

6. Zusammenfassende Diskussion

Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit war die funktionelle Beurteilung der Transplantatnieren anhand moderner sonographischer Techniken. Insbesondere die Einführung der harmonischen Bildgebung (76-71) und der kontrastmittelgestützten Sonographie (88-91) zur Detektion von Komplikationen in der frühen postoperativen Phase bildeten dabei den Schwerpunkt. Erstmals konnte dieses neue Verfahren an nierentransplantierten Patienten evaluiert werden.

In den letzten Jahren haben die harmonischen Ultraschalltechniken sowie die Einführung der Ultraschall-Kontrastmittel das Spektrum der abdominalen Sonographie revolutioniert. Die Steigerung der Bildqualität konnte von einzelnen Arbeitsgruppen auf die verbesserte laterale Auflösung und die Minimierung des Bildrauschens zurückgeführt werden (67, 72). Basistechnik der Kontrastmittelspezifischen Bildgebung und der Kontrastoptimierung des B-Bildes ist das Tissue Harmonic Imaging (THI). Diese Technik ist als Weiterentwicklung des B-Bildes zu sehen, wobei im Unterschied zu diesem zur Bilderzeugung nicht das fundamentale Echo ausgenutzt wird, sondern durch Filterung der nicht lineare Schwingungsanteil des Gewebes. Dieses Phänomen der frequenzselektiven Unterdrückung des Normalgewebes zeigte auch in unseren Arbeiten (B) eine Steigerung der Bildqualität mit verbesserter lateraler Auflösung und Minimierung des Bildrauschens. Dies führte wiederum zur verbesserten Detektion pathologischer Befunde im Ultraschallbild. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass durch Kombination des Verfahrens mit der photopischen Bildgebung eine hohe Sensitivität beim Ausschluss oder Nachweis einer fokalen Pathologie erzielt werden kann (AUC-Analyse 0,994, $p < 0,05$).

Unter photopischer Bildgebung wurde dabei die Bildeinfärbung mit einem rotbraunen Farbton sowie die computergestützte Helligkeits- und Kontrastoptimierung des Bildes verstanden. Die wesentlichen Grundlagen der klinischen Anwendung dieses Verfahrens wurden durch Bleck und Gebel publiziert (72-73), wobei erstmals ein Algorithmus zum rechnerkontrollierten Kontrast- und Helligkeitsausgleich des Ultraschallbildes eingesetzt wurde.

Eine Verbesserung der harmonischen THI-Technik stellte die Phaseninversion dar (67), welche auch als Pulsinversionstechnik bezeichnet wird und gleichzeitig die Grundlage zur Visualisierung der Ultraschallkontrastmittel bildet. In unseren Studien nutzten wir zwei um 180 Grad phasenversetzte Schallimpulse, wobei die sich spiegelbildlich zueinander verhaltenen linearen Echos ausgelöscht wurden, so dass zur Bilderzeugung lediglich die sich nicht spiegelbildlich zueinander verhaltenen harmonischen Oberwellen zu Verfügung standen. Mit diesem Verfahren gelang die Darstellung und subjektive Beurteilung der Nierenvaskularisation nach Applikation eines Ultraschallkontrastmittels (D, H, E). Grundlage der sonographischen Kontrastmittel (88-92) sind dabei kleinste Gasbläschen mit einem Durchmesser von 1-10 µm, welche durch Substanzen wie Palmitat oder eine Phospholipidschicht im Ultraschallfeld stabilisiert werden. Durch den Einsatz dieser speziellen Kontrastmittel konnten wir die Aufdeckung chirurgischer Komplikationen in der frühen postoperativen Phase optimieren. Da die Darstellung und Abgrenzung eines perirenal oder subkapsulären Hämatoms in der B-Bildsonographie in Abhängigkeit vom Organisationsgrad erschwert ist, wurde durch den Einsatz der USKM-gestützten Sonographie die Detektion von perirenal Hämatomen verbessert (Steigerung der Detektionsrate um 53% im Vergleich zum B-Bild).

Es konnte gezeigt werden, dass auch ein perirenales Hämatom die subkapsuläre Perfusion beeinflussen kann (H, E). Es kam in unseren Studien durch die Perfusionswirksamkeit des Hämatoms zur deutlich verzögerten time to peak zwischen Interlobararterie und Nierencortex ($\Delta t_{\text{peak}} 1,4 \pm 1,3$ s versus $-0,4 \pm 1,5$ s, $p < 0,05$) nach Applikation des USKM. Das Hämatom muss somit als Differentialdiagnose der Rejektion bei der Beurteilung von Boluskinetiken (H, E) und bei Anwendung der FKDS zur Bestimmung des Resistance Index (RI), wie in der Literatur diskutiert (36-38), berücksichtigt werden. Gleichzeitig kann die Methode zur Indikationsstellung der Hämatomausräumung vor geplanter Operation herangezogen werden.

Die Beurteilung der Vaskularisation der Transplantatniere mittels USKM wurde bislang nur wenig diskutiert (93-95). Der Ausschluss eines Perfusionsdefektes bei operativ komplizierter Gefäßanastomose von Polgefäßen war dabei als eine erste konkrete klinische Fragestellung zu bearbeiten. Die USKM-Sonographie zeigte sich dabei als eine einfache Möglichkeit in einem Untersuchungsgang den Nierenhilus und das Nierenparenchym zu beurteilen (H, E) und die Darstellung eines Perfusionsdefektes gelang nach USKM-Gabe im Vergleich zum Power Doppler (PD) mühelos. Sowohl im B-Bild als auch mittels PD war der Perfusionsdefekt nur unzureichend abgrenzbar. Traten zusätzliche Komplikationen wie eine Rejektion auf, wurde die Transplantatbiopsie nicht im Bereich des Perfusionsdefektes durchgeführt um histologische Fehlbefunde zu vermeiden, so dass das Aufsuchen des Defektes für die klinischen Kollegen bedeutsam und relevant war. Insgesamt waren 2/3 der Perfusionsdefekte nur in der USKM-Sonographie im vollen Ausmaß erfassbar.

In der langfristigen Kontrolle von Transplantatnierenempfängern sind das Erkennen und die Differentialdiagnose zystischer und solider Raumforderungen wichtig. Bei der Evaluation der Eigennieren konnte bereits die Darstellung und Dignitätsbeurteilung renaler Raumforderungen erfolgreich beschrieben werden (106-107). Mittels USKM-Sonographie war auch bei unserem Patientengut die Dignitätsbeurteilung von Raumforderungen möglich. So zeigten eingeblutete Nierenzysten keine Vaskularisation, während Nierenzellkarzinome vaskularisiert waren und in der Parenchymphase ein wash out zeigten. Für die Nachsorge von Nierentransplantaten ist diese Abklärung bedeutsam, da eine frühzeitige Diagnose die Möglichkeit einer organerhaltenden Tumorenukleation offen lässt.

Um hingegen nephrologische Komplikationen wie die akute Tubulusnekrose oder die akute Rejektion zu erfassen, war die Abschätzung der Perfusion der Transplantatniere notwendig. Hier erarbeiteten wir ein standardisiertes Protokoll zum Einsatz eines quantitativen Verfahrens auf der Grundlage der Signalintensitätszeitkurve. Wir betrachteten den zeitlichen Verlauf der Signalintensität nach bolusförmiger Applikation des USKM (Boluskinetik). Als typisches Charakteristikum dieser Kurven bei guter Transplantatfunktion waren ein rascher Signalanstieg bis zum Erreichen eines Peak-Maximums sowie ein relativ flacher Kurvenverlauf in der Abflutphase des USKM festzustellen. Eine Vielzahl von Studien konnte demgegenüber Limitationen der konventionellen Farbduplex-Sonographie aufzeigen. Insbesondere der variable und wenig standardisierte Messort im Bereich der Interlobararterien, ein gesteigerter intraabdomineller Druck oder die erhöhte Herzfrequenz (36-38) können zu einer fehlerhaften Einschätzung der Transplantatnierenfunktion beitragen.

Eine Vielzahl von individuellen Faktoren des einzelnen Patienten, wie beispielsweise die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin, kann den RI oder PI verändern (36, 49). Auch wenn die Transplantatniere infolge Denervierung nicht denselben Gesetzmäßigkeiten unterliegt wie die orthotope Niere, so sind Faktoren wie Hypertonie oder Arteriosklerose bei der Bewertung der Parameter der FKDS zu berücksichtigen. Die unzureichende Eindringtiefe der FKDS bei tief liegenden Anastomosen stellt ebenfalls eine wichtige Limitation dar (44-46).

Unsere Arbeiten nutzen die Möglichkeit zur Beurteilung der Vaskularisation des gesamten Organs. Um im Gegensatz zur FKDS einen individuellen Vergleich innerhalb des Transplantates unabhängig von der Herz-Kreislaufsituation des Patienten zu erreichen, wurden die Verhältnisse der Anstiege der Anflutungskurven der Interlobararterie und des Nierencortex definiert. Der so berechnete Wert wurde als Perfusionsquotient (PQ) bezeichnet. Bei akuter Rejektion zeigte sich ein flacher Verlauf der Signalintensitätszeitkurve im Nierencortex. Dies führte bei Patienten mit vaskulärer Rejektion zu einem 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 und der Bestimmung des RI mittels FKDS überlegen (F).

Patienten mit einer akuten Tubulusnekrose zeigten ebenfalls charakteristische Kurvenverläufe, eine moderate Erhöhung des PQ war mit einer verlängerten Zeitdifferenz des Signalintensitätsanstieges im Nierencortex kombiniert (Δt_{peak} 1,9 \pm 5,7 s versus -0,4 \pm 1,5 s, $p < 0,05$). Diese potentielle Differenzierung zur vaskulären Rejektion war mittels FKDS nicht möglich (28, 50).

Zeigten sich Veränderungen des PQ oder eine verlängerte Zeitdifferenz führte dies in unserem Zentrum zu einer sofortigen histologischen Sicherung durch die US-gestützte Stanzbiopsie. Ziel war die frühzeitige Therapie dieser Veränderungen, welche sich bei Rejektion und Tubulusnekrose fundamental unterscheidet (F).

Die interstitielle Rejektion konnte nicht mittels USKM abgebildet werden. Dies ist erklärbar durch die fehlende Gefäßbeteiligung ($PQ=1,1\pm0,6$, $\Delta t_{\text{peak}} 0,1\pm2,1$ s versus $0,4\pm1,5$ s, $p>0,05$). Erst bei signifikanter Ödembildung waren auch in diesem Subkollektiv pathologische Kurvenverläufe abbildbar, welche sich in den späteren Verlaufskontrollen zeigten. Diese war in der Regel mit einem höheren Grad der histologisch nachweisbaren Tubulitis vergesellschaftet. Arbeiten, die sich mit der Verlaufsbeurteilung befassen, sollten angestrebt werden. So konnte das Verfahren bereits zur Verlaufskontrolle der Rejektionstherapie eingesetzt werden. Die sichere Erfassung der Perfusion des gesamten Organs bei adipösen Empfängern durch den Einsatz des USKM wurde als vorteilhaft (F) gegenüber dem PD beschrieben (27-28). Valide Ergebnisse lieferte die konventionelle FKDS bislang in der Verlaufsbeurteilung bei guter Funktion sowie in der Abschätzung der Prognose in Bezug auf das Transplantatüberleben (19, 29).

Zur schnellen und übersichtlichen Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Anflutung von USKM in den zentralen Nierengefäßen und im Nierencortex wurde ein Programm zur standardisierten farbigen Kodierung dieser Zeitinformation in einem einzigen parametrischen Bild erarbeitet (G).

Ziel der untersuchten Methode der zeitaufgelösten Darstellung der Signalintensität war die möglichst einfache, schnelle und standardisierte Differenzierung der Patienten mit akuter Rejektion von einem Normalkollektiv. Dies gelang mit dem Einsatz der neuen Methodik des Arrival Time Parametric Imaging. Im Anschluss an die Bestimmung der realen Zeitdifferenz erfolgte die farbige Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Anflutung des USKM von der Hauptnierenarterie bis in den Nierencortex mittels einer windowsbasierten Software. Wie bei der Bestimmung der Zeitdifferenz, begann der Vorgang der Farbdarstellung im Moment des ersten Signalanstieges in der Hauptnierenarterie. Graphisch dargestellt wurden dann die ersten 10 s der Anflutung des USKM. Eine im Vorversuch evaluierte Farbskala wurde bei allen Patienten standardisiert eingesetzt, wobei jedem Bild der gleiche Schwellwert der Intensität zu Grunde lag (G). Wir konnten zeigen, dass die USKM-Sonographie (88-91) in Form der zeitaufgelösten Darstellung der Signalintensität in einem Bild der B-Mode Volumenbestimmung und RI Bestimmung überlegen (17) ist. Veränderungen in der Anflutphase des USKM, welche farbig zusammenfassend dargestellt wurden, korrelierten sehr gut mit den histologischen Veränderungen. Wiederum zeigte die vaskuläre Rejektion die schwerste Kompromittierung der Nierenkortexpfusion. Zeigten sich hingegen unauffällige parametrische Bilder korrelierte dies in allen Fällen mit einer guten Transplantatfunktion. Zukünftig ist eine Berechnung des PQ nur bei verändertem parametrischen Bild denkbar, was eine praktikable und zeitnahe Anwendung der USKM-Sonographie ermöglichen könnte.