

3. Technische Grundlagen

3.1 Konventionelle B-Bild- und Farbdopplersonographie

Eine der häufigsten Komplikationen in der frühen postoperativen Phase ist die perirenale Flüssigkeitsansammlung. Diese muss differentialdiagnostisch vom Hämatom, Serom und der Lymphozele abgegrenzt werden. Bei Behinderung des Harnabflusses oder der Verdachtsdiagnose postoperatives Urinom (31) kann im Einzelfall die MRT wegweisend sein (Abb. 2), ist der Ort der Leckage doch häufig genauer lokalisierbar. Die Darstellung und exakte Volumenbestimmung gelingen im B-Bild mühelos. In seltenen Fällen ist eine Differenzierung mittels Feinnadelpunktion (FNP) zur weiteren Abklärung anzustreben (32).

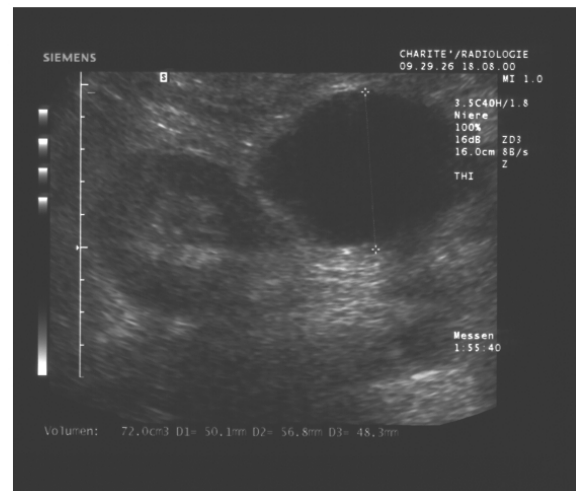
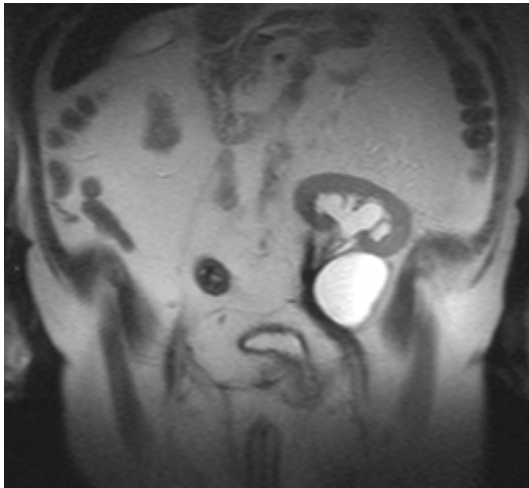


Abb. 2: Darstellung einer Lymphozele mit bogiger Verlagerung des Harnleiters in der MRT (T2-w TSE-Sequenz) und im Ultraschall

Besonderes Augenmerk unserer Arbeitsgruppe lag in diesem Zusammenhang auf der Erfassung von Flüssigkeitsansammlungen mittels Panoramabildgebung.

Hier gelang es eine exakte Schnittbilddarstellung des gesamten Transplantates in kraniokaudaler Orientierung mit der Beurteilung einer hilären oder im Bereich der Beckenachse lokalisierten Flüssigkeitsansammlung vorzunehmen. In einem Studienkollektiv mit 85 nierentransplantierten Patienten wurde mit dieser B-Bild Methode das Vorhandensein und zeitliche Auftreten einer Lymphozele nach immunsuppressiver Therapie mit dem neuen Therapeutikum Sirolimus im Vergleich zur Standardimmunsuppression untersucht (A).

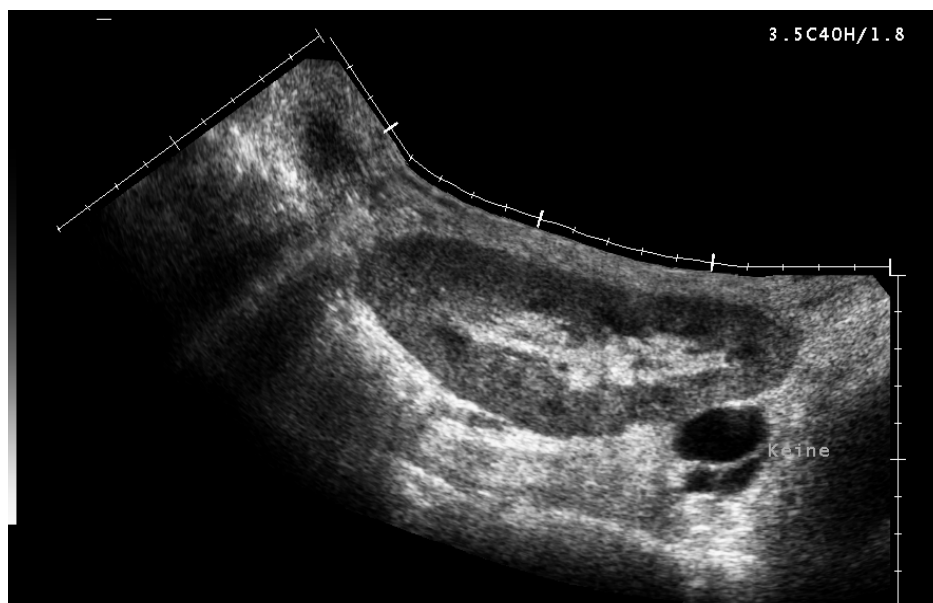


Abb.3: Panoramabild einer Transplantatnieren mit Darstellung einer kleinen Lymphozele im Bereich der A. und V. iliaca externa

Sirolimus führt über eine Blockierung der Regulatorkinase zur veränderten Signaltransduktion CD 28 positiver Zellen und des T-Zell Growth Factor Rezeptors. In der Folge verhindert das Medikament die Zellproliferation und gilt als effektive Substanz zu Verhinderung der akuten Rejektion (51, A). In der Literatur wurde allerdings über das gehäufte Auftreten von Lymphozelen und Wundheilungsstörungen unter Therapie mit Sirolimus berichtet (52, A).

Ziel der vorgestellten Studie war die Evaluation dieser Komplikationen, wobei insgesamt 13 Patienten mit Sirolimus und 72 Patienten nach Standardprotokoll (Cyclosporin, Methylprednisolon und FK 506) behandelt wurden. Alter, HLA-Mismatch und Anzahl der akuten Organabstoßungen waren zwischen den beiden Kollektiven vergleichbar. Auffallend war der hohe Anteil von Hepatitis B und C Erkrankungen in der Sirolimusgruppe. Lediglich eine Lymphozele wurde in der Kontrollgruppe (1/72) diagnostiziert, während in der Sirolimusgruppe 8 Lymphozelen (8/13) in der 4. bis 10. Woche nach NTX beschrieben wurden. Das Volumen der Lymphozelen lag zwischen 70 bis 800 ml. In 6 Fällen kam es zu einem Kreatininanstieg durch Kompromittierung des Harnleiters, ein Patient zeigte eine Infektion der Lymphozele. Alle Befunde wurden primär sonographisch sicher diagnostiziert und mittels CT korreliert, wobei in keinem Fall eine Erweiterung der Diagnose vorgenommen wurde (A). Angaben in der Literatur geben eine Häufigkeit der postoperativen Lymphozele nach NTX mit 0,6 bis 22 % an (53-55, A), in unserem Kollektiv war die Häufigkeit mit 61 % in der Sirolimusgruppe und nur 1 % in der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) verschieden. Die Therapie der Wahl besteht in der Lymphozelenfensterung (56, A), wobei hier auf Blutungskomplikationen zu achten ist. Der Patient mit der infizierten Lymphozele verstarb am septischen Schock, dies zeigt die Bedeutung der Erfassung und Verlaufskontrolle von Lymphozelen, wobei insbesondere unter Medikation mit Sirolimus an diese Komplikation zu denken ist und eine engmaschige Kontrolle im geeigneten zeitlichen Intervall innerhalb der ersten 10 Wochen nach NTX erfolgen sollte. Ob der hohe Anteil an Patienten mit chronischer Hepatitis in der Sirolimusgruppe eine Rolle spielt bleibt unklar.

Eine weitere häufige chirurgische Komplikationen unmittelbar postoperativ sind die akute Blutung und das organisierte Hämatom (31). Während die Darstellung und Volumenbestimmung der liquiden Flüssigkeitsansammlung im B-Bild ohne großen Aufwand gelingt, kann die Abgrenzung eines organisierten perirenal oder subkapsulären Hämatoms erschwert sein. Ursächlich ist das zeitabhängige isoechogene Verhalten des Hämatoms zum Nierenparenchym. Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe (E) zeigen, dass hinsichtlich der Detektion von perirenal oder subkapsulären Hämatomen die USKM-Sonographie der B-Mode Sonographie überlegen ist. Da sich Hämatome zum Nierenparenchym isoechogen verhalten können, diese jedoch im Gegensatz zum Nierenparenchym nicht perfundiert zur Darstellung kommen, hat sich mit der Signalverstärkung durch USKM ein Vorteil gegenüber der konventionellen Sonographie gezeigt (Abb. 4).

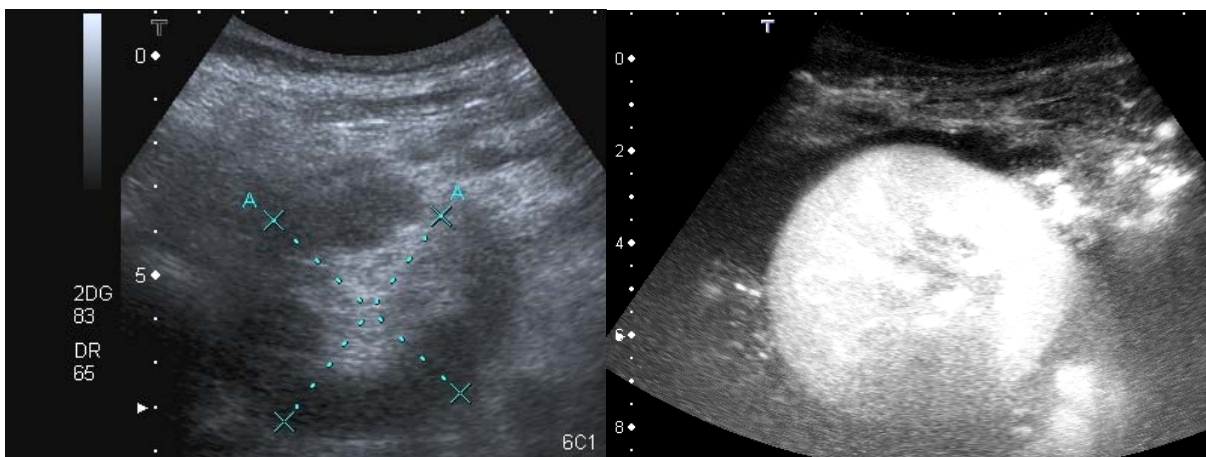


Abb.4: Demarkierung des Hämatomes erst nach USKM-Applikation

In einem kombinierten Untersuchungsgang wurden bei dieser Studie zunächst Perfusionsparameter bestimmt und nach homogener Kontrastierung des gesamten Transplantates das Organ und seine unmittelbare Umgebung untersucht.

Ähnlich der Beeinflussung des Resistance Index durch manuellen Schallkopfdruck, konnte gezeigt werden, dass auch ein perirenales Hämatom die subkapsuläre Perfusion kompromittieren kann (48). Die Methode kann somit auch zur Indikationsstellung der Hämatomausräumung vor chirurgischer Reintervention eingesetzt werden (E). In dieser Studie wurden 19 Hämatome sicher in der USKM-Sonographie erfasst, von denen zuvor lediglich 9 in der konventionellen B-Mode Sonographie darstellbar waren. Blutungskomplikationen zählen auch bei der in unserem Zentrum durchgeführten Lebendnierenspende zu den häufigen Komplikationen (57).

Die Bestimmung des Resistance-Index (RI) und des Pulsatilitäts-Index (PI) durch die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und der subkapsulären Durchblutung mittels Power Doppler (PD) sind integraler Bestandteil der Rejektionsdiagnostik (19-20). Die wichtigsten nephrologischen Komplikationen der Frühphase sind die ATN und die akute Rejektion. Beide Erkrankungen können mittels B-Bildsonographie nicht sicher differenziert werden (58-60). Die Volumenzunahme des Transplantates oder die Vergrößerung und zunehmende Echoarmut der Markkegel sind nicht spezifisch. Auch bei der Infektion können ähnliche morphologische Veränderungen in den Vordergrund treten. Der Einsatz der FKDS führte zu einer Verbesserung der nicht invasiven Diagnostik der Transplantatniere, wenngleich die Differenzierung der akuten Rejektion und der ATN wiederum kaum möglich erscheint (61-62). Die Differenzierung der akuten Rejektion und ATN auf der einen Seite von Veränderungen des Flussprofils bei Cyclosporintoxizität (63) andererseits ist nicht sicher durchführbar.

Die FKDS ist hingegen in der Beurteilung der Effektivität der Rejektionstherapie und in der Einschätzung der Prognose des Transplantatüberlebens bedeutsam (19). Nach initialer Beurteilung der Transplantatniere unmittelbar postoperativ mit der Fragestellung perfundiertes Organ oder Dokumentation chirurgischer Komplikationen, sollten duplexsonographische Parameter wie der RI und der PI am 2. postoperativen Tag bestimmt werden (Tab.2). Eine Beeinflussung der Messwerte durch Ödeme im Anastomosenbereich sind dann weitgehend ausgeschlossen (64).

Tab. 2: Allgemeingültige Berechnungsgrundlagen des RI und PI

Index	Berechnung	Normwerte
Resistance Index (RI)	$(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$	0,55-0,80
Pulsatilitätsindex (PI)	$(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$	1,12-1,26

Geeignete Messorte für die automatisierte Messung der Werte sind die Interlobararterie oder die A. arcuata im oberen, unteren und mittleren Drittel der Transplantatniere (15, 44). RI und PI, als Maß für den dem Messort nachgeschalteten peripheren Widerstand, steigen bei einer Rejektion nach initialer Funktionsaufnahme des Transplantates an. Neben Klinik und Paraklinik dienen RI und PI somit der Abgrenzung vom Normalbefund bei guter Organfunktion (65). Hauptgrund der Widerstandserhöhung ist in der Ausbildung eines interstitiellen Ödems, oder in der direkten Schädigung von Kapillaren bei der vaskulären Rejektion zu sehen ist.

Während die FKDS die Frequenzverschiebung analysiert und diese farbig kodiert, verrechnet der PD die Amplitude des Dopplersignales.

Dies führt gegenüber der FKDS zu einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis und ermöglicht beim PD die Arbeit mit hohen Verstärkungen und niedriger Pulswiederholungsfrequenz (PRF), was letztlich eine empfindliche Blutflussdetektion ermöglicht (66). Den Vorteil der fehlenden Winkelabhängigkeit der PD Untersuchung erkauft man sich allerdings mit der fehlenden Richtungs- und Geschwindigkeitsinformation dieser Methode im Vergleich zur FKDS.

Unsere Arbeiten konnten zeigen, dass mittels PD etwa 70-80 % der Fläche des Transplantates als vaskularisiert darstellbar sind, wobei hier wiederum mittels Einsatz eines USKM bessere Ergebnisse erzielt wurden, insgesamt 90-100 % der Fläche waren visualisierbar, auch wurde mittels PD lediglich einer der drei in der USKM-Sonographie nachweisbaren Perfusionsdefekte nach Polararterienverschluss diagnostiziert (E). Bei tiefer Lage der Niere in der Fossa iliaca oder bei adipösen Empfängern ist die PD-Sonographie somit limitiert (Abb. 5).

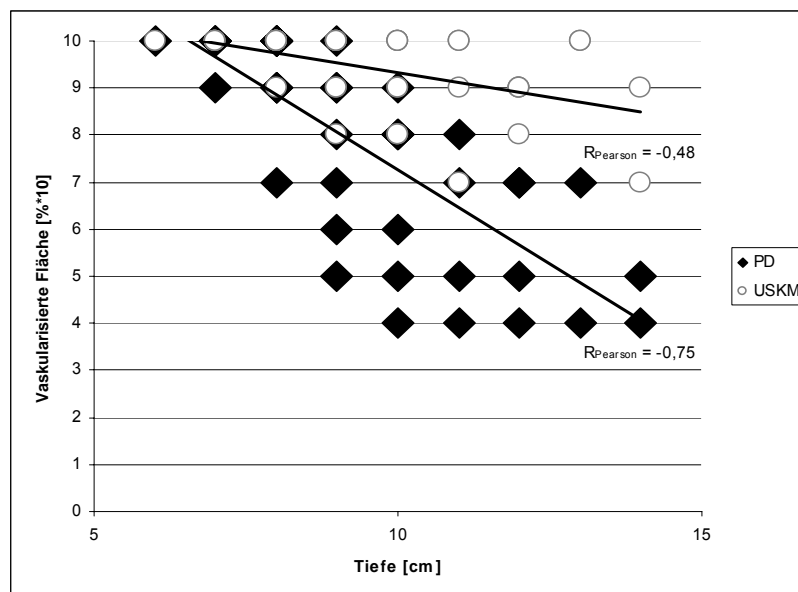


Abb. 5 Prozentualer Anteil der maximal darstellbaren vaskularisierten Fläche mittels PD und USKM in Abhängigkeit von der Organtiefe

Originalarbeiten des Kapitels 3.1

- [A] Giessing M, Fischer T, Deger S, Türk I, Schönberger B, Fritsche L, Neumayer HH, Loening SA, Budde K. Increased frequency of lymphoceles following kidney transplantation under treatment with Sirolimus: a single center experience. *Transplant Proc* 2002; 34:1815-6.
- [E] Fischer T, Ebeling V, Giessing M, Mühler M, Filimonow S, Dieckhöfer J, Lembcke A, Rudolph J, Morgera S, Budde K, Hamm B, Thomas A. A new method for standardized diagnosis following renal transplantation: Ultrasound with contrast enhancement. *Urologe A* 2006; 45:38-45

3.2 Tissue Harmonic Imaging

In der Ultraschalldiagnostik wurden in den letzten 10 Jahren verschiedene Verfahren zur Steigerung der Bildqualität durch Minimierung des Bildrauschens und eine verbesserte Lateralauflösung eingeführt. Die wohl bedeutendste technische Weiterentwicklung des fundamentalen B-Bildes ist hier in der so genannten harmonischen Bildgebung zu sehen. Zur Bilderzeugung wird nicht das fundamentale Echo genutzt, sondern durch Filterung der nicht lineare Schwingungsanteil des Gewebes (67). Frequenzselektiv werden also die so genannten harmonischen Oberwellen zur Bilderzeugung verwendet (68-71, **B**). Dieses Phänomen der frequenzselektiven Unterdrückung des Normalgewebes macht man sich darüber hinaus bei der kontrastmittelspezifischen Bildgebung zu nutze. Es werden lediglich Signale der harmonisch schwingenden Mikrobläschen des Ultraschallkontrastmittels dargestellt und das Signal des Normalgewebes unterdrückt.

Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt die Phaseninversion dar, welche auch als Pulsinversionstechnik bezeichnet wird. Es werden bei dieser Technik zwei um 180 Grad phasenversetzte Schallimpulse gesendet. Die sich spiegelbildlich zueinander verhaltenen linearen Echos löschen sich aus, so dass zur Bilderzeugung nur die sich nicht spiegelbildlich zueinander verhaltenen Oberwellen beitragen. Da sich die Anteile der stärksten ersten Oberschwingung zur Bilderzeugung nutzen lassen, spricht man vom „Second Harmonic Imaging“. Diese neue Technik bildet (67) die Grundlage sowohl des aktuell verwendeten Tissue Harmonic Imaging (THI) als auch der KM-spezifischen sonographischen Bildgebung (Abb. 6).

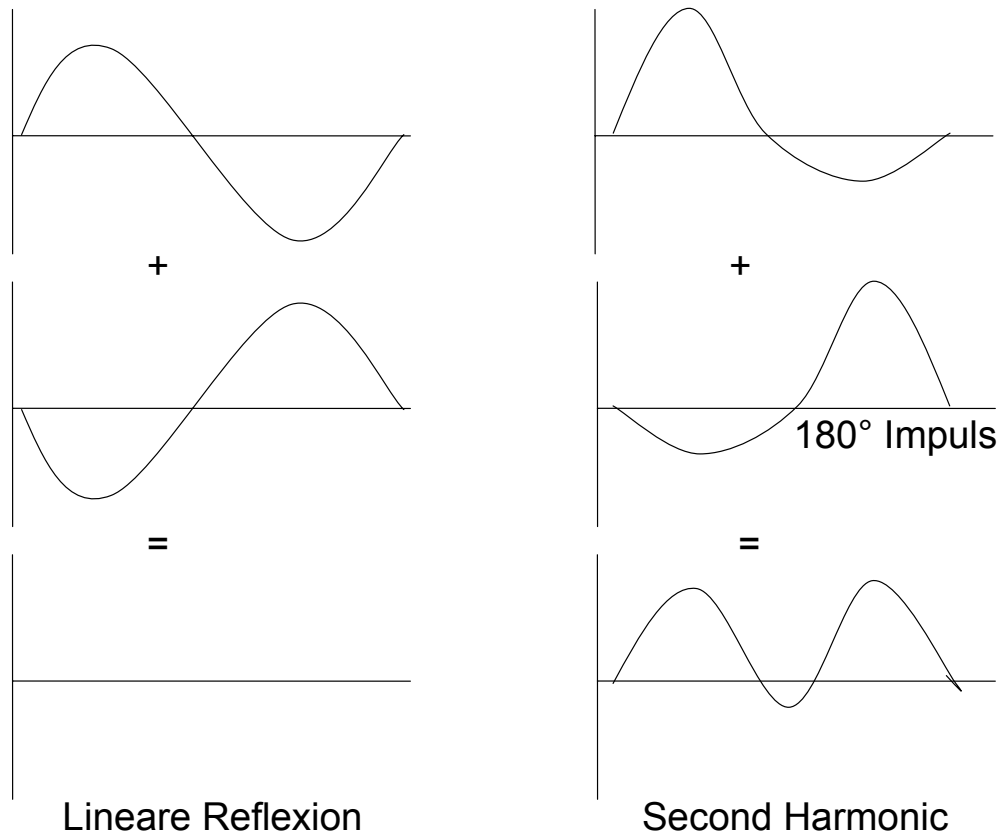


Abb. 6: Pulsinversionsprinzip – Grundlage für THI- und USKM-Bildgebung

Die Nutzung dieser nichtlinearen Gewebeeigenschaften ist nur dann möglich, wenn entsprechende Grundtechniken auf dem Ultraschallgerät implementiert sind. War man früher nur bei high end Geräten in der Lage mit diesen Techniken zu arbeiten, bieten mittlerweile fast alle Gerätehersteller auch bei Unterklassegeräten diese Technik an. Eine weitere Entwicklung auf diesem Gebiet war die Einführung der so genannten photopischen Bildgebung, welche heute die Grundlage für die bei der USKM-Sonographie genutzten Farbdarstellungen ist. Das Grundprinzip beruht auf der Stärke des menschlichen Auges nicht im dunklen Grauwertsehen (skotopisches Sehen), sondern im hellen Farbsehen (photopisches Sehen). Während beim skotopischen Sehen in abgedunkelten Ultraschallräumen lediglich 20-60 Graustufen differenziert werden können, kann das Auge bei Tageslicht bis 10000 Farbeindrücke geringster Sättigung differenzieren (72-73 B).

Ziel unserer Arbeiten war es zu prüfen, ob durch den Einsatz der harmonischen Bildgebung in Form des Tissue Harmonic Imaging (THI), durch die Verwendung der photopischen Bildgebung (Photopic Imaging, PI) oder durch Kombination der beiden Verfahren die Bildqualität sowie die Treffsicherheit in der Diagnostik oder beim Ausschluss einer fokalen Pathologie im Vergleich zu B-Bild Sonographie gesteigert werden kann.

Es wurden im Rahmen dieser Studie 208 Standbilder angefertigt (52 im nativen B-Bild, 52 mit THI, 52 mit PI und 52 mit THI plus PI), auf denen in 26 Fällen ein pathologischer Befund abgebildet war. Bei den übrigen 26 Fällen handelte es sich um Normalbefunde. Die 208 Standbilder wurden drei erfahrenen Radiologen, ausschließlich Fachärzte für Radiologie mit langjähriger Erfahrung im Ultraschall, unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der klinischen Daten und anderer bildgebender Verfahren anonymisiert vorgelegt. Sie mussten zunächst das Kriterium Bildqualität auf einer Ranking-Skala benoten sowie das Vorhandensein eines pathologischen Befundes mittels einer Skala von 1 - 5 (1 = definitiv pathologisch, 2 = wahrscheinlich pathologisch, 3 = indifferent, 4 = wahrscheinlich normal und 5 = definitiv normal) prüfen. Alle Patienten wurden innerhalb von 6 Wochen im Verlauf mittels Ultraschall kontrolliert wobei die Befundkonstanz entscheidend war, insgesamt 30 Befunde wurden mit der CT korreliert.

Als mittlerweile etablierte Methode führte das THI auch in unserer Studie zur Steigerung der Bildqualität (68-71, **B**). Durch die Verarbeitung des gesamten Frequenzspektrums wurde ein besserer Gewebekontrast in allen untersuchten parenchymatösen Organen beschrieben. Das THI ist als Standardprotokoll bei Untersuchungen des Abdomens und nach NTX heute in unserem Zentrum etabliert.

Bereits Anfang der 70'er und 80'er Jahre wurden Versuche unternommen durch Einfärbung des B-Bildes eine Steigerung der Bildqualität zu erzielen (74-75, **B**). Durch Aktivierung der farbempfindlichen Zapfensysteme des menschlichen Auges können tausende von Farbeindrücken verarbeitet werden. Vorteil der in unserer Studie untersuchten rechnerkontrollierten Technik des PI war neben der bloßen Einfärbung des Ultraschallbildes der automatisierte Helligkeits- und Kontrastausgleich des US-Bildes (77-79, **B**). Wir konnten zeigen, dass auch die photopische Bildgebung unter normierten Bedingungen die Bildqualität gegenüber der B-Bild-Sonographie verbessert. Der Methodenvergleich zwischen dem THI und dem PI zeigte eine bessere Bildqualität bei Einsatz des THI, die wiederum noch durch die Kombination der beiden Verfahren (THI plus PI) gesteigert werden konnte. Der nachgewiesene Effekt der Steigerung der Bildqualität durch die Kombination THI plus PI basiert unserer Meinung nach jedoch eher auf der Technik des THI, da die photopische Bildgebung im direkten Vergleich mit dem THI signifikant schlechter bewertet wurde (Tab. 3, Abb. 7). Positiv zeigte sich der Einsatz der photopischen Bildgebung bei Patienten mit Lebersteatose, hier konnte eine höhere Eindringtiefe im Vergleich zum THI eruiert werden. Die photopische Bildgebung war unter Real-time-Bedingungen sowie in der Bildnachverarbeitung einsetzbar und führte im Gegensatz zum THI (68-71, **B**), welches die Bildwiederholrate halbiert, nicht zur Verringerung der Bildwiederholrate. Wünschenswert wäre die sonographische Bildgebung unter Tageslichtbedingungen insbesondere auf einer Intensivstation mit wechselnden Lichtverhältnissen und unzureichender Zeit zur Dunkeladaptation, zur Zeit ist diese Methode jedoch an schwer transportierbare High-End-Geräte gebunden und noch nicht bei leichten transportablen Geräten verfügbar.

Die Bevorzugung des rotbraunen Farbtones (Tab. 3, Abb. 7) durch die Untersucher gegenüber anderen Bildeinfärbungen war auf das stärkere Gegenfarbenempfinden der rot-grün empfindlichen Systemneuronen zurückzuführen (72,75, B).

Tab. 3: Darstellung der Ergebnisse in Bezug auf die Parameter Bildqualität, Treffsicherheit und unterschiedliche Einfärbung der Bilder

Methode	Bildqualität [Skala 1-5]	ROC-Analyse [AUC]	Bildeinfärbung [Skala 1-4]
B-Bild	3,9*	0,925	
PI	2,8*	0,990	
THI	1,9*	0,990	
THI + PI	1,5*	0,994*	
rotbraun			1,6*
grau			1,9*
blau			3,1*
grün			3,6*

AUC = Area under Curve, * = p < 0,05

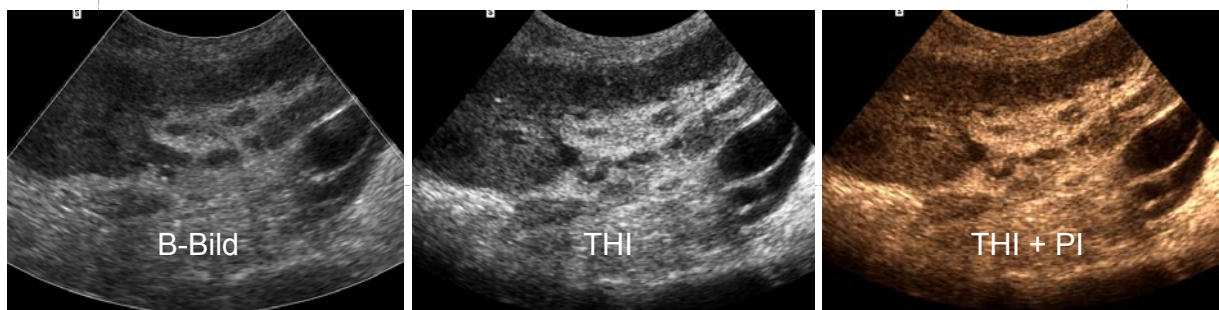


Abb. 7: Kontrastoptimierung am Beispiel einer Transplantatniere mit Lymphozele durch THI und PI gegenüber dem konventionellen B-Bild

Ein weiterer potentieller Vorteil der Methode ist die Möglichkeit der Kontrast- und Helligkeitssteigerung der USKM-spezifischen Bildgebung. Da hier bewusst der Gewebekontrast gering (im Bild dunkel) ist und mitunter pathologische Befunde nicht visualisierbar sind vor der USKM-Applikation.

Originalarbeit des Kapitels 3.2

- [B] Fischer T, Filimonow SI, Taupitz M, Petersein J, Beyersdorff D, Bollow M, Hamm B. Bildqualität und Detektion pathologischer Prozesse im Ultraschallbild: Vergleich von Photopischem Sehen, Tissue Harmonic Imaging und nativem B-Bild. Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2002; 174:1313-7.

3.3 Workflow-Limitationen

Erkrankungen der Frühphase nach NTX wie akute Abstoßungsreaktionen oder ATN können weder klinisch noch durch FKDS oder PD-Sonographie sicher differenziert werden. Unverändert gilt in der Diagnostik die Histologie in Form der Transplantatbiopsie als Goldstandard (10, 17, 80-82). Techniken wie Pulsinversion, photopische- oder Panorama-Bildgebung sind häufig an teure und stationäre high end Geräte gebunden. Dennoch spielt die Sonographie und insbesondere die FKDS eine zentrale Rolle in der postoperativen Funktionsbeurteilung der Transplantatniere. Neben der schnellen orientierenden Beantwortung wichtiger Fragestellungen, ist die Untersuchung auf der Intensivstation bedeutsam. Arbeiten unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass die Verwendung eines tragbaren Ultraschallgerätes erhebliche Zeit im Vergleich zum Einsatz großer fahrbarer US-Geräte einspart. Der zeitliche Vorteil basiert im Wesentlichen auf der Reduktion der Boot-Zeit und dem Transport der Geräte sowie der einfachen Positionierung des Ultraschallsystems am Krankenbett. Betrachtet man die formalen Untersuchungszeiten pro Patient unabhängig von den zu untersuchenden Körperregionen, so wurden durchschnittlich 16 min (Untersuchungszeit ohne Befundung) für das tragbare US-Gerät bestimmt und 26 min für die fahrbaren US-Systeme. Die in dieser Studie ermittelten Zeiten sind mit Daten von Reuß und Teichgräber zu vergleichen (77, 88, C), die eine reine Untersuchungszeit am Patienten für einen Oberbauchstatus von 6 bis 12 min angeben. In der Summation aller Teilschritte ergab sich eine Zeit von 24 bis 30 min bis zur Befunderstellung (77, 88, C).

Der in der vorliegenden Studie ermittelte Zeitgewinn bei Nutzung eines tragbaren US-Gerätes im Vergleich zu den großen fahrbaren Systemen in der Notfalldiagnostik stellt vor dem Hintergrund eines zunehmenden Kostendruckes in den Kliniken einen wichtigen ökonomischen Aspekt dar, wenn die diagnostische Ausbeute ausreichend relevant ist. Durch den Einsatz des portablen US-Systemes kann in unserem Zentrum die tägliche, unmittelbar nach Operation beginnende und lückenlose Untersuchung der Transplantatnieren mit Bestimmung des RI gewährleistet werden.

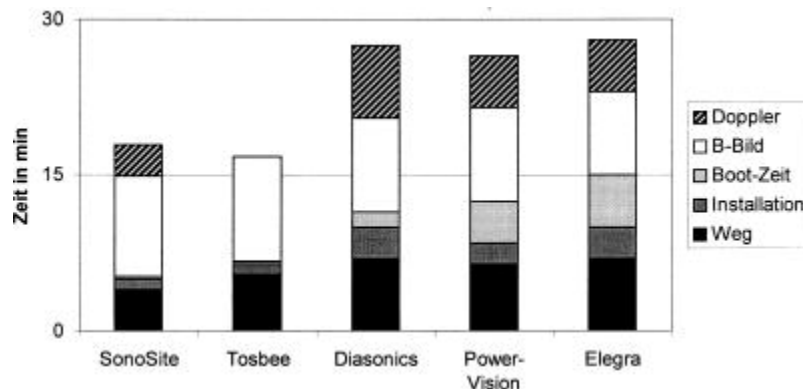


Abb. 8: Darstellung der Untersuchungszeit pro Patient einschließlich Wegezeit, Boot-Zeit, Zeit für Installation und hands-on-Zeiten (jedoch ohne Schreiben des Befundes). Im Vergleich zu den high end Geräten (Elegra, Power-Vision und Diasonics) war durch den Einsatz des tragbaren US-Gerätes (SonoSite) eine Verkürzung der Untersuchungszeit zu erzielen.

Durch tragbare Geräte ist die Beurteilung von Transplantatnieren sowie die schnelle orientierende Untersuchung in einer Notfallsituation in unserer Einrichtung somit bereits Realität, gerade hier ist der Zeitvorteil entscheidend.

Originalarbeit des Kapitels 3.3

- [C] Fischer T, Filimonow SI, Petersein J, Beyersdorff D, Mühler M, Bollow M, Badakhshi HR, Hamm B. Sonographie am Krankenbett: Zeitgewinn durch Nutzung eines tragbaren Ultraschallgerätes? *Ultraschall Med.* 2002; 23:311-314.