

Aus dem Charité Centrum 6 für Diagnostische und interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin
Institut für Radiologie
unter Leitung von Prof. Dr. B. Hamm

Habilitationsschrift

Funktionelle Bildgebung der Transplantatniere: Einführung der kontrastmittelverstärkten Sonographie in die Beurteilung nephrologischer und chirurgischer Komplikationen der frühen postoperativen Phase

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Diagnostische Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Thomas Fischer

geboren am 17.08.1972 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. M. Paul

eingereicht am: 21.09.2006

Lehrbefähigung: 15.10.2007

1. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Frauscher
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Heynemann

Funktionelle Bildgebung der Transplantatniere		Seite
1.	Einleitung	5
1.1	Bildgebung nach Nierentransplantation	7
1.2	Ursachen und Komplikationen nach Nierentransplantation	8
1.2.1	Nephrologische Komplikationen in Früh- und Spätphase	9
1.2.2	Chirurgische Komplikationen	10
1.2.3	Limitationen der konventionellen Sonographie	12
2.	Fragestellungen	14
3.	Technische Grundlagen	17
3.1	Konventionelle B-Bild- und Farbdopplersonographie	17
3.2	Tissue Harmonic Imaging	35
3.3	Workflow-Limitationen	46
4.	USKM-Sonographie	53
4.1	Grundlagen der Kontrastmittelanwendung an Transplantatnieren	53
4.2	Potentielle Anwendungen	56
4.3	Spezielle Untersuchungstechniken	57
5.	Ultraschallkontrastmittel in der Praxis	81
5.1	Detektion nephrologischer Komplikationen der Früh- und Spätphase nach Transplantation mittels Ultraschallkontrastmittel	81
5.2	Detektion chirurgischer Komplikationen mittels Ultraschallkontrastmittel	86
5.3	Parametrische Bildgebung in der Transplantatdiagnostik	94

	Seite
6. Zusammenfassende Diskussion	124
7. Fazit für die Praxis	131
8. Zusammenfassung	132
9. Verzeichnis der eingebundenen Publikationen	135
10. Allgemeines Literaturverzeichnis	137
11. Danksagung	149
12. Eidesstattliche Erklärung	150

Abkürzungen

ATN	akute Tubulusnekrose
ATPI	Arrival Time Parametric Imaging [®]
AV	Arteriovenöse Fistel
CT	Computertomographie
DGF	„delayed graft function“ - verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
MFI	Micro Flow Imaging [®]
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NTX	Nierentransplantation
PD	Power-Doppler
PI	Pulsatilitätsindex
PQ	Perfusionsquotient
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RI	Resistance Index
ROI	Region of Interest
SAE	stimulierte akustische Emission
THI	Tissue Harmonic Imaging
TIC	„Time Intensity Curve“ - Signalintensitätszeitkurve
TNAST	Transplantatnieren-Arterienstenose
US	Ultraschall
USKM	Ultraschallkontrastmittel

7. Fazit für die Praxis

Die USKM-gestützte Sonographie ist als eine viel versprechende, standardisiert durchzuführende Methode zu betrachten, die den bislang üblichen Verfahren wie der konventionellen B-Mode Sonographie (Volumenmessung, Hämatomnachweis) und Farb-Doppler-Untersuchung (Rejektionsdiagnostik, Perfusionsdefekt, Vaskularisation) bei der Transplantatnierenbeurteilung überlegen ist. Charakteristische Boluskinetiken bei vaskulärer Rejektion oder akuter Tubulusnekrose führten in den vorgestellten Studien zur effizienten und zeitnahen Beurteilung der Transplantatniere mit der Konsequenz der sofortigen Nierenbiopsie. Zusätzlich ergab sich die Möglichkeit der Verlaufskontrolle der Rejektionsbehandlung. Auch chirurgische Komplikationen wie Perfusionsdefekt und postoperatives Hämatom sowie Fragen der Langzeitnachsorge (Rejektion, Tumor) konnten mittels USKM-Einsatz beurteilt werden. Insgesamt ist diese Methode somit potentiell in die klinische Routine zu integrieren.

8. Zusammenfassung

Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit war insbesondere die Einführung der kontrastmittelgestützten Bildgebung zur Detektion von Komplikationen in der frühen postoperativen Phase nach Nierentransplantation im Vergleich zur konventionellen Farbduplexsonographie. Neben chirurgischen Komplikationen wie Hämatom oder Perfusionsdefekt, wurden nephrologische Komplikationen, wie beispielsweise das Auftreten einer akuten Rejektion, beurteilt.

Basistechnik der Kontrastmittel-spezifischen Bildgebung war das Tissue Harmonic Imaging und dessen Weiterentwicklungen, welche zur Bilderzeugung nicht lineare Schwingungsanteile des Gewebes bzw. die in Schwingung versetzten Gasbläschen des Ultraschallkontrastmittels nutzten. Dieses Phänomen der frequenzselektiven Unterdrückung des Normalgewebes führte in unseren Arbeiten zu einer Steigerung der Bildqualität. Hervorzuheben war die verbesserte laterale Auflösung und die Minimierung des Bildrauschens im Ultraschallbild. Pathologische Ultraschallbefunde wurden durch die Kombination der harmonischen- mit der photopischen Bildgebung, welche als farbige Einfärbung und Kontrastoptimierung des Grauwertbildes in unserer Studie eingesetzt wurde, sicher diagnostiziert (AUC-Analyse 0,994, $p < 0,05$).

Durch den Einsatz der Ultraschall-Kontrastmittel wurde die Aufdeckung chirurgischer Komplikationen in der frühen postoperativen Phase in einem ersten Schritt optimiert. Die Detektion eines perirenalnalen Hämatomes konnte deutlich verbessert werden, wobei 53% mehr Hämatome im Vergleich zum B-Bild detektiert wurden.

Als Ausdruck der Perfusionswirksamkeit dieser Hämatome kam es zu einer deutlich verzögerten time to peak zwischen Interlobararterie und Nierencortex (Hämatom Δt_{peak} $1,4 \pm 1,3$ s versus Normalkollektiv $-0,4 \pm 1,5$ s, $p < 0,05$), so dass ein Hämatom in der Differentialdiagnose der akuten Rejektion berücksichtigt werden muss. Als weitere chirurgische Komplikation war der Polararterienverschluss mit konsekutivem Perfusionsdefekt zu diagnostizieren, dies gelang mittels Kontrastmittelsonographie sicher. Insgesamt waren etwa 2/3 der Perfusionsdefekte nur in der USKM-Sonographie im vollen Ausmaß erfassbar.

In der Langzeitnachsorge von Transplantatnierenempfängern ist die Differentialdiagnose von Raumforderungen wichtig. Im untersuchten Kollektiv zeigten eingeblutete Nierenzysten keine Vaskularisation. Nierenzellkarzinome waren in der frühen arteriellen Phase hypervaskularisiert und in der Parenchymphase durch ein wash out gekennzeichnet. Bei frühzeitiger Diagnose bietet sich aus unserer Sicht die Indikation zur organerhaltenden Tumorenukleation.

Zur Erfassung nephrologischer Komplikationen führten wir quantitative Analysen des zeitlichen Verlaufes durch Signalintensitätskurven nach bolusförmiger Applikation des Kontrastmittels durch. Als Charakteristikum dieser Boluskinetik bei guter Transplantatfunktion waren ein rascher Signalanstieg bis zum Erreichen eines Peak-Maximums sowie ein flacher Kurvenverlauf in der Abflutphase festzustellen.

Um einen individuellen Vergleich innerhalb des Transplantates unabhängig von der Herz-Kreislaufsituation des Patienten zur erreichen, wurden die Verhältnisse der Anstiege der Anflutungskurven der Interlobararterie und des Nierencortex definiert. Der so berechnete Wert wurde als Perfusionsquotient (PQ) bezeichnet.

Patienten mit vaskulärer Rejektion zeigten einen signifikanten Anstieg des PQ im Vergleich zum Normalbefund (PQ 2,2 versus 1,2, $p < 0,05$), was eine sichere Diskriminierung der vaskulären Rejektion vom Normalkollektiv ermöglichte (AUC-Analyse 0,884, $p < 0,05$). Der PQ war zusätzlich in Verlaufskontrollen und im Intraobserver-Vergleich valide einsetzbar. Patienten mit einer akuten Tubulusnekrose zeigten ebenfalls charakteristische Kurvenverläufe, eine moderate Erhöhung des PQ war mit einer verlängerten Zeitdifferenz des Signalintensitätsanstieges im Nierencortex kombiniert ($\Delta t_{\text{peak}} 1,9 \pm 5,7$ s versus $-0,4 \pm 1,5$ s, $p < 0,05$). Zeigten sich Veränderungen des PQ oder eine verlängerte Zeitdifferenz sollte somit die histologische Sicherung durch Stanzbiopsie angestrebt werden. Die interstitielle Rejektion konnte hingegen nicht mittels USKM abgebildet werden, was auf die fehlende Gefäßbeteiligung zurückzuführen war (PQ = $1,1 \pm 0,6$, $\Delta t_{\text{peak}} 0,1 \pm 2,1$ s versus $-0,4 \pm 1,5$ s, $p > 0,05$).

Durch den Einsatz der neuen Methodik des Arrival Time Parametric Imaging gelang die farbige Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Anflutung des USKM von der Hauptnierenarterie bis in den Nierencortex in einem Bild. Diese zeitaufgelöste Darstellung der Signalintensität war der konventionellen Farbduplexsonographie überlegen. Nur in Fällen mit verändertem Anflutverhalten im Parametric Imaging sollte die Berechnung des PQ erfolgen, was die zeitnahe und praktikable Anwendung der USKM-Sonographie ermöglicht.

Zusammenfassend ist die Beurteilung der Transplantatnierenfunktion mit komplexer Einschätzung nephrologischer und chirurgischer Komplikation auf der Grundlage der USKM-Sonographie valide durchführbar, die Methode hat somit Potential zur klinischen Routineeinführung.

11. Danksagung

...“Größres mag sich anderswo begeben, Als bei uns, in unserem Leben, Neues – hat die Sonne nie gesehn. Sehn wir doch das Große aller Zeiten, Auf den Brettern, die die Welt bedeuten, Sinnvoll, still an uns vorübergehen. Alles wiederholt sich nur im Leben, Ewig jung ist nur die Phantasie, Was sich nie und nirgends hat begeben, Das allein veraltet nie!“

(Friedrich Schiller)

Diese Habilitationsschrift konnte nur durch die liebevolle Unterstützung und den Verzicht auf den Vater und Mann entstehen, mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Frau und meinem Sohn. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. B. Hamm, Direktor des Institutes für Radiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin. Mit seiner progressiven Einstellung und seinem mir ausgesprochenen Vertrauen hat er die Grundlage für meine wissenschaftliche Arbeit gelegt und meinen beruflichen Werdegang entscheidend beeinflusst. Mein freundschaftlicher Dank gilt Herrn OA Dr. S. Filimonow, zu Recht darf ich ihn als meinen Lehrer auf dem Gebiet der Sonographie ansehen. Allen Kolleginnen und Kollegen des Institutes für Radiologie, meinen geschätzten Kooperationspartnern aus der Klinik für Urologie (Herrn OA Dr. M. Giessing, Herrn Dr. V. Ebeling), aus der Klinik für Nephrologie (Herrn OA Dr. S. Morgera, Herrn OA Dr. K. Budde und Herrn Dr. T. Slowinski) sowie aus der Klinik für Gynäkologie (Frau Dr. A. Thomas) der Charité, Universitätsmedizin Berlin gilt mein großer Dank und meine Anerkennung. Nur durch diesen engen Gedankenaustausch wurde letztlich diese Habilitation möglich.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift