

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**"Farbkodierte Dopplersonographie versus Ultraschall-Kontrastmittel:
Erfassung häufiger Komplikationen in der frühen postoperativen
Phase nach Nierentransplantation"**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Jan Christian Dieckhöfer

aus Dortmund

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. T. Fischer
2. Prof. Dr. med. H. Heynemann
3. Prof. Dr. med. S. Mutze

Datum der Promotion: 21. November 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Epidemiologie der Nierentransplantation	4
1.2. Bildgebung nach Nierentransplantation	6
1.3. Komplikationen der Nierentransplantation	7
1.3.1. Nephrologische Komplikationen.....	7
1.3.2. Chirurgische Komplikationen.....	10
1.4. Histopathologie der akuten Transplantatabstoßung	11
1.5. Konventionelle Dopplersonographie	12
1.5.1. Grundlagen und klinische Anwendung zur Rejektionsdiagnostik....	12
1.5.2. Limitationen.....	15
1.6. Kontrastmittelgestützte Sonographie	16
1.6.1. Grundlagen des Ultraschall-Kontrastmittels (USKM).....	16
1.6.2. Anwendung von USKM.....	19
2. Aufgabenstellung	21
3. Material und Methode	22
3.1. Patienten	22
3.1.1. Patientenkollektiv.....	22
3.1.2. Biopsie und Einteilung in Patientengruppen.....	23
3.2. Klinische Parameter	24

3.3. Konventionelle Sonographie	25
3.3.1. Untersuchungsbedingungen.....	25
3.3.2. Ultraschall-System.....	25
3.3.3. Parameter.....	25
3.3.3.1. Resistance-Index.....	25
3.3.3.2. Transplantatvolumen.....	26
3.3.3.3. Power-Doppler.....	26
3.4. Kontrastmittelgestützte Sonographie	27
3.4.1. Untersuchungsablauf und Gerätetechnik.....	27
3.4.2. Ultraschall-Kontrastmittel.....	27
3.4.3. Definition von "Regions of Interest".....	28
3.4.4. Zeit-Intensitäts-Kurven.....	29
3.4.5. Parameter und Berechnungsgrundlagen.....	29
3.5. Reproduzierbarkeit	31
3.6. Statistik und Auswertung	31
4. Ergebnisse	32
4.1. Patienten.....	32
4.2. Klinische Parameter.....	33
4.3. Konventionelle Sonographie.....	35
4.4. Kontrastmittelgestützte Sonographie.....	37
4.5. Reproduzierbarkeit.....	43
5. Diskussion	44

6. Zusammenfassung.....	50
7. Abkürzungsverzeichnis.....	52
8. Literaturverzeichnis.....	54
9. Tabellarischer Lebenslauf.....	62
10. Eidesstattliche Erklärung.....	64
11. Danksagung.....	65

6. Zusammenfassung

Konventionelle Ultraschallparameter wie der Resistance Index (RI) und das Transplantatvolumen sind für die Ultraschalldiagnostik der Transplantatniere in der frühen postoperativen Phase nur bedingt aussagefähig. Sie verfügen über eine geringe diagnostische Spezifität und haben Limitationen bei schwierigen Untersuchungsbedingungen wie tiefer Transplantatlage oder Adipositas.

In dieser prospektiven Studie wurde erstmals die Dynamik von Ultraschall-Kontrastmittel (USKM) an der postoperativen Transplantatniere untersucht und mit den konventionellen Parametern verglichen.

48 konsekutive Nierentransplantat-Empfänger wurden vier bis zehn Tage postoperativ oder bei Verdacht auf akute Rejektion kontrastmittelgestützt untersucht. Die Anflutung des USKM wurde an der Nierenarterie, einer A. interlobaris, dem Nierenkortex und der Nierenvene gemessen und als Zeit-Intensitäts-Kurve (TIC) dargestellt und evaluiert. Als Parameter wurden die zeitliche Differenz der maximalen Intensität zwischen A. interlobaris und Nierenkortex (Δt_{peak}), und das Verhältnis des TIC-Anstiegs dieser Gefäßterritorien (Perfusionsquotient PQ) bestimmt. Die konventionelle Sonographie fand in den ersten zwei Wochen nahezu täglich im Rahmen der klinischen Routine statt. Drei Patienten wurden aufgrund eines segmentalen Perfusionsausfalls des Nierentransplantats ausgeschlossen.

19 der verbleibenden Patienten hatten einen unauffälligen klinischen Verlauf (Kontrollgruppe); ihr PQ war $1,2 \pm 0,4$. Sieben Patienten wiesen bei guter Transplantatfunktion ein großes, perirenales Hämatom auf; diese hatten einen signifikant erhöhten PQ und eine verlängerte Δt_{peak} .

Aufgrund histologischer und klinischer Kriterien wurden die restlichen Patienten in die Gruppen akute Tubulusnekrose (ATN, n=7), nicht-vaskuläre (n=7) und vaskuläre (n=5) Rejektion eingeteilt. Die RI-Bestimmung konnte zwischen diesen drei Gruppen nicht sicher unterscheiden.

Die Patienten mit ATN (PQ= $1,6 \pm 0,7$) und Rejektion ohne Gefäßbeteiligung (PQ= $1,1 \pm 0,6$) unterschieden sich bei der kontrastmittelgestützten Sonographie nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die Patienten mit vaskulärer Rejektion hatten

dagegen einen deutlich erhöhten PQ (2.2 ± 0.8 , $p < 0.05$). Bei allen drei Gruppen war Δt_{peak} im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert, allerdings nur bei der ATN signifikant. Für den PQ als Marker für eine Rejektion mit Gefäßbeteiligung wurden bei einem Cut-Off-Wert von 1,72 eine Spezifität von 95% und eine Sensitivität von 80% gefunden. Bei zwei Patienten wurde erst nach Applikation von USKM ein Perfusionsausfall entdeckt; bei fünf von sieben Hämatom-Patienten wurde die Abgrenzung des Hämatoms durch das USKM deutlich verbessert.

Die kontrastmittelgestützte Sonographie liefert dem Untersucher wertvolle Informationen bei der Beurteilung von Transplantatnieren in der frühen postoperativen Phase. Perirenale Hämatome, ATN und vaskuläre Rejektion sind mit charakteristischen Veränderungen der Kontrastmitteldynamik assoziiert. Der PQ eignet sich als leicht zu bestimmender Wert für die Differenzierung der Funktionsstörungen der Transplantatniere und könnte dem RI hier überlegen sein. Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen sind erforderlich, um diese neue, sehr viel versprechende Methode weiter zu evaluieren.

7. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	“acute respiratory distress syndrome“
ATN	akute Tubulusnekrose
AUC	“area under the curve“, Fläche unter der Kurve
AV-Zeit	arteriovenöse Zeitdifferenz
CHI	“Contrast Harmonic Imaging“
COPD	“chronic obstructive pulmonary disease“
CT	Computertomographie
Δt_{peak}	zeitliche Differenz der max. KM-Konz. an Kortex und A. interlobaris
DGF	“delayed graft function“, verzögerte Transplantatfunktion
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FNP	Feinnadelpunktion
IU	“intensity unit“, Intensitätseinheit
KHK	koronare Herzkrankheit
KIZ	Kaltischämiezeit
KM	Kontrastmittel
MI	mechanischer Index
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
NTX	Nierentransplantation
NVT	Nierenvenenthrombose
PD	Power-Doppler
PI	Pulsatilitäts-Index
PQ	Perfusionsquotient
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RI	Resistance-Index
ROC	“receiver operating characteristics“
ROI	“Region of Interest“
SAE	stimulierte akustische Emission
SF ₆	Schwefelhexafluorid

TIC	“time-intensity-curve”, Zeit-Intensitätskurve
TNAST	Transplantatnierenarterienstenose
US	Ultraschall
USKM	Ultraschall-Kontrastmittel
V_{\max}	maximale Flussgeschwindigkeit
V_{mean}	mittlere Flussgeschwindigkeit
V_{\min}	minimale Flussgeschwindigkeit

9. Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jan Christian Dieckhöfer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *"Farbkodierte Dopplersonographie versus Ultraschall-Kontrastmittel: Erfassung häufiger Komplikationen in der frühen postoperativen Phase nach Nierentransplantation"* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

11. Danksagung

Herrn PD Dr. Thomas Fischer möchte ich für seine intensive, ausdauernde und vor allem unglaublich freundliche Unterstützung bei allen methodischen und inhaltlichen Fragen sehr herzlich danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Stanislao Morgera, Herrn Dr. Clemens Budde und Herrn Dr. Torsten Slowinski für ihre Hilfe bei nephrologischen bzw. statistischen Fragen.

Allen Patienten, die an der Studie beteiligt waren, danke ich herzlich für ihren Einsatz und ihre Geduld.

Meiner Schwester Anne danke ich für die Durchsicht und die kritischen Verbesserungsvorschläge.

Sehr herzlich danke ich auch meiner lieben Frau Birte für die unermüdliche moralische Unterstützung.