

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation (NTX) ist die Methode der Wahl zur Therapie der terminalen Niereninsuffizienz [1]. Sie hat gegenüber der chronischen Dialysebehandlung eine geringere Mortalität [2] bei günstigerem Kosten-Nutzen-Verhältnis [3]. Die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch eine erfolgreiche Nierentransplantation ist unumstritten [4-5]. Nur durch die konsequente und rechtzeitige Transplantation ist eine optimale medizinische und soziale Rehabilitation des Patientenkollektivs gewährleistet.

In Deutschland konnte die erste Allograft-Nierentransplantation 1963 mit dem Organ eines verstorbenen Spenders durch die Urologen Brosig und Nagel in Berlin durchgeführt werden. Inzwischen werden an 40 Zentren in Deutschland Nieren transplantiert. Das Universitätsklinikum Charité in Berlin hatte im Jahr 2005 mit 188 NTX mit Abstand die höchste Fallzahl, gefolgt von der Medizinischen Hochschule Hannover mit 119 Transplantationen [6].

Die Anzahl der NTX nahm in Deutschland in den letzten 10 Jahren nur leicht zu, was vor allem auf den steigenden Anteil von Lebendspenden zurückzuführen ist [7, siehe Abb.1].

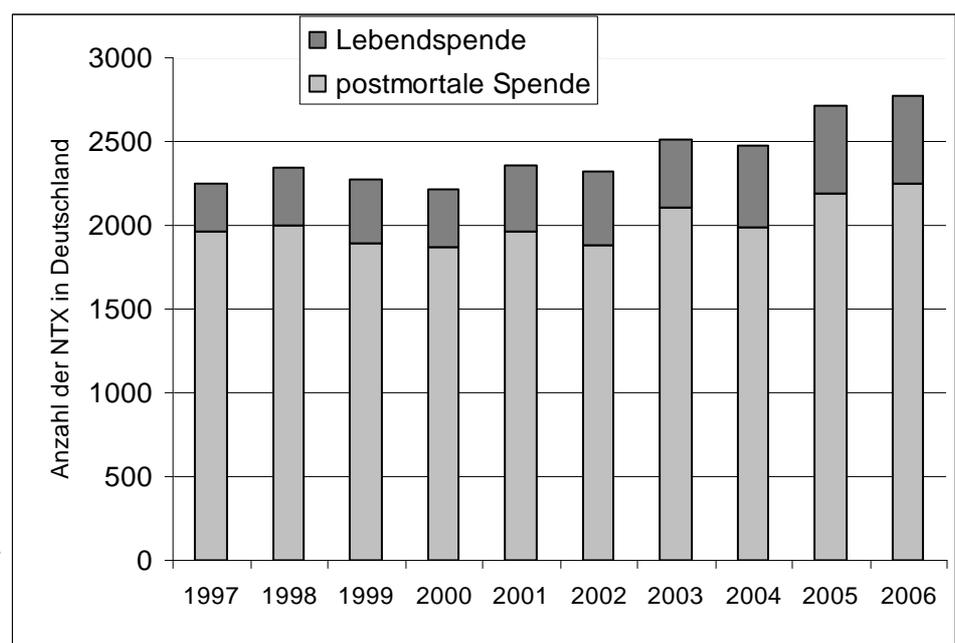


Abb. 1
Nierentransplantationen
in Deutschland seit 1997
[7]

Der Bedarf an Spendernieren ist allerdings weitaus höher; so werden jedes Jahr mehr terminal niereninsuffiziente Patienten neu auf die Warteliste aufgenommen, als Transplantationen stattfinden. Die Zahl der Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation übersteigt die Zahl der pro Jahr durchgeführten Transplantationen weiterhin um mehr als das dreifache. Tendenziell scheinen sich der Bedarf an Nierentransplantationen und die Zahl der durchgeführten Operationen seit einigen Jahren langsam anzunähern [7, siehe Abb. 2]

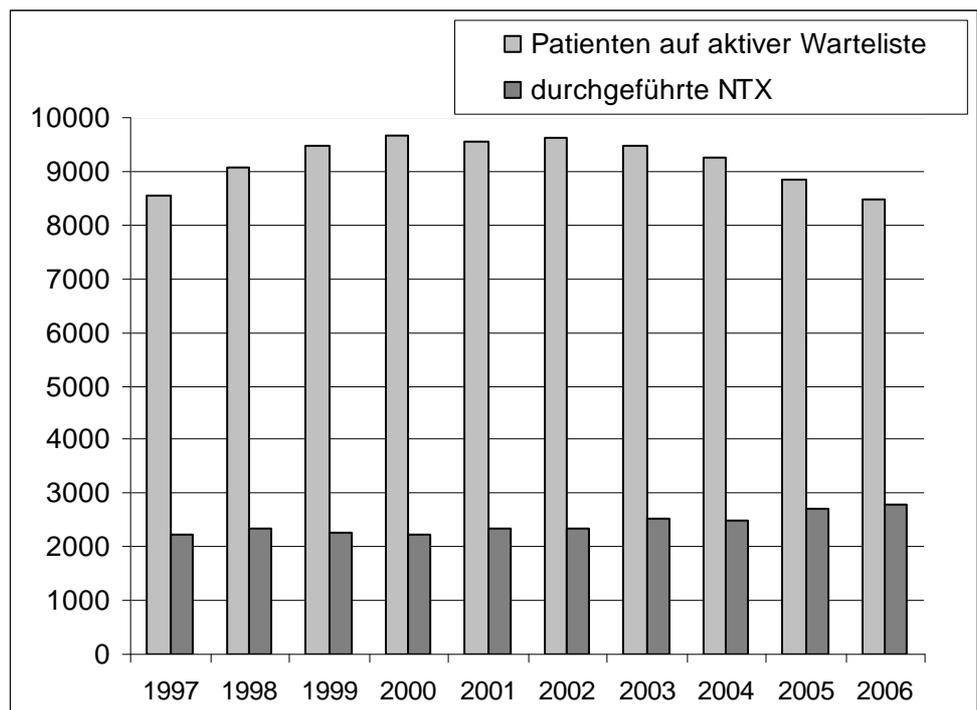


Abb. 2
aktive Warteliste und
durchgeführte NTX [7]

Die Bereitschaft zur postmortalen Organspende stieg seit den neunziger Jahren nur leicht. Mit 15,3 postmortalen Organspenden pro Million Einwohner im Jahr 2006 liegt Deutschland im internationalen Vergleich im unterdurchschnittlichen Bereich [7].

Andererseits hat die verbesserte operative Technik in Kombination mit einer optimierten immunsuppressiven Therapie in den letzten Jahren zu einem stetigen Anstieg der Transplantat-Überlebenszeiten geführt [8-9]. Dabei ist hervorzuheben, dass Transplantatnieren von lebenden Spendern eine günstigere Prognose aufweisen, als Leichennieren. So liegt die Funktionsrate von Transplantaten nach Lebendspende nach einem Jahr bei 94%, bei Organen verstorbener Spender beträgt sie nur 88%. Die jeweiligen durchschnittlichen Halbwertszeiten der Transplantate liegen bei etwa 22 bzw. 14 Jahren [10].

Die Patienten, die auf die Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen werden, weisen unterschiedliche Grunderkrankungen auf, wobei die Glomerulonephritis, Zystennieren und die diabetische Nephropathie zu den häufigsten Erkrankungen zählen [7, siehe Tab.1].

| Grunderkrankung | Anteil am Gesamtkollektiv |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Glomerulonephritis | 26,9% |
| Zystennieren | 13,6% |
| Diabetische Nephropathie | 13,1% |
| Vaskuläre Erkrankungen | 6,1% |
| Interstitielle Nephritis | 6,1% |
| Immunologische Systemerkrankungen | 5,1% |
| Hereditäre Nierenerkrankung | 2,0% |
| Kongenitale Veränderungen | 0,9% |
| Hämolytisch-urämisches Syndrom | 0,8% |
| Amyloid- und Plasmozytomnieren | 0,2% |
| Andere | 25,1% |

Tab. 1: Grunderkrankungen der 2006 neu in die Nierentransplantations-Warteliste aufgenommenen Patienten in Deutschland (n=2824) [7]

1.2 Bildgebung nach Nierentransplantation

Eine Vielzahl von postoperativen Komplikationen und möglichen Schädigungen des Nierentransplantates bedingen eine intensive Nachsorge der Transplantatempfänger. Neben der klinischen Untersuchung, der Paraklinik, der Immunologie und Histologie (nach Biopsie) spielen bildgebende Verfahren in Form der Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eine wichtige Rolle in der Diagnostik postoperativer Komplikationen.

Die Sonographie ist das häufigste diagnostische Verfahren zur postoperativen Beurteilung von Morphologie und Perfusion der Transplantatnieren; insbesondere mit der Einführung der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) können zahlreiche Fragestellungen beantwortet werden [11-19]. Vorteile der Sonographie sind vor allem ihre schnelle Verfügbarkeit, sowie die fehlende Invasivität und Strahlenexposition für den Patienten.

Die B-Bild-Sonographie wird dabei zur morphologischen Darstellung der Transplantatniere genutzt (siehe Abb. 3), und kann dazu beitragen, beispielsweise eine Harnstauung, ein perirenales Hämatom, eine Lymphozele oder eine Tumormanifestation zu diagnostizieren.

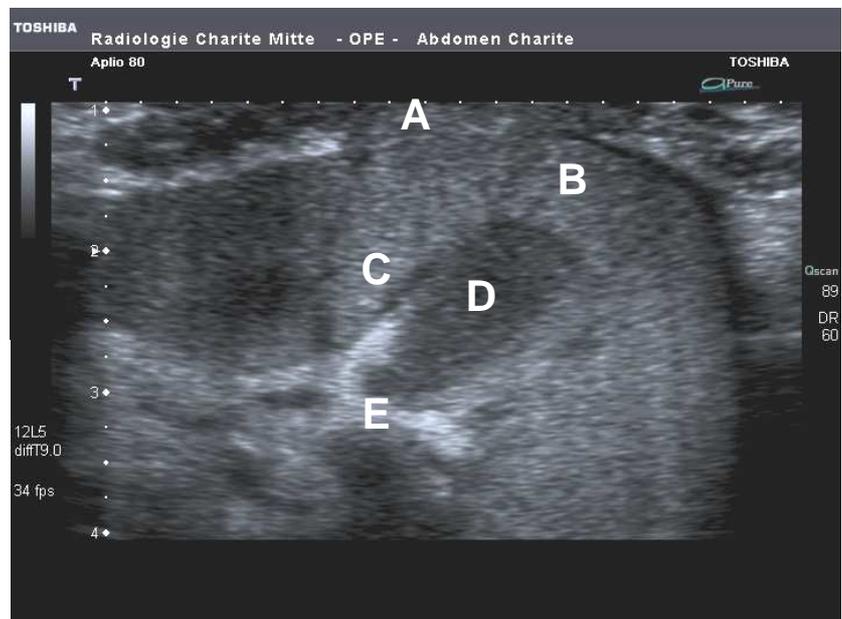


Abb. 3: Darstellung der normalen Anatomie der Transplantatniere im nativen B-Bild (Längsschnitt), A = Capsula fibrosa, B = Cortex, C = Columna renalis, D = Medulla renalis, E = Papilla renalis
Quelle: Institut für Radiologie, Charité

Dopplersonographische Verfahren wie die FKDS oder der Power-Doppler (PD) dienen vor allem der Beschreibung der Durchblutungsverhältnisse von Anastomosen und Nierenparenchym.

Andere Schnittbildverfahren wie CT oder MRT sind selten notwendig [12, 17], sie werden zur Vorbereitung einer chirurgischen oder urologischen Intervention gezielt eingesetzt [20].

Die invasive DSA wird bei Verdacht auf Nierenarterienstenose durchgeführt, die Indikation wird durch die FKDS gestellt [15, 21-22]. Mittels DSA besteht dann die Möglichkeit der Therapie von Nierenarterienstenosen mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) oder Stent.

1.3 Komplikationen der Nierentransplantation

1.3.1 Nephrologische Komplikationen

In der Frühphase nach Nierentransplantation (erste 4 Wochen) kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen, die nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens und ihrer Pathophysiologie in hyperakut, akzeleriert und akut eingeteilt werden können [23].

Die sehr seltene hyperakute Rejektion setzt bereits nach Minuten bis Stunden postoperativ ein. Sie wird durch zirkulierende, präformierte Antikörper gegen AB0- oder HLA-Antigene des Spenders vermittelt [23]. Sie ist nicht reversibel und stellt eine Indikation zur Nephrektomie dar.

Zwei bis fünf Tage nach NTX kann die ebenfalls seltene akzelerierte Rejektion auftreten. Hier liegt neben einer humoralen auch eine zelluläre Komponente der Abstoßungsreaktion vor [24]. Sie wird vor allem nach Zweittransplantationen beobachtet und kann in einigen Fällen durch Steroid-Stoßtherapie oder Plasmapherese erfolgreich behandelt werden [23, 25].

Die akute Rejektion ist mit Abstand die häufigste Form und tritt wenige Tage bis Wochen nach 20-25% aller NTX auf. Sie wird durch primäre Aktivierung von T-Lymphozyten vermittelt; eine vorherige Sensibilisierung des Empfängers ist nicht notwendig [24]. Klinische Zeichen sind heute in erster Linie Funktionsverlust und steigendes Serum-Kreatinin; vor Einführung von Cyclosporin wurden häufig Fieber sowie Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit des Transplantats beobachtet [23]. Eine manifeste akute Rejektion wird durch eine Steroid-Stoßtherapie behandelt; bei rechtzeitiger Gabe ist sie in etwa 80% der Fälle zumindest teilweise reversibel [26]. Spricht die Rejektion nicht auf Kortikosteroide an, kann eine Therapie mit polyklonalen anti-T-Zell Antikörpern oder monoklonalen Antikörpern gegen das CD3-Molekül (OKT-3) versucht werden [23].

Zur Prävention der physiologischen Abstoßungsreaktion beim Empfänger eines allogenen Transplantats wird stets eine immunsuppressive Therapie durchgeführt. Diese richtet sich nach dem jeweiligen Protokoll des Transplantationszentrums. Grundlage der Immunsuppression ist häufig eine Kombination aus Glucokortikoiden in absteigender Dosierung, Cyclosporin A und Azathioprin [23]. Als Alternative zum nephrotoxischen Cyclosporin A können die Makrolide Tacrolimus oder Sirolimus eingesetzt werden, die allerdings ebenfalls eine geringe therapeutische Breite aufweisen [23]. Ein neues, viel versprechendes Immunsuppressivum ist Mycophenolat Mofetil, das in den Stoffwechsel von B- und T-Lymphozyten eingreift. Es ist eine Alternative zu Azathioprin, kommt aber auch bei der Therapie einer akuten Rejektion zum Einsatz [23].

Die Gabe verschiedener Antikörper zur Induktion einer immunsuppressiven Therapie in der frühen postoperativen Phase findet immer häufiger Verwendung. Neben polyklonalen antilymphozytären Antikörpern werden zunehmend monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor eingesetzt und zeigen gute Ergebnisse [27].

Eine weitere häufige Komplikation nach NTX ist die akute Tubulusnekrose (ATN). Sie ist klinisch durch eine fehlende oder verzögerte Funktionsaufnahme (delayed graft function, DGF) mit fehlendem oder unzureichendem Abfall des Serum-Kreatinins gekennzeichnet, kann aber auch mit Funktionsverlust nach initial guter Diurese einhergehen [23]. Risikofaktoren für ATN sind vor allem eine lange Kaltischämiezeit (KIZ), ein hohes Spenderalter, ein niedriger Blutdruck des Empfängers und die Kombination eines weiblichen Spenders mit einem männlichen Empfänger [28]. Therapeutisch stehen hier Elektrolytausgleich und Nierenersatztherapie im Vordergrund. ATN ist im Gegensatz zur akuten Rejektion allerdings nicht mit einer Verminderung des Langzeitüberlebens assoziiert [28, 29].

Schließlich muss die Nephrotoxizität des Immunsuppressivums Cyclosporin A bei der Differentialdiagnose der postoperativen Funktionsstörungen der Transplantatniere berücksichtigt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen muss eine Rejektion von einer ATN differenziert werden, klinisch ist eine sichere Differenzierung jedoch nicht möglich. Auch die Sonographie ist trotz Einführung der FKDS und der Power-Doppler-Sonographie nicht sicher in der Lage im Einzelfall die Diagnose zu stellen [30, 31]. Eine engmaschige sonographische Verlaufskontrolle in der Frühphase nach NTX ist hingegen hilfreich, um sich gemeinsam mit Klinik und Paraklinik der Diagnose zu nähern und die Indikation zur Biopsie zu stellen [32]. Die histologische Untersuchung des so gewonnenen Gewebes gilt als Goldstandard zur Diagnostik akuter Rejektionen und der ATN [8, 16, 33-35].

Häufige nephrologische Komplikationen in der Spätphase nach NTX sind akute und chronische Rejektion, eine Infektion (vor allem Cytomegalie-Virus), die Toxizität durch

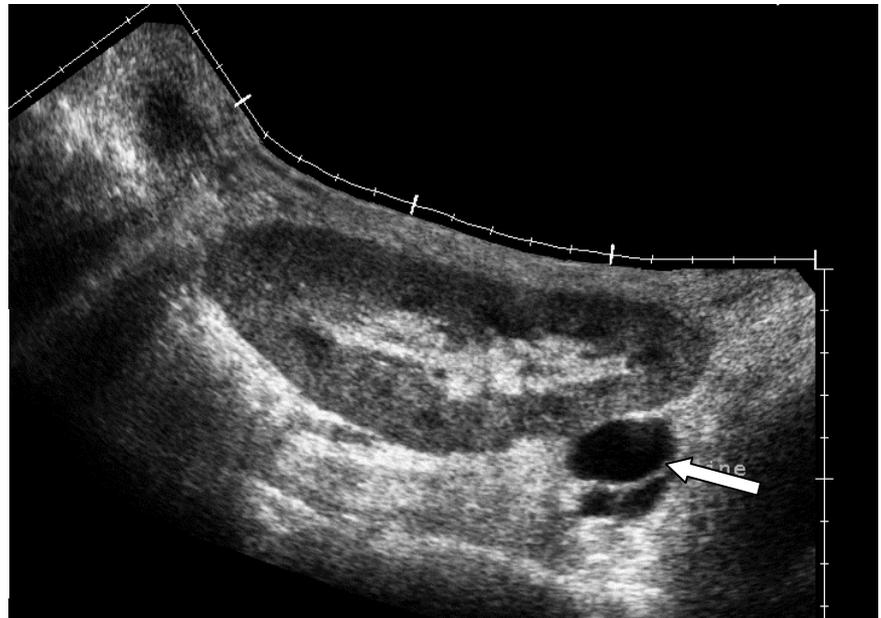
das Immunsuppressivum Cyclosporin A und die rekurrende oder de-novo Glomerulonephritis.

1.3.2 Chirurgische Komplikationen

Als häufigste Komplikation postoperativ muss die perirenale Flüssigkeitsansammlung angesehen werden. Die Inzidenz einer Lymphozele wird mit 3,5% [36] bis 22% [37] angegeben. In den meisten Fällen bleibt sie allerdings asymptomatisch und muss nicht operativ behandelt werden [38]. Ein postoperatives perirenales Hämatom wird bei 6,4% der Transplantatempfänger gefunden [36]. Neben der Lymphozele, dem Hämatom oder dem Serom muss differentialdiagnostisch an ein Urinom gedacht werden [39]. Darstellung und Volumenbestimmung gelingen im B-Bild ohne großen Aufwand (siehe Abb. 4). In seltenen Fällen ist eine Differenzierung mittels Feinnadelpunktion (FNP) notwendig [40].

Die FKDS hat ihre Bedeutung in der Beurteilung einer möglichen Kompromittierung der Nierenvene durch eine der genannten Flüssigkeitsansammlungen.

Abb. 4: Darstellung einer Transplantatniere im Panoramaverfahren unmittelbar postoperativ: perirenale Flüssigkeitsansammlung (hier Lymphozele)
Quelle: Institut für Radiologie, Charité



Wie bei Eigennieren üblich, gelingt die Differenzierung von postoperativen Harnabflussstörungen im B-Bild mühelos, neben dem Nierenbeckenkelchsystem können Harnleiter und Blase mitbeurteilt werden.

Ein Verschluss der Nierenarterie führt zur Transplantatischämie, eine Nierenvenenthrombose zur hämorrhagischen Infarzierung. Beide Ereignisse sind seltene Komplikationen nach NTX, sollten jedoch in der Frühphase berücksichtigt werden [41]. Das vollständige Fehlen der Perfusion der Nierenhauptarterie ist durch die FKDS sicher erfassbar, nur bei adipösen Transplantatempfängern und tiefer Lage des Organs in der Fossa iliaca sind Limitationen der FKDS zu berücksichtigen [42, 43]. Die Inzidenz der Transplantatnierenarterienstenose (TNASt) liegt bei 1,6-16%, die der Nierenvenenthrombose (NVT) bei 1-4% [44]. Die TNASt tritt vorwiegend im Anastomosenbereich auf [45] und kann mit neu aufgetretener Hypertonie und Transplantatinsuffizienz einhergehen. Dopplersonographisch ist sie, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, mit hoher Sensitivität und Spezifität zu diagnostizieren [46, 47]. Bei der NVT sind charakteristische arterielle Flusskurven mit spitzensystolischem Einstrom und enddiastolischer Flussumkehr in Kombination mit einer Volumenzunahme des Organs differentialdiagnostisch hilfreich, können aber im Einzelfall nur unzureichend von Flusskurven bei ATN oder Rejektion differenziert werden [48, 49].

1.4 Histopathologie der akuten Transplantatabstoßung

Bei der histologischen Klassifikation der akuten Nierentransplantatabstoßung haben sich international die Richtlinien des sog. Banff-Schema durchgesetzt, die 1997 weiter modifiziert wurden. Diese Klassifikation "Banff 97" ist das derzeit gängige Klassifikationsverfahren und korreliert gut mit dem klinischen Verlauf und dem Langzeitüberleben der Transplantatnieren [50]. Dieses ist vor allem bei Vorliegen einer schweren vaskulären Rejektion (Banff IIb und III) deutlich erniedrigt [51]. Die Banff 97-Klassifikation ermöglicht eine detaillierte Einschätzung der akuten Rejektion, vor allem wenn sie unter Berücksichtigung des klinischen Kontext gesehen wird. Allerdings hat sich die Genauigkeit der histologischen Diagnosefindung in den letzten Jahren nicht signifikant verbessert [52].

Banff 97 definiert verschiedene Typen der Rejektion. In die Klassifikation geht vor allem der Grad der Entzündungsreaktion an Nierentubuli und Gefäßen mit ein. Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Kriterien für die Zuordnung zu den einzelnen Typen [53].

| Rejektionstyp | Histologische Befunde |
|---------------|--|
| borderline | keine Intima-Arteriitis, aber fokale, milde Tubulitis |
| IA | signifikante interstitielle Infiltrate und fokale, mäßige Tubulitis |
| IB | signifikante interstitielle Infiltrate und fokale, schwere Tubulitis |
| IIA | milde bis mäßige Intima-Arteriitis |
| IIB | schwere Intima-Arteriitis |
| III | transmurale Arteriitis und/oder fibrinoider Umbau und Medianekrosen |

Tab. 2: Kriterien der Banff 97-Klassifikation für die akute Nierentransplantatsabstoßung [53]

Hierbei ist hervorzuheben, dass die Diagnose "borderline-Befunde einer akuten Rejektion" nur im klinischen Zusammenhang interpretiert werden kann [53]. Liegt klinisch eine verzögerte Transplantatfunktion (delayed graft function, DGF) vor, wird histologisch häufig ein borderline-Befund einer akuten Rejektion beschrieben, oder eine ATN gefunden [54].

1.5 Konventionelle Dopplersonographie

1.5.1 Grundlagen und klinische Anwendung zur Rejektionsdiagnostik

Die Einführung dopplersonographischer Methoden führte zu einer Verbesserung der nicht invasiven Diagnostik der Transplantatniere. Die Bestimmung des Resistance-Index (RI) und des Pulsatilitäts-Index (PI) durch die FKDS und der subkapsulären Durchblutung mittels Power Doppler (PD) sind integraler Bestandteil der Rejektionsdiagnostik [18-19]. Sie dienen auch dem Nachweis einer Tumovaskularisation, der Einschätzung vermuteter Anastomosenstenosen oder dem Ausschluss einer venösen Thrombose. Weiteres Potential der Methode ist in der Beurteilung der Effektivität der Rejektionstherapie und in der Einschätzung der Prognose des Transplantatüberlebens zu sehen [18].

Unmittelbar postoperativ sollte die Transplantatniere dopplersonographisch beurteilt werden, um die Perfusion des Organs nachzuweisen und eventuelle chirurgische Komplikationen zu dokumentieren. Dopplersonographische Parameter wie der RI und der PI sollten ab dem 2. postoperativen Tag zunächst täglich bestimmt werden. Eine Beeinflussung der Messwerte durch initiale Ödeme im Anastomosenbereich sind dann weitgehend ausgeschlossen [55].

Zur Ermittlung der RI- und PI-Werte sind die in Tabelle 3 beschriebenen allgemein gültigen Berechnungsgrundlagen zu verwenden.

| Index | Berechnung |
|--------------------------|---|
| Resistance-Index (RI) | $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$ |
| Pulsatilitäts-Index (PI) | $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$ |

Tab.3: Berechnung von RI und PI

Der RI liegt definitionsgemäß zwischen null und eins. Er zeichnet sich auch bei Gesunden durch eine hohe Variabilität aus und hängt von zahlreichen Einflüssen ab. Es wird hier im Allgemeinen ein Wert von mehr als 0,75-0,80 als pathologisch angenommen [56]; absolute Normwerte gibt es nicht, da die Angaben in der Literatur schwanken. Abbildung 5 zeigt die dopplersongraphische Messung des RI an einer A. interlobaris einer Transplantatniere mit guter Funktion.

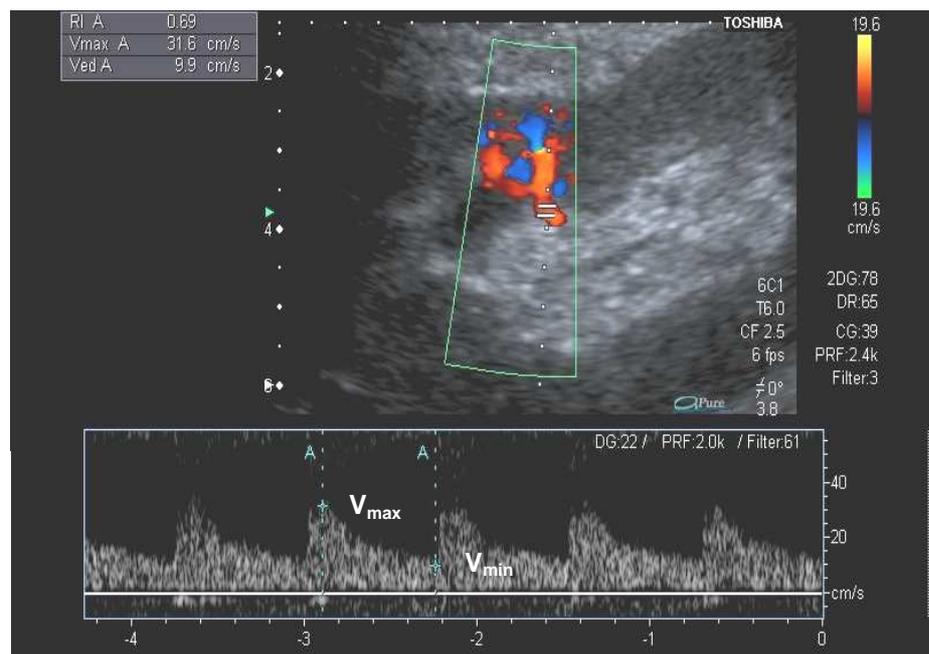


Abb. 5: RI-Bestimmung an einer unauffälligen Transplantatniere
Quelle: Institut für Radiologie, Charite

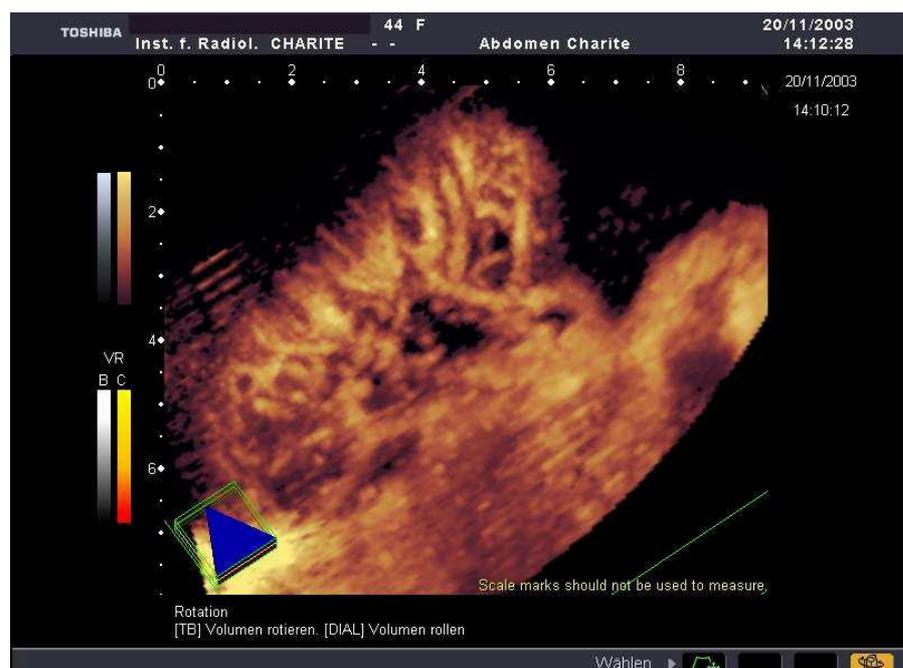
Geeignete Messorte für die Messung der Werte sind die A. interlobaris oder die A. arcuata, hilfreich ist hier z.B. die standardisierte Messung im Übergang des zentralen Echokomplexes zum Nierenkortex. Es sollten grundsätzlich 3 Messungen an den Polen und im mittleren Abschnitt des Transplantats erfolgen, wobei dann eine Angabe von bis sowie eine Mittelwertbildung durchgeführt werden kann [14, 57].

Die Parameter steigen als Maß für den dem Messort nachgeschalteten peripheren Widerstand bei einer Rejektion nach initialer Funktionsaufnahme des Transplantats an. In einzelnen Fällen kann sich der Widerstand dabei so ausgeprägt erhöhen, dass ein enddiastolischer Flow-stop ($RI=1,0$) zu beobachten ist.

Hauptgrund der Widerstandserhöhung ist in der Ausbildung eines Ödems bei interstitiellen Rejektionen oder in der direkten Schädigung von Kapillaren bei der vaskulären Rejektion zu sehen [58]. Allerdings haben auch extrarenale Faktoren wie Patientenalter, Blutdruck, Herzfrequenz, immunsuppressive Therapie und Schallkopfdruck starke Auswirkungen auf den gemessenen RI [19, 56]. Es wird vor allem ein Anstieg des RI im Verlauf als pathologisch gewertet.

Während die FKDS die mittlere Frequenzverschiebung analysiert und diese farbig kodiert, verrechnet der Power-Doppler die Amplitude des Dopplersignals. Ein gegenüber der FKDS verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis ermöglicht beim PD die Arbeit mit hohen Verstärkungen und niedriger Pulsrepetitionsfrequenz (PRF), was wiederum eine empfindliche Blutflussdetektion ermöglicht [59]. Das macht die Methode besonders geeignet zur Darstellung der subkapsulären Durchblutung und von Perfusionsdefekten. Insbesondere die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung des Gefäßbaumes (siehe Abb. 6) ist für die Verlaufsbeurteilung und Standardisierung der Methode nutzbar [60].

Abb. 6: 3D-Darstellung des Gefäßbaums einer Transplantatniere mittels Power-Doppler
Quelle: Institut für Radiologie, Charite



1.5.2 Limitationen

Allgemeine Limitationen der sonographischen Diagnostik der Transplantatnieren bestehen in der bekannten Untersucherabhängigkeit sowie in der eingeschränkten morphologischen Aussagefähigkeit bei adipösen Transplantatempfängern und tiefer Lage der Transplantatnieren in der Fossa iliaca [42, 43].

Limitationen der Eindringtiefe der FKDS zur Beurteilung tief liegender Anastomosen konnten zum Teil durch Einsatz des Power-Dopplers aufgehoben werden. Bei der Untersuchung des Transplantats durch Power-Doppler werden vorwiegend hochfrequente Schallköpfe eingesetzt [30]; adipöse Patienten können mit dieser Technik allerdings nicht untersucht werden und eine Beurteilung des Gesamtorgans gelingt nicht.

Die ATN und die akute Rejektion sind die wichtigsten nephrologischen Komplikationen in der Frühphase nach NTX; ihre Differenzierung ist von entscheidender Bedeutung für die nachfolgende Therapie. Die konventionelle Sonographie ist allerdings nicht in der Lage, die Diagnose sicher zu stellen [61, 62].

Die B-Bild-Sonographie trägt nur wenig zur Differentialdiagnose bei. Die Volumenzunahme des Transplantats oder die Vergrößerung und zunehmende Echoarmut der Markkegel sind nicht spezifisch; auch z.B. bei einer Infektion können ähnliche morphologische Veränderungen in den Vordergrund treten [63-65].

Angaben der Literatur in Bezug auf die Spezifität der FKDS zur Diagnosestellung der Rejektion schwanken von 25% [66] bis 90% [67]; die Sensitivität wird mit 35% [68] bis 94 % [69] ebenfalls sehr heterogen bewertet. Die Widerstandindizes RI und PI unterliegen einer Vielzahl von Einflüssen. Faktoren wie der genaue Messort im Bereich der A. interlobaris, gesteigerter intraabdomineller Druck, erhöhte Herzfrequenz und Arrhythmien [42, 43] können zu einer fehlerhaften Messung führen. Auch eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A kann RI und PI verändern [42, 70]. Auch wenn die Transplantatnieren infolge Denervierung nicht genau denselben Gesetzmäßigkeiten unterliegt, wie die orthotope Niere, so sind Faktoren wie Hypertonie oder Arteriosklerose bei der Bewertung der Parameter der FKDS zu berücksichtigen.

Jede Transplantatniere stellt ein individuelles Stromgebiet dar, so dass allgemein die Verlaufsbeurteilung anzustreben ist und die alleinige Einzelfallbeurteilung im Gegensatz dazu wenig valide Ergebnisse liefert. Die mittels Verlaufsbeurteilung erhobenen Daten werden als reproduzierbar anerkannt [67].

1.6 Kontrastmittelgestützte Sonographie

1.6.1 Grundlagen des Ultraschall-Kontrastmittels (USKM)

In den letzten Jahren hat die Einführung von Ultraschall-Kontrastmitteln (USKM) das Spektrum der Sonographie erweitert [71-74].

Grundlage dieser USKM sind kleinste Gasbläschen, die mit Phospholipiden (z.B. SonoVue™, Bracco), Palmitinsäure (z.B. Levovist™, Schering AG), Galaktose oder Albumin (z.B. Optison™, Amersham) stabilisiert sind. Man unterscheidet USKM der ersten Generation (auf Luftbasis) von solchen der zweiten Generation, die ein schwerer lösliches, inertes Gas verwenden. Diese erlauben wegen ihrer höheren Druckstabilität und Lebensdauer eine längere Untersuchungszeit [75].

Im Fall von SonoVue™ ist dieses Gas Schwefelhexafluorid (SF_6); die Molekülstruktur ist in Abbildung 7 dargestellt.

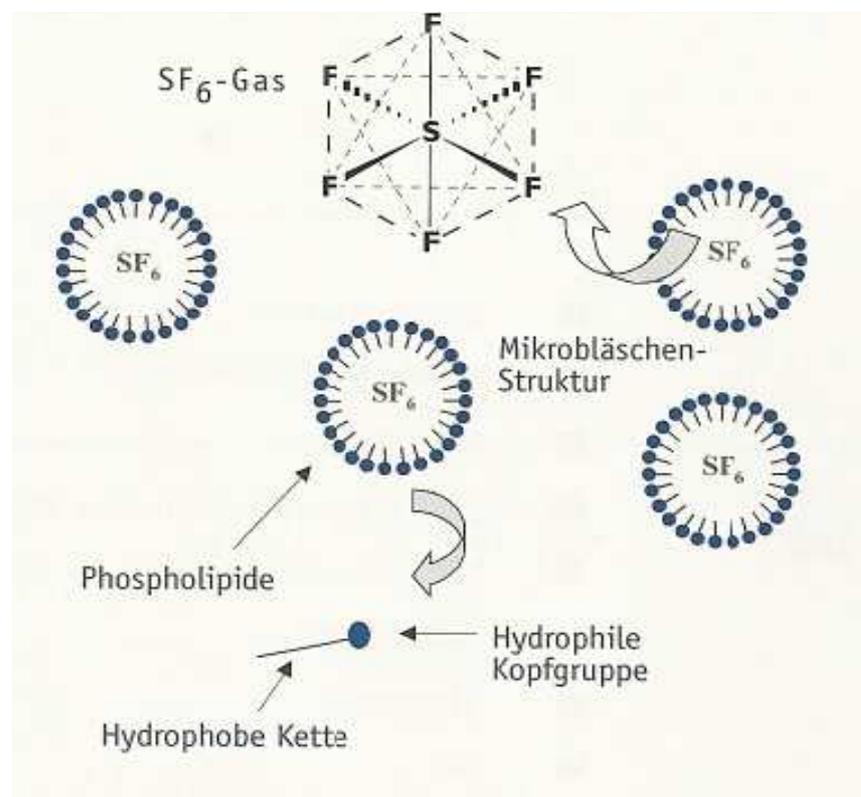


Abb. 7: molekulare Struktur von SonoVue™ (Bracco)

Abbildung 8 zeigt eine elektronenmikroskopische (a) und eine lichtmikroskopische (b) Aufnahme von SonoVue™. Der schwarze Pfeil kennzeichnet ein Mikrobläschen; der weiße Pfeil ist zum Größenvergleich auf einen Erythrozyten gerichtet.

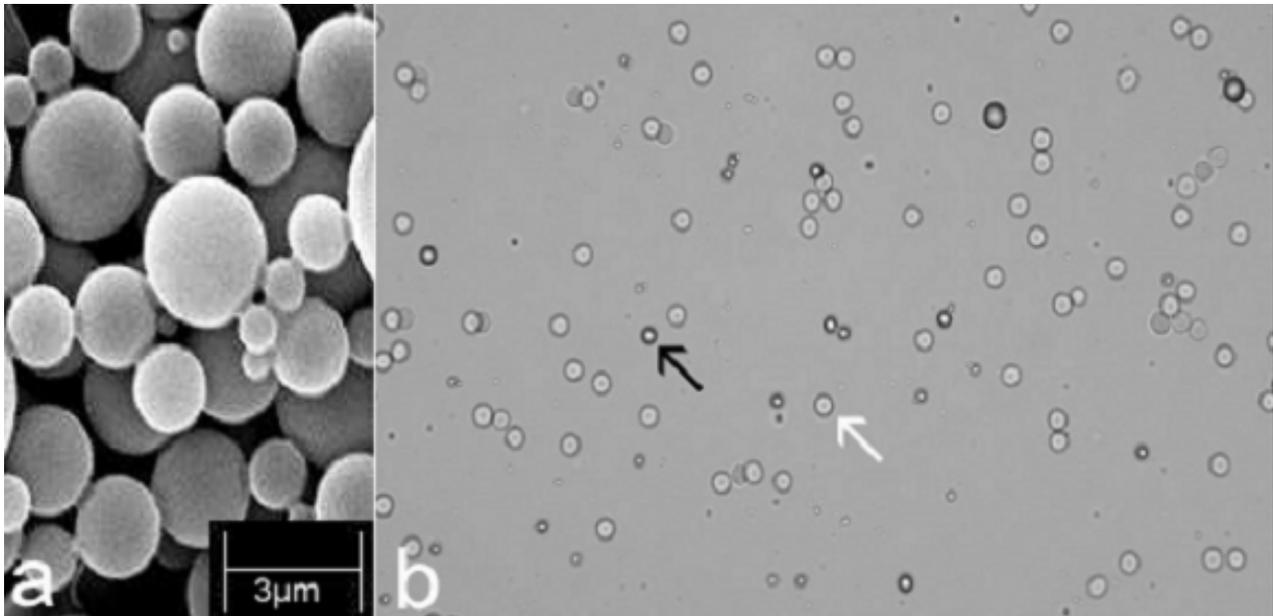


Abb. 8: SonoVue™: elektronenmikroskopische Aufnahme (a) und Blutausstrich (b), aus [76]

Aufgrund der geringen Größe von 1 bis 5 μm gelangen diese Mikrobläschen in die Kapillaren. Sie führen im Ultraschallfeld zur Verstärkung des Echos, weshalb diese Substanzen anfangs auch als Echosignalverstärker bezeichnet wurden. Diese Eigenschaft konnte zunächst bei dopplersonographischen Verfahren für eine Signalverstärkung um ca. 30 dB genutzt werden.

Grundlegende Technik der Doppler-unabhängigen Anwendung ist die kontrastmittelspezifische Bildgebung [77]. Die Entstehung des Signals ist dabei abhängig von der benutzten Schallenergie, die durch den mechanischen Index (MI) beschrieben wird. Der Einsatz geringer Schallenergien ($\text{MI} < 0,3$) führt zur Aussendung kontrastmittelspezifischer Frequenzen von den einzelnen Mikrobläschen des USKM. Wendet man dagegen hohe Schallenergien an ($\text{MI} > 0,5$), werden die Mikrobläschen zerstört. Dabei kommt es zur einmaligen Aussendung eines hohen Signals (stimulierte akustische Emission), das vom Ultraschallgerät als Dopplersignal erfasst und dargestellt werden kann [78].

Die so genannte Flash-Replenishment-Technik ist eine Kombination beider Methoden. Hier wird nach initialer Zerstörung der Bläschen im Schallfeld durch hohe Energien das Wiederanfluten bei geringer Sendeleistung evaluiert [79]. Diese Technik erlaubt eine selektive Darstellung geringster Perfusionssignale und konnte z.B. den renalen Blutfluss in verschiedenen Gefäßterritorien charakterisieren [80].

Zur Differenzierung der Signale der Mikrobläschen vom umliegenden Gewebe kann man die Fähigkeit der Bläschen zur harmonischen Schwingung nutzen. Das Signal der oszillierenden Bläschen enthält neben der Stimulationsfrequenz auch höherfrequente, harmonische Anteile. Dem Signal des umliegenden Gewebes fehlen diese Anteile und es kann so differenziert und selektiv unterdrückt werden. Dieses Verfahren wird "Contrast Harmonic Imaging" (CHI) genannt.

Eine entscheidende Weiterentwicklung der kontrastmittelspezifischen Bildgebung war die Einführung der Phaseninversion, die auch als Pulsinversionstechnik bezeichnet wird [81]. Dabei werden zwei um 180 Grad phasenversetzte Schallimpulse gesendet. Das führt dazu, dass sich die in der Stimulationsfrequenz linear reflektierten Echos spiegelbildlich zueinander verhalten und gegenseitig auslöschen. Die höherfrequenten, nichtlinearen Anteile des Signals, die durch die harmonische Oszillation der Bläschen entstehen, addieren sich zu einer neuen Schallwelle, die vom Gerät zur Bildentstehung verwendet wird. Da sich vor allem die Anteile der stärksten ersten Oberschwingung (Second Harmonic) zur Bilderzeugung nutzen lassen, spricht man vom "Second Harmonic Imaging". Die Pulsinversionstechnik erlaubt eine sensitive Darstellung der Perfusion bis ins Kapillargebiet. Zudem konnte die notwendige Sendeenergie weiter reduziert werden ($MI < 0,1$), was die Überlebenszeit der Mikrobläschen verlängert.

Das Prinzip der Phaseninversion ist in Abbildung 9 schematisch dargestellt.

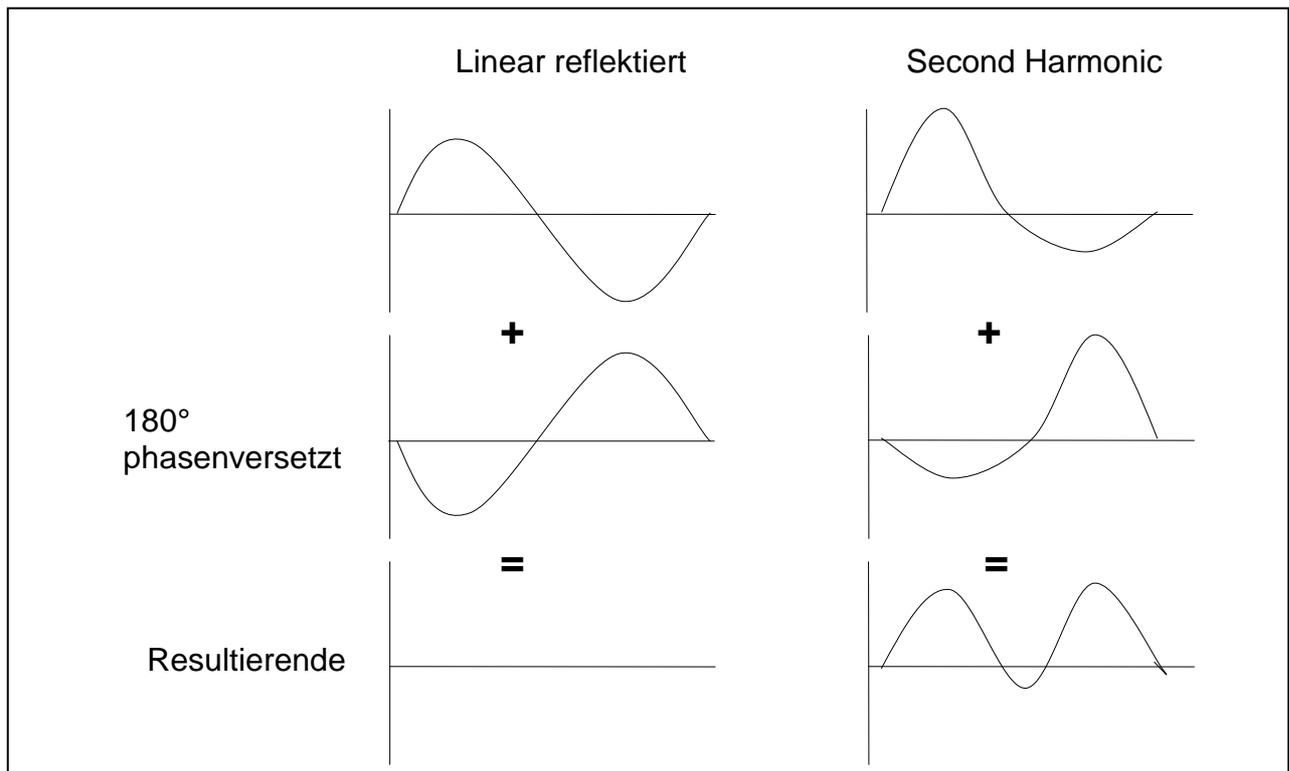


Abb. 9: Das Prinzip der Phaseninversion

Vorteil der low-MI-Technik gegenüber der high-MI-Technik ist die Möglichkeit zur Untersuchung des jeweiligen Gewebes in Echtzeit (real time perfusion imaging), da die Schwingung der Mikrobubbles zur Signalentstehung beiträgt und die Bubbles nicht zerstört werden. Insbesondere die schwefelhexafluoridbasierten USKM (SonoVue™) erlauben eine gute Signalverstärkung bei geringster Schallenergie [82].

1.6.2 Anwendung von USKM

Durch seine das Dopplersignal verstärkende Wirkung kann USKM bei der Echokardiographie die Darstellung der Herzkammern und die Abgrenzung des Endothels verbessern [83]. Auch die Myokardperfusion kann mit Hilfe der USKM besser eingeschätzt werden, was wertvolle Informationen bei der Beurteilung der koronaren Herzkrankheit (KHK) liefert [84].

Bei der Diagnostik fokaler Leberläsionen wird USKM seit einigen Jahren erfolgreich eingesetzt und sorgt für eine bessere Detektion [85] und Differenzierung [86] solcher Läsionen. Inzwischen gibt es zahlreiche Studien, die sich mit einem möglichen Einsatz von USKM bei anderen Tumorarten beschäftigen. So könnte dadurch die Einschätzung

der Effektivität einer Chemotherapie bei Brustkrebs verbessert werden [87]. Auch bei der Diagnostik von Hauttumoren [88] und Lymphknoten [89] kann kontrastmittelgestützter Ultraschall wertvolle Informationen liefern. Ein weiterer Einsatzbereich von USKM ist die transrektale Prostatasonographie. Hier konnte die Sensitivität bei der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms durch eine USKM-gestützte Targetbiopsie erhöht werden [90].

Die Verwendung von USKM zur Diagnose von Organverletzungen bei stumpfem Bauchtrauma ist ein relativ neuer Ansatz. Erste Studien zeigen, dass die Sensitivität von Ultraschall zur Diagnose von Verletzungen der Leber, Milz und Nieren durch die Verwendung von USKM zwar deutlich verbessert werden kann [91], allerdings nicht an die der CT heranreicht [92].

Eine Verbesserung der Nierendiagnostik konnte zunächst durch den signalsteigernden Effekt des USKM Levovist™ in Bezug auf das Farbdopplersignal erreicht werden. Hier wurden Niereninfarkte und Nierenarterienstenosen sicher diagnostiziert und Raumforderungen charakterisiert [93, 94]. Die Visualisierung kleinster Gefäße bis zur Kapillarebene erlaubt eine Differenzierung zystischer und maligner renaler Raumforderungen mittels USKM-Sonographie [95].

Kontrastmittelgestützter Ultraschall ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Sein Potential bei der Beurteilung der Perfusion und vor allem der Mikrozirkulation eines Gewebes macht viele weitere Einsatzmöglichkeiten denkbar [96].