

4. USKM-Sonographie

4.1 Grundlagen der Kontrastmittelanwendung an Transplantatnieren

Das klinische Bild der frühen Rejektion, der ATN oder der medikamenteninduzierten Nephropathie ist heterogen und damit schwierig einzuschätzen. Neue Technologien auf dem Gerätesektor (84-88) sowie die Einführung von USKM haben das Spektrum der Transplantatsonographie revolutioniert (88-91). Grundlage dieser speziellen sonographischen KM sind kleinste Gasbläschen (z.B. Schwefelhexafluorid oder Luft) die mit einer Phospholipid- (SonoVue™, Bracco) oder Palmitatschicht (Levovist™, Schering AG) stabilisiert dem Schallfeld ausgesetzt werden. Aufgrund der geringen Größe von ca. 1-5 µm gelangen die Mikrobläschen in die Kapillaren.

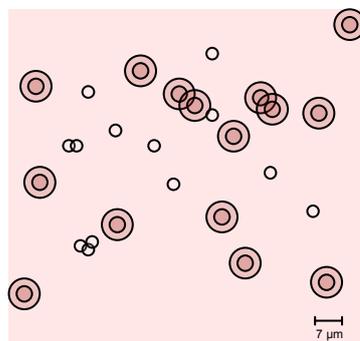


Abb. 9: Skizze eines Ausstrichpräparates, neben den roten Blutzellen sind die Gasbläschen z.T. zusammengelagert dargestellt

Diese Visualisierung auch kleinster Gefäße erlaubt beispielsweise eine differentialdiagnostische Einordnung zystischer und maligner renaler Raumforderungen mittels USKM-Sonographie (92) bei Eigennieren. Aufgrund der Reflexion des Ultraschallsignales wurden diese Substanzen zunächst als Echosignalverstärker bezeichnet.

Da mittlerweile die harmonischen Eigenschaften der Bläschen, also ihr Schwingungsverhalten im Ultraschallfeld, zur Bildentstehung genutzt werden, ist die Bezeichnung Echosignalverstärker heute obsolet.

Grundlegende Technik zur Visualisierung der Nierenvaskularisation ist die Kontrastmittel-spezifische Bildgebung (93), welche durch Einsatz geringster Schallenergien zur Aussendung kontrastmittelspezifischer Frequenzen von den einzelnen Mikrobläschen des USKM führt oder es durch den Einsatz hoher Schallenergien zu einem einmalig hohen Signal im „Todeskampf“ der Mikrobläschen kommt, die stimulierte akustische Emission (SAE). Ähnlich der Anwendungen zur Charakterisierung und Detektion fokaler Leberläsionen können auch bei der USKM-Transplantatsonographie zwei Techniken in Abhängigkeit von der Sendeenergie (beschrieben durch den Mechanischen Index, MI) differenziert werden, die high-MI ($MI > 0,5$) oder low-MI-Technik ($MI < 0,3$).

Hohe Schallenergien führen zunächst zu einer Verstärkung des Dopplersignals um bis zu 30 dB. Dies wurde bereits in der Darstellung der NAST unter Einsatz des Echosignalverstärkers Levovist™ (intensives Signal bei hoher Schallenergie bei nur geringer Signalverstärkung bei niedriger Schallenergie) ausgenutzt. Aktuell werden einmalig hohe Ultraschallenergien bei der so genannten Flash-Replenishment-Technik eingesetzt (94). Hier soll gerade nach der Zerstörung der Mikrobläschen im Schallfeld das Wiederanfluten der Mikrobläschen bei geringer Sendeleistung charakterisiert werden. Diese Technik erlaubt eine selektive Darstellung geringster Perfusionssignale des renalen Kapillargebietes und charakterisiert den renalen Blutfluss in verschiedenen Territorien (95). Sie dient somit modellhaft der funktionellen Beschreibung der Nierenperfusion.

Die moderne low-MI-Technik bietet die Möglichkeit zur Untersuchung des Transplantates in Echtzeit, da die Bläschen nicht zerstört werden. Insbesondere die in Deutschland zugelassenen schwefelhexafluoridbasierten Mikrobläschen erlauben eine gute Signalverstärkung bei geringster Schallenergie (96) und die Durchführung der Transplantatsonographie in Echtzeit über einige Minuten (Tab. 4).

Tab. 4: Zulassung und Eigenschaften der USKM

USKM mit EU-Zulassung			
SonoVue®	Bracco	Schwefelhexafluorid	transpulmonale Passage, Ø 2,5 µm, 12 min HWZ
Echovist®	Schering AG	Luft	keine transpulomnale Passage, Ø 8 µm
Levovist®	Schering AG	Luft	transpulomnale Passage, 10 min HWZ
Optison®	GE Healthcare	Perfluorcarbon	transpulomnale Passage, Ø 2 - 4,5 µm < 10 min HWZ

Bei niedriger Bildwiederholrate kann die Langlebigkeit der Mikrobläschen gesteigert werden. Die so genannte low-MI-Phaseninversionstechnik (97) nutzt zur Bildentstehung das gesamte Frequenzspektrum, das Rückstreusignal der Mikrobläschen kann somit vollständig ausgenutzt werden. Im Vergleich zum THI resultiert eine weitere Reduktion der Sendeenergie ($MI < 0,1$). Die USKM erlauben somit eine Darstellung des renalen Blutflusses (97-98) unter kontinuierlicher Beschallung (real time perfusion imaging).

Das relativ kurze Zeitfenster nach Applikation des Echosignalverstärkers Levovist®, die geringe Druckstabilität der Substanz im Ultraschallfeld und die zunächst limitierte technische Ausstattung der Ultraschallgeräte waren Gründe für die bislang fehlende Etablierung dieser neuen Technik in der Routinediagnostik.

4.2 Potentielle Anwendungen

In den ersten 4 Wochen nach NTX gilt es die akute Abstoßung aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen von der ATN zu differenzieren. Dabei kann die Rejektion histologisch in verschiedene Stadien unterteilt werden. Grundlegend sind vaskuläre und interstitielle Rejektionen zu differenzieren. Im klinischen Alltag spielt hier die Bezeichnung „delayed graft function“ - verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantates (DGF) eine besondere Rolle, da sie pathognomonisch für Erkrankungen wie ATN oder Borderline-Rejektion ist. Bei der histologischen Klassifikation der Rejektion haben sich international die Richtlinien des Banff-Schemas durchgesetzt, die 1997 modifiziert wurden. Diese Klassifikation korreliert mit dem Langzeitüberleben der Transplantatnieren (36), (Tab. 5).

Tab.5: Kriterien der modifizierten Banff 97-Klassifikation für akute Nierentransplantatabstoßung [29]

Rejektionstyp	Histologische Befunde
Borderline	fokale, milde Tubulitis, keine Intima-Arteriitis
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

Die Banff 97-Klassifikation ermöglicht eine detaillierte Einschätzung der akuten Rejektion, vor allem wenn sie unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts gesehen wird. Allerdings hat sich die Genauigkeit der histologischen Diagnosefindung in den letzten Jahren nicht signifikant verbessert (36). In die Klassifikation geht der Grad der Entzündung an Nierentubuli und Gefäßen ein.

Während die Nierenvaskularisation oder die Vaskularisation eines renalen Tumors bereits durch die subjektive Beurteilung der USKM-Anflutung im Transplantat (z.B. zur Abschätzung eines Perfusionsdefekts) eingeschätzt werden kann (99), ist zur Bestimmung der Nierenperfusion der Einsatz quantitativer Verfahren notwendig (96-98). Da sich histologisch unterschiedliche Stadien aufgrund der Beteiligung der kortikalen Kapillargefäße differenzieren lassen und die USKM als so genannte echte „Blutpoolkontrastmittel“ aufzufassen sind, war aus unserer Sicht eine Differenzierung dieser Stadien mit der KM-spezifischen Bildgebung denkbar. Diese Hypothese bildete die Grundlage der vorliegenden Publikation zum Einsatz von USKM an Transplantatnieren (D).

4.3 Spezielle Untersuchungstechniken

Um die Nierenvaskularisation oder die Vaskularisation eines renalen Tumors zu charakterisieren kamen bislang verschiedene kontrastmittelspezifische Techniken zum Einsatz. Grundlage war die Entwicklung der Phasen- oder Pulsinversionstechnik (wideband harmonic imaging), wobei die zweite harmonische Echoantwort der nichtlinearen Reflektoren der Mikrobläschen des USKM zur Bildentstehung nach Aussendung von 2 um 180° phasenversetzten Schallimpulsen ausgenutzt wird (100). Ziel ist eine Visualisierung des Transplantates mit besonders niedriger Schallenergie ($MI < 0,3$). Als Standardgröße hat sich für die USKM-Sonographie allgemein die Angabe des mechanischen Index durchgesetzt, wenngleich erhebliche Schwankungen der Werte in Abhängigkeit vom eingesetzten Ultraschallsystem und der jeweiligen kontrastspezifischen Technik zu berücksichtigen sind.

Weiterhin ist der tatsächliche lokale Schalldruck (der MI errechnet sich aus dem maximalen negativen Schalldruck dividiert durch die Quadratwurzel aus der eingebrachten Frequenz) im Schallfeld variabel, z.B. durch Schallabschwächung, so dass MI-Werte lediglich als Anhaltspunkte dienen sollten.

In den letzten Jahren konnten verschiedene Quantifizierungsansätze für die USKM-Sonographie entwickelt werden, die indirekt auf Parameter der Perfusion von Organen wie Leber oder Niere rückschliessen lassen.

Unsere Arbeit (D) beschäftigte sich mit dem Ansatz der mathematischen Beschreibung der Signalintensitätszeitkurve (TIC) zur Beurteilung der Transplantatnierenfunktion. Bei einem ersten Kollektiv von 22 frisch nierentransplantierten Patienten wurde die arterielle Anflutungsphase des USKM SonoVue® (Bracco) mittels TIC-Messung untersucht. Es wurde über ein im Ultraschallsystemen (Aplio 80, Toshiba) integriertes Tool innerhalb einer region of interest (ROI) der zeitliche Verlauf der Signalintensität nach Bolus-Applikation des USKM dargestellt (48). Diese Boluskinetik entspricht einer wash-in und wash-out Kinetik. Erfasst wurde hierbei die mittlere Pixelhelligkeit (=Intensität) in einer ROI über die Zeit. Die Boluskinetik folgt dem Indikator-Verdünnungsprinzip, wobei die Höhe der Auswaschkurve als Maß für das Blutvolumen und die Auswaschzeit als Maß für den Blutfluss angesehen werden kann und diese Werte somit die Funktion des transplantierten Organs kennzeichnen. Grundannahme dieser Methode ist die homogene Verteilung der Mikrobläschen im Blut ohne Extravasation. Da bei der i.v.-Bolusapplikation kein exakter reproduzierbarer Bolus möglich ist, bestehen Limitationen dieser technisch praktikablen Methode, ein Vergleich zwischen transplantierten Patienten war somit schwierig durchführbar (67).

In ähnlicher Weise wie die Erfassung der Boluskinetik kann im selben Untersuchungsgang die Transitzeit, d.h. die Zeit die das USKM benötigt um das Transplantat zu durchströmen, bestimmt werden. ROI werden in der Nierenarterie und Nierenvene im Hilus platziert und erste Signaländerungen erfasst. Die resultierende Zeitdifferenz kann dann als Transitzeit beschrieben werden und dient als Maß für die generelle Nierenperfusion (48). Anwendungen beim Transplantat ergeben sich aus der Vorstellung, dass bei einer globalen Minderperfusion des Transplantates (z.B. bei der chronischen Transplantatnephropathie) die Transitzeit gesteigert ist. Da die Transplantatniere in der Fossa iliaca fixiert ist und nur einer geringen Atemexkursion unterliegt, war die Ermittlung der TIC und der Transitzeit mit relativ konstanter Schallkopfposition und bei nur geringen Bewegungsartefakten durchführbar. Gleichzeitig können moderne Verfahren des ROI-Tracking zur Standardisierung der Methode beitragen. Typisches Charakteristikum einer TIC bei guter Transplantatfunktion ist ein rascher Signalanstieg bis zum Erreichen eines Peak-Maximums sowie ein relativ flacher Kurvenverlauf in der Abflutphase des USKM. Zur Erfassung dieser USKM-Kurvendynamik wurden in unserer Studie verschiedene mathematische Parameter definiert. Der Intensitätswert (=mittlere Pixelhelligkeit) am Beginn der Anflutungskurve wurde als Ausgangswert (I_x) bezeichnet werden, der Zeitpunkt des Beginns des ersten eindeutigen Signalanstieges als $t_{baseline}$ und der zugehörige Intensitätswert als $I_{baseline}$ definiert. Das Erreichen des Intensitätsmaximums (I_{peak}) definiert den Zeitpunkt t_{peak} . Der Abstieg konnte durch die einfache Berechnung der Zeit $t_{decrease}$ ($t_{decrease} = t_{peak} + \{t_{peak} - t_{baseline}\}$), welche ihrerseits die Intensität $I_{decrease}$ definiert, bestimmt werden (48, 84).

Anschließend kann eine Berechnung des Anstieges und des Abstieges der Anflutungskurve in unterschiedlichen vaskulären Territorien, z.B. im Bereich der A. interlobaris und im Nierencortex durchgeführt werden.

$$\text{Anstieg} = \frac{(I_{\text{peak}} - I_{\text{baseline}})}{(t_{\text{peak}} - t_{\text{baseline}})}$$

$$\text{Abstieg} = \frac{(I_{\text{peak}} - I_{\text{decrease}})}{t_{\text{decrease}}}$$

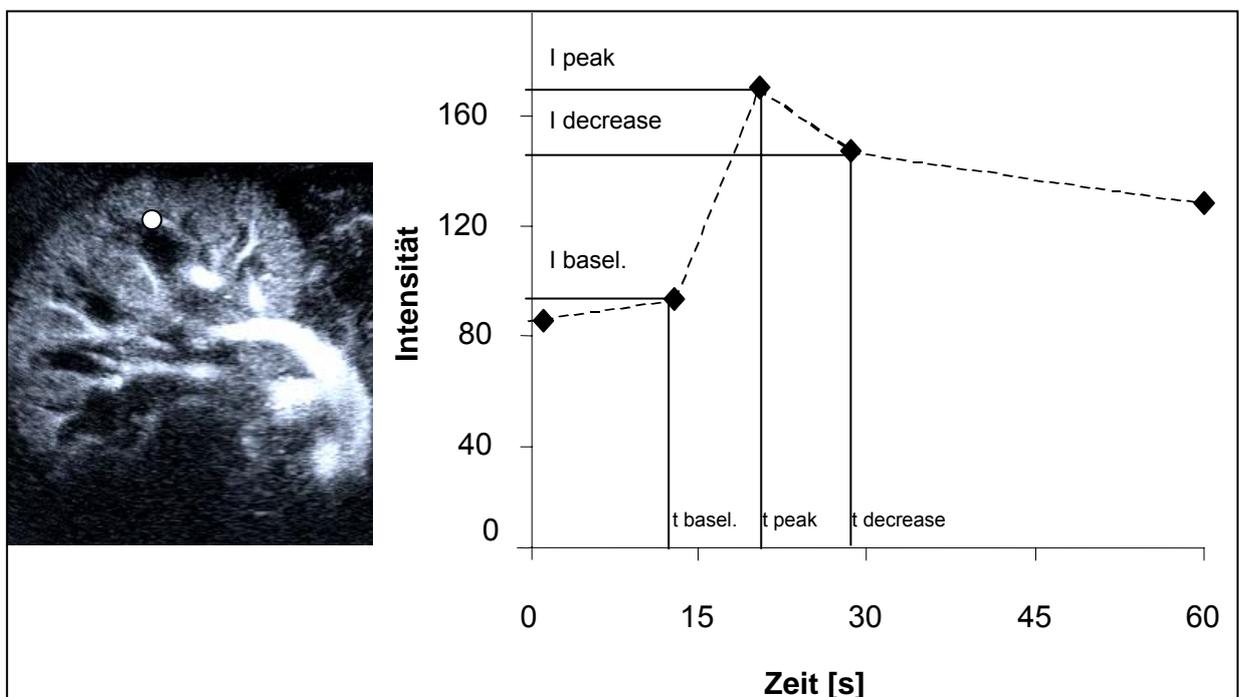


Abb. 10: Definition von Messungspunkten der TIC im Bereich der A. interlobaris (weißer Punkt) als Grundlage der An- und Abstiegsberechnung

Um einen Vergleich innerhalb des Transplantates unabhängig von der Herz-Kreislaufsituation zu erreichen, wurden die Anstiege der Anflutungskurven der Interlobararterie und des Nierencortex definiert und ins Verhältnis gesetzt. Der berechnete Wert wurde als ratio und später als Perfusionsquotient (PQ) bezeichnet.

$$PQ = \frac{\text{Anstieg A. interlobaris}}{\text{Anstieg Nierencortex}}$$

Problematisch war bei diesem Ansatz das Erreichen einer weitgehenden Konstanz der Ultraschallparameter Sendeleistung, Gesamtverstärkung, ROI-Größe, Entfernung des Transplantates vom Schallkopf, Zeit und Ort des applizierten Bolus um eine Verlaufskontrolle im individuellen Fall zu ermöglichen. Alle Patienten wurden zu diesem Zweck nach einem standardisierten Protokoll mittels 2,4 ml intravenös applizierten Bolus des USKM SonoVue® (Bracco Altana) zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag nach Nierentransplantation untersucht. Die Untersuchungen wurden mittels high end Ultraschallsystem (Aplio 80 XV, Toshiba) und einem kontrastfähigen 3,5-MHz-Breitbandschallkopf sowie unter Einsatz der kontrastspezifischen Bildgebung (Contrast Harmonie Imaging) durchgeführt. Hervorzuheben ist, dass alle Untersuchungen bei niedrigem MI (0,1) stattfanden.

Die arterielle Anflutung wurde im digitalen Bildspeicher über 60 s dokumentiert (Bildwiederholrate: 10 Bilder pro s). Anschließend erfolgte die Bewertung der Kontrastmittel-Kinetik über die im Ultraschallsystem integrierte TIC-Software im Bereich der Hauptnierenarterie, der A. interlobaris, subkapsulär im Nierenkortex und in der Nierenvene. Zwölf Patienten zeigten einen komplikationslosen klinischen Verlauf (Nichtrejektionsgruppe). In der Kontrastmittel-gestützten Sonographie folgte dem schnellen und steilen Anstieg, welcher in der Hauptnierenarterie ($11,7 \pm 4,5$ intensity units/s), der A. interlobaris ($8,7 \pm 4,6$ intensity units/s) und subkapsulär ($8,3 \pm 3,7$ intensity units/s) vergleichbar steil ausgebildet war, ein wash-out mit anschließender Plateauphase.

6 Patienten zeigten am 5. - 6. postoperativen Tag eine histologisch gesicherte akute Rejektion (Rejektionsgruppe). In der Rejektionsgruppe zeigte sich ein verzögerter (time to peak subkapsulär, Rejektionsgruppe: $32,9 \pm 8,3$ s versus Nichtrejektionsgruppe: $20,9 \pm 4,7$ s, $p < 0,05$) sowie geringerer prozentualer Anstieg subkapsulär (Rejektionsgruppe: $41,2 \pm 21,9$ % versus Nichtrejektionsgruppe: $114,4 \pm 59,8$ %, $p < 0,05$). Der subkapsuläre Bereich ($3,8 \pm 2,3$ intensity units/s) zeigte bei Patienten mit Rejektion einen geringeren Anstieg im Vergleich zur Hauptnierenarterie ($7,9 \pm 5,9$ intensity units/s) und A. interlobaris ($8,7 \pm 3,7$ intensity units/s). Der RI, welcher zum Zeitpunkt der KM-Untersuchung im Normbereich lag (Rejektionsgruppe Tag 5: $0,78 \pm 0,06$), zeigte im späteren Verlauf einen pathologischen Anstieg (Rejektionsgruppe Tag 7: $0,93 \pm 0,09$). Die Quantifizierung der arteriellen Anflutung in der frühen Phase nach Nierentransplantation durch USKM war in dieser Pilotstudie somit möglich (Tab. 6).

Tab. 6: Wichtige Parameter der TIC-Messung zur Differenzierung der Gruppen (*= $p < 0,05$)

contrast medium dynamics		Rejection (n = 6)	Nonrejection (n = 12)
time to peak	sec	$32.9 \pm 8.3^*$	20.9 ± 4.7
increase	intensity units/sec		
main renal artery		7.9 ± 5.9	11.7 ± 4.5
interlobar artery		8.7 ± 3.8	8.7 ± 4.6
subcapsular		$3.8 \pm 2.3^*$	8.3 ± 3.7

Die verlängerte und variierende Anflutzeit (so genanntes venöses Pooling) bei i.v.-Bolusapplikation des USKM stellte ein Problem der Studie dar. Für die komplexe mathematische Beschreibung des Blutflusses ist das Modell nur bedingt geeignet.

Innerhalb eines vaskulären Territoriums konnte am Perfusionsmodell der Niere als weitere Methode die so genannte replenishment-Kinetik beschrieben und der einfachen Boluskinetik gegenübergestellt werden (96-98). Grundlage dieser Methode ist das Wiederauffüllen eines Gewebeareals mit Mikrobläschen nach ihrer Zerstörung durch einen einmalig hohen und kurzen Ultraschallpuls. Vorteilhaft gegenüber der Boluskinetik kann bei Einsatz dieser Technik von einem relativ konstanten USKM-Niveau nach Zerstörung und Wiederanfluten der Mikrobläschen ausgegangen werden. Standardisierte Untersuchungs-Sequenzen mit einem „Zerstörungspuls“ gefolgt von einem Ultraschallsignal niedriger Schallenergie könnte vordefiniert werden. Die resultierende Wiederanflutungskinetik entspricht einer Exponentialkurve und wird durch eine Funktion beschreiben, welche mittlerweile bereits in einigen Auswerte-Tools implementiert ist (98, 102, H).

$$Y = s + A (1 - e^{-\beta t})$$

$$A = \text{Blutvolumen}$$

$$\beta = \text{Geschwindigkeit der Wiederanflutung des USKM}$$

Dieses Wiederanflutungsmodell kann für unterschiedlichste Fragestellungen und Organsysteme wie Niere, Myokard oder Hirnparenchym zur Perfusionsquantifizierung ausgenutzt werden. Während beim Myokardinfarkt (78 Buch) erste klinische Daten vorliegen, beschränken sich die Arbeiten zur renalen Perfusion überwiegend auf tierexperimentelle Arbeiten (96-98, 101-102). Zu beachten ist hier allerdings die potentielle Gefahr der Gefäßschädigung bei hoher Sendeleistung, so dass unsere Arbeitsgruppe diese Frage gerade in einer aktuellen Studie tierexperimentell untersucht.

Originalarbeiten des Kapitels 4

- [D] Fischer T, Mühler M, Kröncke TJ, Lembcke A, Rudolph J, Diekmann F, Ebeling V, Thomas A, Greis C, Hamm B, Filimonow S. Early Postoperative Ultrasound of Kidney Transplants: Evaluation of Contrast Medium Dynamics Using Time-intensity Curves. Fortschr Röntgenstr 2004; 176:472-7.
- [H] Fischer T, Filimonow S, Mutze S, Morgera S, Thomas A. Die Transplantatniere: Farbkodierte Duplexsonographie und kontrastmittelverstärkte Sonographie in der Beurteilung nephrologischer und chirurgischer Komplikationen. Fortschr Röntgenstr 2006 178:1-10 (im Druck)