatom-Gruppe von Anfang an eine zufrieden stellende Transplantatfunktion aufwiesen. Eventuelle Folgen der durch das Hämatom beeinträchtigten Perfusion müssen in zukünftigen Studien evaluiert werden. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass die Auswirkungen von großen Hämatomen auf die Zeit-Intensitäts-Kurve des Nierenkortex vom Untersucher bedacht werden müssen.

Die Patienten mit ATN hatten einen sehr uneinheitlichen Kurvenverlauf. Der PQ war zwar ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant. Auffallend ist, dass diese Gruppe die längste Zeitverzögerung beim Erreichen der maximalen Intensität zwischen A. interlobaris und Nierenkortex (Δt_{peak}) hatte. ATN ist üblicherweise mit einem Gewebsödem assoziiert. Es ist möglich, dass in einem solchen Fall die Blutgefäße durch das Ödem sekundär beeinträchtigt werden, was die Veränderungen im Kontrastmittel-Ultraschall hervorrufen könnte. Auch hier gilt, dass die geringe Patientenzahl nur Vermutungen über die Pathophysiologie zulässt.

Interessanterweise war die Transplantatrejektion ohne Gefäßbeteiligung nicht mit spezifischen Veränderungen in der Kontrastmitteldynamik assoziiert. Dies ist nicht überraschend, da sich hierbei die Abstoßungsreaktion definitionsgemäß im tubulointerstitiellen Bereich abspielt. Es ist also nicht zu erwarten, dass sich die Rejektion mit einer diagnostischen Methode erfassen lässt, die auf der Beurteilung der Dynamik von intravasalem Kontrastmittel beruht. Am ehesten könnte man noch sekundäre Auswirkungen eines eventuellen Gewebsödems auf die Mikrozirkulation erwarten.

Wie bereits erwähnt, waren die Veränderungen der Kontrastmitteldynamik am deutlichsten bei den Patienten mit schwerer, vaskulärer Rejektion (Gruppe B2) ausgeprägt. In dieser Gruppe war der PQ etwa doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Vaskuläre Rejektion geht mit einem Kapillarverlust und einem Anstieg des peripheren Widerstand einher [35], was eine wahrscheinliche Erklärung für den hohen PQ ist.

Die ROC-Analyse des PQ als diagnostischer Test für das Vorliegen einer vaskulären Rejektion zeigte mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 95% viel versprechende Ergebnisse. Es wurde hier ein Cut-Off-Wert von 1,72 verwendet; um letztendlich Werte für einen pathologischen PQ klar zu definieren, sind allerdings weitere Studien mit größeren Patientengruppen nötig. Der PQ erwies sich auch als ein Parameter mit guter Reproduzierbarkeit. Sowohl das Transplantatvolumen als auch die RI-Messung schnitten hier deutlich schlechter ab.

Aufgrund der hier dargestellten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass Kontrastmittel-Ultraschall eine zuverlässige und einfache zusätzliche Methode zur Beurteilung der Perfusion von Nierentransplantaten ist und sich in Zukunft auch im klinischen Alltag etablieren könnte. Die frühe postoperative Visualisierung der Morphologie und Perfusion von Transplantatnieren konnte eindeutig verbessert werden. Veränderungen von An- und Abflutungsverhalten des USKM erlaubten eine bessere Einsicht in die Durchblutungsverhältnisse des Transplantats und konnten die Konsequenzen einer schweren, vaskulären Rejektion widerspiegeln. Auch ein perirenales Hämatom ist mit charakteristischen Veränderungen assoziiert und muss bei der Einschätzung der Kontrastmitteldynamik berücksichtigt werden.

Der Quotient aus den Anstiegswerten der Zeit-Intensitäts-Kurven der A. interlobaris und des subkapsulären Nierenkortex (Perfusionsquotient, PQ) konnte in dieser Studie als Marker für eine gestörte Mikrozirkulation definiert werden. Er ist ein leicht zu bestimmender Parameter, der für eine standardisierte, frühe Erkennung insbesondere der schweren, vaskulären Rejektion genutzt werden kann.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Evaluation der Kontrastmitteldynamik im Nierentransplantat den bisherigen konventionellen Methoden wie standardisierter Volumenmessung und RI-Bestimmung überlegen sein könnte. Die KM-Sonographie konnte im Gegensatz zum konventionellen Ultraschall sämtliche Transplantate vollständig abbilden. Der PQ korrelierte besser als der RI und das Transplantatvolumen mit spezifischen Erkrankungen und zeichnete sich durch eine bessere Reproduzierbarkeit aus.

Um den PQ besser mit dem RI vergleichen zu können, könnte man eine Zunahme des RI auch in den Tagen vor Transplantatbiopsie bestimmen und nicht wie in der hier vorgestellten Studie über die erste Woche postoperativ. Dann würde allerdings ein Vergleich mit dem Normalkollektiv schwer fallen, da hier ja nicht in allen Fällen eine Biopsie durchgeführt wurde.

Die Histologie bleibt auch weiterhin der Goldstandard der Rejektionsdiagnostik nach Nierentransplantation. Eventuell kann aber zukünftig bei manchen Patienten auf eine Re-Biopsie verzichtet werden, wenn sich die Kontrastmitteldynamik nach einer Therapie der vordiagnostizierten Rejektion normalisiert.

SonoVue ist ein gut verträgliches USKM, schwere Nebenwirkungen werden nur selten beobachtet [71]. Allerdings besteht die Möglichkeit einer Hypersensibilität und das Auftreten von schwerem Blutdruckabfall, Bradykardie und Herzstillstand ist berichtet worden [99]. Dies macht eine Überwachung des Patienten nach Administration von SonoVue absolut notwendig. Bedenkt man die Wichtigkeit guter Diagnostik der frühen Transplantat-Dysfunktion und die Nützlichkeit der neuen Methode, werden die durch den Einsatz von USKM entstehenden zusätzlichen Kosten von ca. 30 € pro Untersuchung gerechtfertigt.

Um die Methode weiter zu evaluieren, müssen Studien mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden. Insbesondere für einen verlässlichen Cut-Off-Wert und eine genauere Bestimmung von Sensibilität und Spezifität des PQ als Marker für eine vaskuläre Rejektion sind höhere Fallzahlen nötig. Weiterhin wäre es interessant, das Potential der Methode zur Diagnostik anderer Erkrankungen der Transplantatniere wie z.B. der chronischen Rejektion zu erforschen. Auch eine Evaluation der immunsuppressiven Therapie mit kontrastmittelgestütztem Ultraschall ist denkbar.

Schließlich könnte der PQ ähnlichen extrarenalen Einflüssen unterliegen wie der RI; dies herauszufinden muss ebenso Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.