

Aus der Klinik für Urologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Evaluation der Nierenfunktion bei Nierenlebendspendern im  
kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS) – eine prospektive  
Studie“**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nasrin El-Bandar

aus Berlin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Relevanz der Nierenlebendspende.....	1
1.2 Erweiterung des Spenderpools und Outcome des Empfängers.....	3
1.3 Risiken einer Nierenlebendspende.....	4
1.4 Untersuchungen im Rahmen der Spenderevaluation.....	5
1.5 Voraussetzungen für den Spender.....	7
1.6 Operative Techniken.....	9
1.7 Seitenwahl.....	11
1.8 Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion in der Lebendspendevorbereitung.....	12
1.8.1 Laborchemische Aspekte zur Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR).....	12
1.8.2 Bestimmung der Clearance.....	13
1.8.3 Bildgebende Verfahren.....	16
1.9 Evaluation der Nierenfunktion in den Transplantationszentren.....	17
1.10 Die kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS).....	19
1.10.1 Das Ultraschall-Kontrastmittel (UKM).....	19
1.10.2 Beurteilung der Perfusion im CEUS.....	20
1.10.3 Vorteile von CEUS.....	22
1.10.4 Einsatzgebiete von CEUS.....	23
2 Zielsetzung.....	26
3 Material und Methoden.....	29
3.1 Studiendesign und Patientenkohorte.....	29
3.2 CEUS-Untersuchungsprotokoll.....	30
3.3 Quantitative Perfusionsanalyse.....	31
3.4 Perfusionsparameter.....	33
3.5 Patientendaten und Nierenfunktionsuntersuchungen.....	35
3.6 Statistische Analyse.....	36
4 Ergebnisse.....	38

4.1	Epidemiologie und Übersicht der Nierenfunktionsparameter.....	38
4.2	Darstellung der CEUS-Parameter .....	41
4.3	Evaluation der Gesamtnierenfunktion präoperativ .....	43
4.3.1	Vergleich verschiedener Messmethoden.....	43
4.3.2	Vergleich zwischen CEUS und der Gesamtnierenfunktion präoperativ .....	45
4.4	Evaluation der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ .....	47
4.4.1	Vergleich verschiedener Messmethoden.....	47
4.4.2	Vergleich zwischen CEUS und der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ .....	48
4.5	Evaluation der postoperativen Nierenfunktion .....	49
4.5.1	Vergleich mit der präoperativen Nierenfunktion der verbliebenen Niere .....	49
4.5.2	Vergleich zwischen CEUS und der postoperativen Nierenfunktion .....	50
4.6	Untersuchung von Einflussfaktoren im CEUS.....	50
5	Diskussion .....	54
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	54
5.2	BMI als Einflussfaktor .....	54
5.3	Einfluss der Geräteeinstellungen .....	55
5.4	Weitere Einflussfaktoren.....	57
5.5	Hyperperfusion bei verminderter Nierenfunktion.....	58
5.6	Vergleich mit anderen CEUS-Studien .....	60
5.7	Vergleich mit anderen Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion .....	62
5.8	CEUS in der Lebendspendevorbereitung .....	63
5.9	Limitationen .....	64
6	Schlussfolgerung .....	66
7	Literaturverzeichnis .....	67
8	Eidesstattliche Versicherung.....	75
9	Lebenslauf.....	77
10	Publikationsliste .....	80
11	Danksagung .....	82

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Nierenlebendspende in Deutschland von 2000 bis 2019 .....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Nierentransplantation in Deutschland .....	3
Abbildung 3: Laparoskopische Donornephrektomie links .....	10
Abbildung 4: Nierenszintigraphie mit MAG3 .....	14
Abbildung 5: Nierentiefe in der Computertomographie (CT) .....	15
Abbildung 6: CT zur Evaluation der Nieren im Rahmen einer Nierenlebendspende .....	16
Abbildung 7: Darstellung eines Mikrobläschens .....	20
Abbildung 8: Darstellung der Nierenperfusion im CEUS .....	21
Abbildung 9: Darstellung einer Nierenzyste im CEUS .....	24
Abbildung 10: Darstellung der MAG3-Szintigraphie in Kurvendiagrammen .....	27
Abbildung 11: Darstellung der Zeit-Intensitätskurve .....	32
Abbildung 12: Darstellung einer Cortex-ROI mit einer Zeit-Intensitätskurve .....	33
Abbildung 13: Darstellung der CEUS-Perfusionsparameter in einem Modell .....	34
Abbildung 14: Boxplots zur Darstellung von DTPA-Clearance und eGFR .....	39
Abbildung 15: Graphische Darstellung zur Verteilung der entnommenen Nieren und der Nieren mit dem größeren Funktionsanteil .....	41
Abbildung 16: Darstellung von MeanLin und RT in Boxplots .....	43
Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung von DTPA und eGFR (CG) .....	44
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen MeanLin und DTPA bzw. eGFR (CKD-EPI) in Streudiagrammen .....	46
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen MeanLin und eGFR (CG) bzw. Gesamtnierenvolumen. ....	46
Abbildung 20: Darstellung von MeanLin und DTPA unter Berücksichtigung des BMI in einem Streudiagramm .....	51
Abbildung 21: Streudiagramm zur Darstellung des Verhältnisses zwischen dem BMI und MeanLin .....	52
Abbildung 22: Darstellung des CEUS-Signals in Abhängigkeit vom Gain .....	57
Abbildung 23: Darstellung der Wiederanflutungskinetik in einem Perfusionsmodell .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Checkliste Spender .....	6
Tabelle 2: Kriterien des Amsterdamer Forums .....	7
Tabelle 3: Evaluation der Nierenfunktion bei Nierenlebendspendern in den Eurotransplant-Ländern. Tabelle modifiziert nach Halleck et al. [61].....	18
Tabelle 4: Übersicht der Signalintensitätsparameter im CEUS .....	34
Tabelle 5: Übersicht der zeitbezogenen Parameter im CEUS .....	35
Tabelle 6: Nierenfunktionsuntersuchungen präoperativ .....	39
Tabelle 7: Darstellung der Nierenfunktion postoperativ .....	40
Tabelle 8: CEUS-Parameter zur Beurteilung der Signalintensität .....	42
Tabelle 9: Darstellung der zeitbezogenen CEUS-Parameter .....	42
Tabelle 10: Evaluation der Nierenfunktion präoperativ .....	44
Tabelle 11: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit Nierenfunktionsuntersuchungen .....	45
Tabelle 12. Korrelation von zeitbezogenen Parametern im CEUS mit Nierenfunktionsuntersuchungen .....	47
Tabelle 13: Evaluation der seitengetrenten Nierenfunktion präoperativ .....	48
Tabelle 14: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit der seitengetrenten Nierenfunktion .....	48
Tabelle 15: Korrelation der eGFR postoperativ mit verschiedenen Nierenfunktionsuntersuchungen präoperativ .....	49
Tabelle 16: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit der postoperativen Nierenfunktion .....	50
Tabelle 17: Korrelationen zwischen MeanLin und der Nierenfunktion bei normalgewichtigen Patienten .....	52
Tabelle 18: Darstellung von möglichen Einflussfaktoren auf die DTPA-Clearance in einer Regressions-Analyse.....	53
Tabelle 19: Darstellung von möglichen Einflussfaktoren auf die DTPA-Clearance bei normalgewichtigen Patienten .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

[a.u.]	Arbitrary units
AUC	Fläche unter der fallenden Kurve
CEUS	Kontrastmittelunterstützter Ultraschall (contrast enhanced ultrasound)
CG	Cockcroft-Gault
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation
CT	Computertomographie
DGF	Delayed Graft Function
DN	Diabetische Nephropathie
DR	Dynamic Range (Dynamischer Bereich)
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Estimated GFR (geschätzte GFR)
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
FPS	Frames Per Second
G	Gain
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MeanLin	Durchschnittliche Kontrastsignalintensität
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnetresonanztomographie

mTTI	Mean Transit Time local
P	Amplitude
PE	Peak-Enhancement
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QOF	Quality of Fit
RT	Rise Time
[s]	Sekunden
TTP	Time to Peak
UKM	Ultraschall-Kontrastmittel
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve (AUC (TI:TTP))
WiPI	Wash-in Perfusion Index
WiR	Wash-in-Rate
WiWoAUC	Wash-in and Wash-out-AUC
WoAUC	Wash-out AUC (AUC (TTP:TO))
WoR	Wash-out-Rate

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der kontrastmittelunterstützte Ultraschall (CEUS) hat breite Anwendung in der Untersuchung von verschiedenen Organen zur Differenzierung von Pathologien gefunden. In der Niere wird der CEUS vornehmlich zur Beurteilung von fokalen Läsionen eingesetzt. Allerdings wurde der CEUS bisher nicht auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion untersucht. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Nierenperfusion im CEUS und der Nierenfunktion zu untersuchen, erhielten Nierenlebendspender im Rahmen dieser prospektiven Pilotstudie eine CEUS-Untersuchung der Nieren.

**Material und Methoden:** Zwischen April 2018 und März 2020 wurden insgesamt 30 Nierenlebendspender eingeschlossen und 60 Nieren untersucht. Alle Patienten erhielten verschiedene Nierenfunktionsuntersuchungen. Unter anderem wurde bei allen Patienten eine MAG3-Szintigraphie durchgeführt und die DTPA-Clearance bestimmt. Zudem erfolgte bei allen eingeschlossenen Nierenlebendspendern präoperativ eine standardisierte CEUS-Untersuchung beider Nieren. Für die CEUS-Untersuchungen wurde das Ultraschall-Kontrastmittel (UKM) SonoVue® (Bracco Imaging, Milan) verwendet. Die Nierenperfusion wurde jeweils im Anschluss an die Untersuchung mithilfe der etablierten Perfusionssoftware VueBox™ (Bracco) analysiert. Die erhobenen CEUS-Parameter wurden anschließend auf einen Zusammenhang mit Funktionsparametern untersucht.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Signalintensität (MeanLin) des Cortex wies mitunter die stärksten Korrelationen auf. Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen MeanLin und der eGFR nach Cockcroft-Gault (CG) ( $r = -0,345$ ;  $p = 0,007$ ). MeanLin wies weiterhin eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtnierenvolumen auf ( $r = -0,409$ ;  $p = 0,001$ ). Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Referenzmethode DTPA festgestellt werden. Nach der Selektion normalgewichtiger Patienten konnte ein starker und signifikanter Zusammenhang zwischen MeanLin und der DTPA festgestellt werden ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ). In der Regression konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der DTPA-Clearance und dem BMI ( $b = -0,327$ ;  $p = 0,451$ ) bzw. MeanLin ( $b = -0,054$ ;  $p = 0,655$ ) gezeigt werden.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigen, dass MeanLin als Signalintensitätsparameter im CEUS mit der Nierenfunktion korreliert. Gerade bei normalgewichtigen Patienten könnte der CEUS zur Beurteilung der Nierenfunktion eingesetzt

werden. Eine geringe Nierenfunktion war mit einem starken Signal assoziiert. Weitere Studien sind notwendig, um diesen Zusammenhang in größeren Patientenkohorten zu untersuchen und mögliche Störfaktoren zu analysieren.

## Abstract

**Background:** Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is widely used as a diagnostic tool in order to analyze perfusion and to detect lesions in multiple organs. CEUS can also be applied for assessment of kidney lesions. However, to date it has not been investigated if there is a connection between CEUS and kidney function. This study aimed analyzing the potential relation between kidney function and CEUS in living kidney donors.

**Materials and Methods:** Between April 2018 and March 2020 overall 30 living kidney donors has been included in the study and 60 kidneys were examined. All patients received various methods for evaluation of kidney function. Kidney function was measured by DTPA clearance and MAG3 scintigraphy. Moreover, CEUS was performed in all included living donors one day before nephrectomy. SonoVue® (Bracco Imaging, Milan) was used as a contrast medium. Quantification of kidney perfusion was conducted using VueBox (Bracco). Various perfusion parameters were provided by the software and were subsequently analyzed and compared with methods for evaluation of kidney function.

**Results:** Mean signal-intensity (MeanLin) had the strongest correlation among all the provided perfusion parameters. MeanLin showed significant correlations with eGFR (CG) ( $r = -0,345$ ;  $p = 0,007$ ) and total kidney volume ( $r = -0,409$ ;  $p = 0,001$ ), respectively. However, no significant correlation was observed between MeanLin and DTPA. After selection of patients with normal weight, a strong and significant correlation between MeanLin and DTPA was detected ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ). Linear regression analysis showed no association between DTPA and BMI ( $b = -0,327$ ;  $p = 0,451$ ) or MeanLin ( $b = -0,054$ ;  $p = 0,655$ ).

**Conclusion:** The presented results indicate that MeanLin as a parameter for signal intensity in CEUS is associated with kidney function. Especially in patients with normal weight, CEUS could be used for evaluation of kidney function. Impaired kidney function provides a brighter and enhanced signal in CEUS. However, more research is needed in order to confirm these results in larger patient cohorts and for identification of factors which may influence and interfere signal intensities in CEUS.

# 1 Einleitung

## 1.1 Relevanz der Nierenlebenspende

Weltweit nimmt die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz und somit auch die Zahl der Patienten, welche eine Nierenersatztherapie benötigen, zu [1, 2]. So erhalten weltweit 1,8 Millionen Menschen eine Nierenersatztherapie bei terminaler Niereninsuffizienz, von denen 77 % dialysiert werden und 23 % mit einem funktionierenden Nierentransplantat leben [3]. Die Nierentransplantation bleibt dabei zweifelsfrei die beste und bevorzugte Methode zur Therapie der terminalen Niereninsuffizienz. So konnte gezeigt werden, dass nierentransplantierte Patienten im Vergleich zu Dialysepatienten eine geringere Mortalitätsrate, ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine verbesserte Lebensqualität aufweisen [4-6].

Man unterscheidet zwei Arten der Nierentransplantation: Bei der postmortalen Transplantation stammt das Organ von einem an Hirntod verstorbenen Organspender. Hingegen stammt das im Rahmen einer Nierenlebenspende zur Verfügung gestellte Organ von einer verwandten oder dem Empfänger in persönlicher Verbundenheit nahestehenden Person (§ 8 des Transplantationsgesetzes) [6]. Die Lebenspende stellte lange Zeit einen eher geringen Anteil am gesamten Transplantationsaufkommen dar.

Obwohl bereits 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation als Nierenlebenspende an eineiigen Zwillingen durchgeführt wurde, hat die Lebenspende erst kurz vor der Jahrtausendwende an Relevanz und Bedeutung gewonnen und eine wesentliche Zunahme erfahren [7, 8]. Unter anderem hat die Einführung der laparoskopischen Donornephrektomie im Jahr 1995 zu dieser Entwicklung beigetragen [9, 10]. So sind im Jahr 2006 39 % aller weltweit durchgeführten Nierentransplantationen im Rahmen einer Nierenlebenspende erfolgt und in den vorangegangenen 10 Jahren war in vielen Ländern eine Zunahme von über 50 % verzeichnet worden [8]; auch in Deutschland ist ein Anstieg zu beobachten. So ist der prozentuale Anteil der in Deutschland durchgeführten Nierenlebenspenden an der Gesamtzahl der durchgeführten Nierentransplantationen von 2,6 % im Jahr 1991 auf 24,4 % im Jahr 2019 gestiegen [11, 12]. Die

Entwicklung der Nierenlebendspende hat bis 2011 einen merklichen Anstieg verspürt, gefolgt von einem in den Folgejahren abnehmenden Trend (**Abbildung 1**) [13].

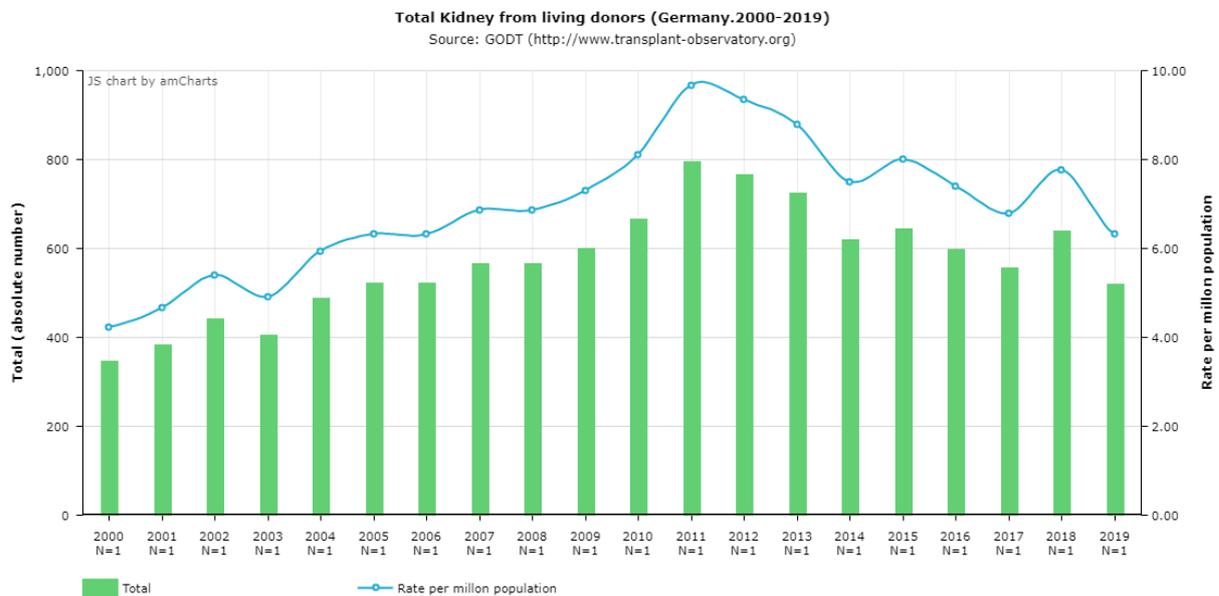


Abbildung 1: Entwicklung der Nierenlebendspende in Deutschland von 2000 bis 2019. In den ersten Jahren nach der Jahrtausendwende ist eine deutliche Zunahme der Nierenlebendspende – sowohl in den absoluten Zahlen („Total“) als auch in der Anzahl pro Million Einwohner („Rate per million population“) – erkennbar; hingegen ist nach 2011 ein abnehmender Trend zu verzeichnen. Datenquelle: Global Observatory on Donation and Transplantation [13].

Der Rückgang der Spenderzahlen nach dem erreichten Höchstwert ist in Deutschland nicht nur auf die Nierenlebendspende begrenzt, sondern betrifft die gesamte Transplantationsmedizin – insbesondere die postmortale Organspende. Infolge des Transplantationskandals im Jahr 2012 wurde das Vertrauen der Bevölkerung in die Transplantationsmedizin nachhaltig beeinträchtigt und es resultierte ein starker Rückgang in den zur Verfügung stehenden, postmortal gespendeten Organen [14, 15]. So wurde im Jahr 2017 mit insgesamt 1.364 erfolgten Nierentransplantationen nach postmortaler Organspende ein Tiefpunkt erreicht (**Abbildung 2**) [12]. Jedoch ist die Zahl der Organspender und der durchgeführten Nierentransplantationen in den Jahren 2018 und 2019 wieder gestiegen [12, 15]. Im ersten Halbjahr 2020 ist ebenfalls eine Zunahme in der Zahl der Organspender verzeichnet worden, obwohl die Covid-19 Pandemie zu weitreichenden Restriktionen und Verschiebung elektiver Operationen geführt hat [16]. Diese Entwicklung könnte mit der Debatte um die Einführung einer Widerspruchslösung, welche der Bundestag letztlich abgelehnt hat, in Zusammenhang stehen. Denn infolge dieser Debatte war die Nachfrage nach einem Organspendeausweis um das Doppelte gestiegen [16]. Von Januar bis Juli 2020 ist die Zahl der Transplantationen im Vergleich zum Vorjahr um 2,2 % gesunken [12]. Dies ist darauf

zurückzuführen, dass die Organe über Eurotransplant vermittelt werden und Deutschland aus dem länderübergreifenden Pool mehr Organe bezieht als einbringt [16]. Da andere, dem Verbund angehörende Länder aufgrund der Restriktionen im Rahmen der Pandemie weniger Organe entnommen haben, ist die Zahl der Transplantationen hierzulande gesunken [16-20].

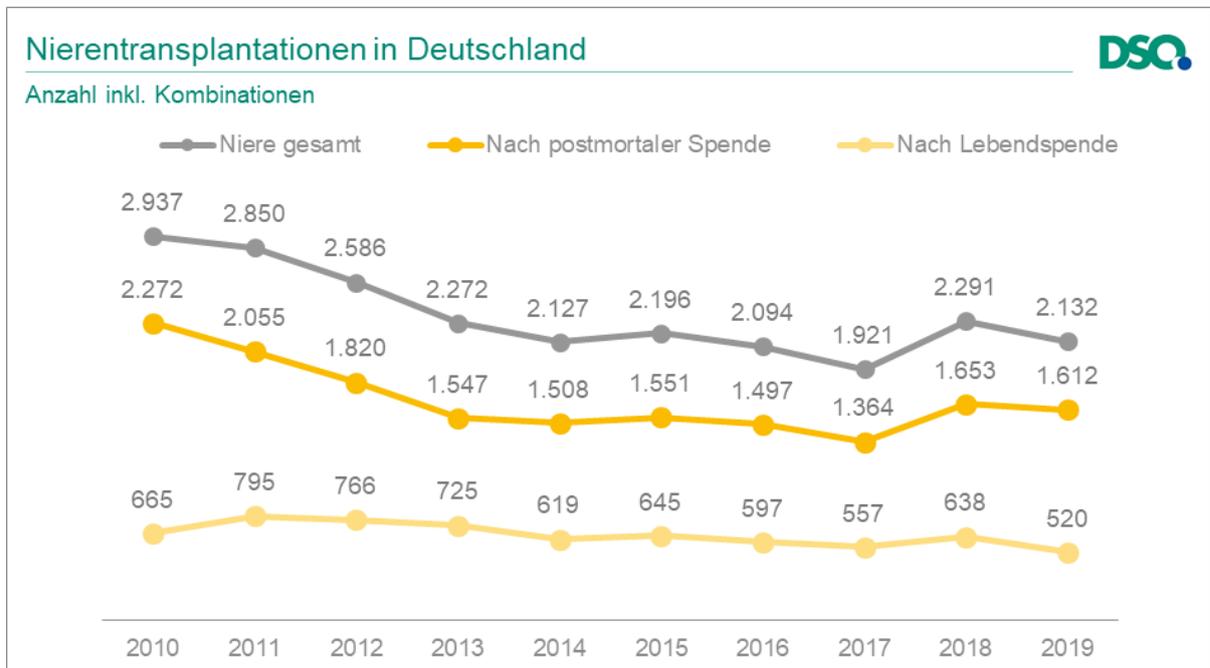


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Nierentransplantation in Deutschland von 2010 bis 2019. Es ist ein deutlicher Rückgang der Spenderzahlen dargestellt. Dies betrifft sowohl die Nierenlebendspende als auch die postmortalen Spende, wobei ein stärkerer Rückgang bei der postmortalen Spende erkennbar ist. Quelle: DSO [12].

## 1.2 Erweiterung des Spenderpools und Outcome des Empfängers

Die Zahl der gespendeten Organe ist also limitiert und es herrscht ein Mangel an Spenderorganen [4, 6]. Aus diesem Grund warten weltweit 120.000 und in Deutschland 7.000 Patienten auf eine Spenderniere [21, 22]. Sie warten im Durchschnitt 5 bis 10 Jahre; Patienten mit der Blutgruppe 0 warten tendenziell länger [15]. Dabei ist eine kürzere Wartezeit und im besten Fall eine präemptive Transplantation vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit mit einem längeren Transplantatüberleben und einer geringeren Mortalität assoziiert. Das Outcome nach Nierentransplantation verschlechtert sich je länger der Patient auf der Warteliste verbleibt [23, 24]. Gleichzeitig tragen die rückläufigen Spenderzahlen und das tendenziell steigende Alter der Organspender zu einer verminderten Organqualität der angebotenen Nieren bei [14, 15, 25]. Vor dem Hintergrund der sinkenden Bereitschaft zur Organspende und der langen Warteliste, sollte

die Nierenlebendspende als Möglichkeit zur Erweiterung des Spenderpools in Betracht gezogen werden [6]. Eine Nierenlebendspende resultiert dabei im Vergleich zur postmortalen Transplantation in einer signifikant besseren Transplantatfunktion. Die Ermöglichung einer kürzeren Ischämiezeit und die häufige Durchführung einer präemptiven Transplantation könnten die bessere Transplantatfunktion erklären [6]. Insgesamt ist eine Nierenlebendspende mit einem längeren Transplantat- und Patientenüberleben bei gleichzeitig geringerer Morbidität assoziiert [14, 26].

### **1.3 Risiken einer Nierenlebendspende**

Auch wenn die Nierenlebendspende mit einem längeren Transplantatüberleben assoziiert ist, so sollte man nicht die möglichen Risiken außer Acht lassen, denen der Spender ausgesetzt wird. Hierbei muss man Risiken, die unmittelbar nach der Operation auftreten können, von den Langzeitriskien unterscheiden.

Zu den perioperativen Komplikationen, die in ca. 16,8 % aller Donornephrektomien auftreten können, gehören: Blutungen, Wundkomplikationen, Pneumothorax, pulmonale Infekte, Harnwegsinfektionen, Thrombosen und Embolien [6, 27]. Bei einer laparoskopischen Donornephrektomie besteht zusätzlich ein im Vergleich zur offenen Methode erhöhtes Risiko für einen Ileus [28, 29]. Das perioperative Mortalitätsrisiko ist hingegen mit insgesamt 0,03 % äußerst gering [30].

Zu den Langzeitriskien nach einer Donornephrektomie gehören im Wesentlichen die arterielle Hypertonie und eine verminderte Nierenfunktion. Dabei beträgt die Nierenfunktion nach erfolgter Spende im Langzeit follow-up 75 % bis 85 % der vor Entnahme gemessenen GFR, obwohl der Spender nach der Nierenentnahme nur noch 50 % der ursprünglichen Nierenmasse besitzt [31]. Zudem besteht im Falle einer Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Gestationshypertonie und Präeklampsie, weshalb Frauen mit Kinderwunsch von einer Lebendspende abgeraten wird [32]. Ebenfalls weisen Lebendspender ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz auf; das absolute Risiko scheint mit einer Inzidenzrate von 0,5 pro 1000 Personenjahre gering zu sein [32]. Dieses Risiko ist nicht homogen

und erhöht sich bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren. Es konnte gezeigt werden, dass ein höherer BMI, das männliche Geschlecht, eine niedrigere GFR, das Vorliegen einer Verwandtschaft, ein höheres Lebensalter bei Kaukasiern und ein geringes Lebensalter bei Schwarzen Risikofaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bei Lebendspendern darstellen. Das geringere Risiko für Schwarze im höheren Lebensalter könnte damit zusammenhängen, dass eine Nierenerkrankung sich bei Prädisposition in jüngeren Jahren manifestiert, was zum Ausschluss einer Lebendspende führen würde [33]. Eine Donornephrektomie hat jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität; insgesamt bleibt das Langzeitüberleben nach erfolgter Nephrektomie unverändert [28, 30, 32].

Risiken bezüglich psychosozialer Aspekte der Nierenlebendspende sollten ebenso adressiert werden. Grundsätzlich haben Nierenlebendspender nach erfolgter Spende eine gute Lebensqualität. Diese kann bei Vorliegen einer Fatigue in den ersten Monaten nach der Operation vermindert sein [34]. Weiterhin sind Transplantatversagen und der Tod des Empfängers mit depressiven Episoden und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert. 25 % aller Nierenlebendspender erleben zudem finanzielle Nachteile aufgrund der Nierenlebendspende [6, 31].

#### **1.4 Untersuchungen im Rahmen der Spenderevaluation**

Um das Risiko für Komplikationen möglichst gering zu halten, erhalten potenzielle Nierenlebendspender umfangreiche Untersuchungen, von denen der Großteil im Rahmen eines stationären Aufenthaltes erfolgt. An der Charité werden diese Untersuchungen nephrologisch koordiniert und urologisch betreut [35]. Es werden neben der klinischen Untersuchung und der Erhebung der Anamnese sowohl eine umfangreiche apparative Diagnostik als auch Untersuchungen im Blut des Spenders vorgenommen. **Tabelle 1** bietet eine Übersicht über die an der Charité erforderlichen Untersuchungen im Vorfeld einer Nierenlebendspende.

Tabelle 1: Checkliste Spender

<p><b>Laboruntersuchungen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutgruppenbestimmung</li> <li>- 2x Kreatinin-Clearance und Protein im 24h-Sammelurin</li> <li>- 3x Urinzytologie</li> <li>- Crossmatch</li> <li>- HLA-Typisierung</li> </ul> <p><u>Laborprogramm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Blutbild</b> (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Differential-BB)</li> <li>- <b>Elektrolyte</b> (Na, K, CA, P)</li> <li>- <b>Enzyme</b> (ALAT; ASAT, GGT, AP, Lipase, LDH, CK)</li> <li>- <b>Gerinnung</b> (Quick, PTT, TZ, Fibrinogen, Protein C, Protein S, APC-Ratio, AT III)</li> <li>- <b>Hormone</b> (TSH, iPTH)</li> <li>- <b>Lipide</b> (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride)</li> <li>- <b>Lues-Serologie</b> (TPHA)</li> <li>- <b>Kollagenose Parameter</b> (antiDNS-Ak/ELISA, Antinukleäre-Ak, RF, Anti-Phospholipid-Ak, c-ANCA/p-ANCA)</li> <li>- <b>Metabolite</b> (Glucose, HbA1c, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin)</li> <li>- <b>Proteine</b> (Protein, Albumin, CRP, Ferritin, Elektrophorese)</li> <li>- <b>Virusserologie</b> (HBsAg, HBsAk, HBcAk, Anti-HCV-Ak, Anti-HIV-Ak, CMV-IgM-Ak, CMV-IgG-Ak)</li> </ul>
<p><b>Apparative Diagnostik</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24h-Blutdruck-Messung</li> <li>- EKG</li> <li>- Echokardiographie</li> <li>- Lungenfunktionsprüfung</li> <li>- Röntgen-Thorax</li> <li>- Angio-CT Abdomen/Becken</li> <li>- seitengetrennte Funktionsszintigraphie inklusive Bestimmung der Gesamtclearance</li> </ul>

Zusammengefasst werden folgende Laboruntersuchungen an der Charité durchgeführt: Blutgruppenbestimmung, Kreatinin-Clearance und Protein im 24h-Sammelurin, Urinzytologie, Crossmatch, HLA-Typisierung und ein umfangreiches Laborprogramm.

An apparativer Diagnostik erhält der Spender an der Charité eine 24h-Blutdruck-Messung, ein EKG, eine Echokardiographie, eine Lungenfunktionsprüfung, ein Röntgen-Thorax, eine Angio-CT

Abdomen/Becken und eine seitengetrennte Funktionsszintigraphie inklusive Bestimmung der Gesamtclearance.

Zudem sind ein urologisches Konsil, Aufklärungsgespräche und eine psychologische Evaluation obligat. Bei letzterer werden die Motivation zur Spende und das Wissen und Verständnis über mögliche medizinische und soziale Risiken einer Lebendspende beurteilt [6]. Weitere Untersuchungen sind bei begründetem Verdacht möglich. Letztlich prüft die Lebendspendekommission auf Basis der Befunde die Spende auf Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit und beurteilt die medizinischen und psychischen Risiken des Spenders [35]. Auf diese Weise soll die Freiwilligkeit des Spenders gesichert und ein Organhandel ausgeschlossen werden. Eine Spende aus kommerziellen Gründen ist in Deutschland – im Gegensatz zu anderen Ländern – nicht möglich [6].

## 1.5 Voraussetzungen für den Spender

Verschiedene Gesellschaften haben Richtlinien zur Nierenlebendspende formuliert und Kriterien, Voraussetzungen und erforderliche Untersuchungen definiert [36-39]. Da in Deutschland keine verbindlichen Richtlinien existieren, unterscheiden sich die Auswahlkriterien in den einzelnen Transplantationszentren; sie basieren jedoch auf den Kriterien des Amsterdamer Forums [6, 14, 36]. In **Tabelle 2** sind die wesentlichen Kriterien des Amsterdamer Forums zusammengefasst.

Tabelle 2: Kriterien des Amsterdamer Forums. Tabelle modifiziert nach Delmonico *et al.* [36].

<b>Arterielle Hypertonie</b>	Patienten mit einem Blutdruck > 140/90 mmHg sind als Spender nicht geeignet. Patienten mit einem gut eingestellten Bluthochdruck repräsentieren eine Niedrig-Risikogruppe für die Entwicklung einer Nierenerkrankung nach Organspende.
<b>Übergewicht</b>	Patienten mit einem BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> sollte man von einer Spende abraten - insbesondere bei Vorliegen weiterer Erkrankungen.
<b>Dyslipidämie</b>	Das alleinige Vorliegen einer Dyslipidämie stellt keine Kontraindikation für eine Spende dar; jedoch sollte die Dyslipidämie bei der Risikoeinschätzung bedacht werden.
<b>Nierenfunktion</b>	Eine GFR <sup>1</sup> < 80 ml/min oder 2 SD <sup>2</sup> unter der Norm (basierend auf Alter, Geschlecht und Körperoberfläche 1,73/m <sup>2</sup> ) schließt eine Spende aus.

<b>Proteinurie</b>	Eine Proteinurie > 300 mg stellt eine Kontraindikation dar.
<b>Hämaturie</b>	Eine Hämaturie stellt in der Regel eine Kontraindikation dar.
<b>Diabetes mellitus</b>	Patienten mit einem Diabetes mellitus, einem Nüchtern-Blutzucker > 126 mg/dl an mindestens zwei Zeitpunkten oder einem Blutzucker > 200 mg/dl nach 2h im oGTT <sup>3</sup> sollten nicht spenden.
<b>Urologische Steinerkrankungen</b>	Bei Nephrokalzinose, bilateraler Steinerkrankung oder Steinarten mit hoher Rezidivrate sollte keine Nierenspende durchgeführt werden.
<b>Malignität</b>	Eine Tumoranamnese (ein Melanom, ein Hodenkarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein Chorionkarzinom, ein hämatologischer maligner Tumor, ein Bronchialkarzinom, ein Mammakarzinom, eine monoklonale Gammopathie) schließt in der Regel eine Nierenspende aus. Eine Tumoranamnese kann nur zulässig sein, wenn der Tumor heilbar ist, eine Übertragung ausgeschlossen ist und eine vorangegangene Behandlung die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt oder das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht hat.
<b>Harnwegsinfektionen</b>	Der Urin sollte vor einer Nierenspende steril sein.
<b>Kardiovaskuläres Risiko</b>	Das kardiovaskuläre Risiko wird in 3 Kategorien gegliedert: - <b>Hoch:</b> instabiles Koronarsyndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, signifikante Arrhythmien, schwere Klappenvitien - <b>Moderat:</b> milde Angina Pectoris, vorangegangener Myokardinfarkt, kompensierte Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, - <b>Mild:</b> höheres Alter, EKG-Veränderungen, Nicht-Sinusrhythmus, geringe Herzkapazität, Schlaganfall oder unkontrollierte Hypertonie in der Anamnese
<b>Lungenfunktion</b>	Ein erhöhtes postoperatives Risiko für pulmonale Komplikationen liegt bei einer FEV1 <sup>4</sup> < 70 %, einer FVC <sup>5</sup> < 70 % oder bei einer Ratio FEV1/FVC < 65 % vor.
1 GFR: Glomeruläre Filtrationsrate 2 SD: Standardabweichung 3 oGTT: oraler Glukosetoleranz-Test 4 FEV1: Einsekundenkapazität 5 FVC: forcierte Vitalkapazität	

Grundsätzlich sollte ein potenzieller Nierenspender keine metabolischen, kardiovaskulären und nephrologischen Erkrankungen aufweisen. Der Urin sollte steril sein und es sollte keine Hämaturie nachzuweisen sein. Liegen bei einem potenziellen Lebendspender Vorerkrankungen vor, so muss das individuelle Risiko des Spenders für Folgeerkrankungen oder mögliche Komplikationen eingeschätzt werden. Die umfangreichen Untersuchungen sollen auch den Empfänger vor möglichen Komplikationen und Folgeerkrankungen schützen. So können eine Tumoranamnese und Infektionserkrankungen (z.B. eine HIV-Infektion) vor dem Hintergrund der möglichen Übertragung auf den immunsupprimierten Empfänger eine Kontraindikation

darstellen. Zudem sollte der Spender volljährig und einwilligungsfähig sein und es sollten keine psychischen Erkrankungen vorliegen. Das Transplantationsgesetz setzt zudem eine Verwandtschaft oder eine nahe persönliche Verbundenheit voraus [6].

Aufgrund der Einführung von neuen Therapiemöglichkeiten, stellt eine ABO-Inkompatibilität keine Kontraindikation für eine Nierenlebenspende dar. In Vorbereitung auf die Transplantation erhält der Empfänger den CD20-Antikörper Rituximab und es wird eine Immunadsorptionsbehandlung durchgeführt. Ziel ist es, die Blutgruppen-Antikörper aus dem Blut zu entfernen [40, 41]. Auch eine HLA-inkompatible Spende ist möglich, da diese im Vergleich zum Verbleib auf der Warteliste – inklusive der Option zur postmortalen Spende – bessere Ergebnisse zeigt [42]. Eine Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen ist allerdings mit einem längeren Transplantatüberleben assoziiert [43].

## 1.6 Operative Techniken

Nach Komplettierung des präoperativen Evaluationsprozesses, kann bei Fehlen von Kontraindikationen die Lebenspende durchgeführt werden. Für die Entnahme der Spenderniere sind in der Literatur verschiedene Operationsmethoden beschrieben. Vor Einführung der laparoskopischen Donornephrektomie wurden die Spendernieren in offener Technik entnommen. Inzwischen stellt die transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie die überwiegend verwendete Technik dar und wird in den meisten Transplantations-Zentren als die Methode der Wahl angesehen (**Abbildung 3**) [44]. Allerdings werden in den USA ein Drittel aller Chirurgen, die in den Abläufen und Operationen im Rahmen einer Nierenlebenspende involviert sind, lediglich in der Durchführung einer offenen Donornephrektomie trainiert [45].

Die transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie hat viele Vorteile. Durch die Einführung dieser minimal-invasiven, laparoskopischen Methode konnten eine kürzere Verweildauer, geringere postoperative Schmerzen und ein kosmetisch besseres Ergebnis mit kleineren Hautschnitten erzielt werden [28, 46]. Allerdings ist diese Technik mit einer längeren warmen Ischämie- und Operationszeit assoziiert. Von großer Bedeutung ist jedoch, dass das

Outcome sowohl für den Spender als auch für den Empfänger und dessen Transplantatfunktion im Vergleich zur offenen Technik unverändert bleibt [10, 22, 47].



Abbildung 3: Laparoskopische Donornephrektomie links. Im linken Bild ist die Flankenlagerung des Patienten mit Ausrichtung der zu operierenden Seite nach oben dargestellt. Es zeigt die Positionierung eines umbilikal platzierten Optik-Trokars und weiterer Arbeits-Trokare. Zusätzlich erfolgt ein Schnitt mit einer Länge von 5-6 cm zur Bergung der Spenderniere, welches im linken Bild abgebildet ist. Das linke Bild zeigt die Operationswunden postoperativ.

Neben der offenen Technik und der transperitonealen laparoskopischen Donornephrektomie sind weitere minimal-invasive Variationen möglich. Die handassistierte laparoskopische Donornephrektomie stellt eine Variationsmöglichkeit dar und ist mit einer kürzeren warmen Ischämiezeit assoziiert. Zudem bietet sie auch Operateuren mit weniger Erfahrung in der Laparoskopie eine kürzere Lernkurve und größere Sicherheit [48, 49]. Diese Methode findet deshalb auch während der Umstellung von der offenen zur laparoskopischen Donornephrektomie Anwendung [49]. Weiterhin sind eine roboterassistierte oder eine retroperitoneoskopische Nierenentnahme möglich [22]. Bei der retroperitoneoskopischen Nephrektomie wird die Niere handassistent laparoskopisch über einen retroperitonealen Zugang entnommen [50]. Diese Methode hat den Vorteil, dass die Verletzung intraperitoneal gelegener Organe und die Entwicklung eines Ileus weniger wahrscheinlich sind [49]. Bei der LESS-Technik (Laparoendoscopic Single Site Surgery) wird lediglich ein umbilikaler Schnitt genutzt, um die Trokare in den Bauchraum einzuführen. Eine Entnahme über eine natürliche Öffnung ist mittels der NOTES-Technik (natural orifice transluminal endoscopic surgery) ebenso möglich [22].

Welche Technik zur Entnahme der Spenderniere verwendet wird, bleibt dem Transplantationszentrum überlassen. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, sollte jedoch die in dem jeweiligen Zentrum etablierte Methode angewendet werden [14].

## 1.7 Seitenwahl

Nach Abschluss aller Untersuchungen und vor Durchführung der Operation muss entschieden werden, ob die rechte oder die linke Niere entnommen werden soll. Dabei spielen (1) die seitengetrennte Nierenfunktion, (2) die Gefäßversorgung der Nieren und (3) die Seitenpräferenz eine entscheidende Rolle.

Ziel ist es, den Spender durch die Donornephrektomie einem möglichst geringen Risiko auszusetzen und gesundheitliche Beeinträchtigungen zu vermeiden. Aus diesem Grund wird in der Regel die Niere mit dem geringeren Funktionsanteil entnommen. Hierbei muss beachtet werden, dass bei der Nierenszintigraphie Messungenauigkeiten von +/- 5 % möglich sind [14].

Gleichzeitig soll der Empfänger ein Transplantat mit einer guten Nierenfunktion erhalten. Da man weiß, dass eine arterielle Mehrfachversorgung mit Harnleiterkomplikationen und einer Delayed Graft Function (DGF) assoziiert ist, wird die Niere mit einfacher arterieller Versorgung bevorzugt entnommen [10, 44]. Einerseits könnte dies mit der längeren warmen und kalten Ischämiezeit zusammenhängen; andererseits spielt bei einer arteriellen Mehrfachversorgung das mögliche Vorhandensein einer unteren Polararterie, welche den unteren Nierenpol und den Ureter versorgt, eine Rolle. Eine kleine Anastomose einer unteren Polararterie kann zu einer flusslimitierenden Stenose und folglich zu einer Ischämie des zu versorgenden Areals mit Harnleiterkomplikationen führen. Obere Polararterien, die einen kleinen Durchmesser aufweisen, können hingegen okkludiert werden [10, 14].

Insgesamt wird die linke Niere häufiger und bevorzugt entnommen. In vielen Transplantationszentren werden weniger als 5 % der gesamten Donornephrektomien rechts durchgeführt [45]. Häufig werden zwei Gründe für diese Tendenz genannt: Einerseits erschwert die kürzere Nierenvene rechts die Implantation; andererseits wird eine höhere Rate an Thrombosen der Transplantatvene nach Implantation einer rechten Niere berichtet [51]. Das absolute Risiko für diese Komplikation bleibt jedoch gering [45]. Aus diesem Grund stellten Dols *et al.* – basierend auf guten Ergebnissen aus ihrem eigenen Zentrum – die rechte Donornephrektomie als sicher und unkompliziert dar [45].

Zusammenfassend wird bevorzugt die (1) linke Niere mit (2) geringerem Funktionsanteil und (3) einfacher arterieller Versorgung entnommen.

## **1.8 Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion in der Lebendspendevorbereitung**

### **1.8.1 Laborchemische Aspekte zur Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)**

Die Bestimmung und Evaluation der Nierenfunktion im Rahmen der Lebendspendevorbereitung ist von zentraler Bedeutung und spielt auch bei der Seitenwahl eine wesentliche Rolle. Eine GFR  $\geq 80$  ml/min beim Spender gilt dabei als wesentliche Voraussetzung für eine Lebendspende [36]. Insgesamt gibt es verschiedene Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion.

Der am häufigsten genutzte Laborparameter zur ersten Einschätzung einer eventuell vorhandenen Nierenfunktionsstörung ist die Serum-Kreatinin-Konzentration. Bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion ist ein deutlicher Anstieg des Serum-Kreatinins zu beobachten. Dieser Anstieg ist jedoch erst bei einem Funktionsverlust von 50 % sichtbar, was zu Einschränkungen in der Beurteilbarkeit und Verwendung des Plasma-Kreatinins als Nierenfunktionsmarker führt [52]. Zudem hängt die endogene Kreatinin-Konzentration auch von der vorhandenen Muskelmasse und der physikalischen Aktivität ab. Gerade bei Nierengesunden oder Patienten mit einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion – zu dieser Gruppe gehören auch potenzielle Nierenspender – ist dieser Parameter zu ungenau [53].

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die GFR. Diese wird in ml/min angegeben und beschreibt die Bildung eines Ultrafiltrats, das durch die Filtration des Plasmas in den Nieren entsteht. Ein nierengesunder Mensch hat eine GFR von ungefähr 125 ml/min [54]. Eine GFR  $< 80$  ml/min oder mit zwei Standardabweichungen unter der Norm schließt in der Regel eine Nierenspende aus, da eine Spende in solch einem Fall mit einem schlechteren Outcome für Spender und Empfänger assoziiert ist [36]. Allerdings ist eine direkte Bestimmung der GFR nicht möglich, sodass diese entweder mithilfe von Näherungsformeln basierend auf dem Serum-Kreatinin geschätzt wird oder es erfolgt eine indirekte Bestimmung anhand der Clearance exogener oder endogener Filtrationsmarker [54].

Zu den häufig verwendeten Näherungsformeln zur Berechnung der sogenannten „estimated GFR“ (eGFR) zählen die „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD), die "Cockcroft-Gault“ (CG) und die „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation“ Formel (CKD-EPI) [55-57]. Zur Berechnung der eGFR – d.h. der geschätzten GFR – werden unter anderem das Alter, das Geschlecht, die Hautfarbe, das Körpergewicht und das Serumkreatinin genutzt. In den Leitlinien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) wird die Nutzung der CKD-EPI Formel empfohlen, da diese eine möglichst präzise Schätzung der wahren GFR erlaubt und aus diesem Grund eine breite klinische Anwendung gefunden hat [54, 58]. So wird auch an der Charité die eGFR mittels der Formel nach CKD-EPI bestimmt. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die CG-Formel zur Abschätzung der GFR bei potenziellen Nierenspendern den anderen Formeln überlegen ist und folglich in dieser Patientengruppe eher genutzt werden sollte [59, 60]. Dies basiert vermutlich darauf, dass die Validierung der Formeln nach MDRD und CKD-EPI bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt ist [60]. Weiterhin wird in einigen Laboren und Kliniken Cystatin C bestimmt und formelbasiert als Parameter zur Abschätzung der GFR verwendet [54, 61].

Eine wesentliche Schwäche der Näherungsformeln ist jedoch die Ungenauigkeit bei höheren GFR- bzw. niedrigeren Kreatinin-Werten, sodass die Anwendung der Formeln bei nierengesunden Patienten oder Patienten mit einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion eine Fehleinschätzung zur Folge haben kann [62, 63]. Trotz der genannten Schwächen gehören die Plasma-Kreatinin-Konzentration und die eGFR zu den häufig und routinemäßig bestimmten Blutwerten. In den USA wird die Plasma-Kreatinin-Konzentration jährlich über 280 Millionen Mal bestimmt und 85 % der Labore geben bei Bestimmung des Serum-Kreatinins zusätzlich die eGFR an [54].

### **1.8.2 Bestimmung der Clearance**

Die Messung von endogenen und exogenen Filtrationsmarkern zur Bestimmung der GFR ist im Vergleich zur Abschätzung mithilfe von Näherungsformeln mit einer höheren Präzision verbunden. Beispielsweise lässt sich die GFR über die endogene Kreatinin-Clearance, bei der der Urin über 24 Stunden gesammelt wird, ermitteln. Diese Methode weist allerdings Schwächen in der häufig unpräzisen Durchführung und inkompletten Urinsammlung auf [52]. Zudem sollte

idealerweise die Elimination von Filtrationsmarkern ausschließlich über die Filtration in der Niere erfolgen. Kreatinin wird hingegen zusätzlich zur glomerulären Filtration auch zu einem geringen Anteil sezerniert, was ebenso zu Fehleinschätzungen führen kann [52].

Exogene Filtrationsmarker weisen die höchste Präzision in der Messung der GFR auf. Zu den Tracern, die als exogene Filtrationsmarker zur Messung der GFR verwendet werden, zählen die mit radioaktiver Markierung versehenen Substanzen Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), Mercaptoacetyltriglycin (MAG3), Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Iothalamat [53, 60]. Letztere Substanz wird in den USA häufig eingesetzt [53]. Ein weiterer Tracer, der zur Messung der GFR eingesetzt werden kann, ist Inulin. Diese Substanz wird jedoch nur noch von wenigen Laboren zur Clearance-Bestimmung verwendet, da die Messung technisch aufwendig ist, allergische Reaktionen auftreten können und Schwankungen im Bereich von 10-12 % bekannt sind [52, 53]. An der Charité werden zur Evaluation der Nierenfunktion lediglich der glomeruläre Tracer DTPA und der tubuläre Tracer MAG3 genutzt. Da DTPA glomerulär filtriert wird, kann die Plasma-Clearance, die mithilfe von zwei Blutproben bestimmt wird, als Maß für die GFR verwendet werden. MAG3 wird hingegen tubulär sezerniert und wird genutzt, um mithilfe einer Gammakamera bildsequenzbasiert die seitengetrennte Nierenfunktion – also den jeweiligen Funktionsanteil der Nieren – zu bestimmen (**Abbildung 4**).

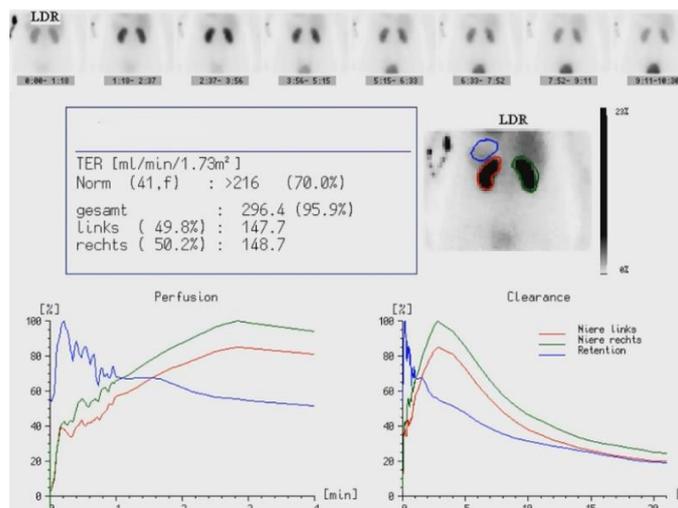


Abbildung 4: Nierenzintigraphie mit MAG3 zur Bestimmung der seitengetretenen Funktionsanteile. Im oberen Abschnitt sind die Aufnahmen, die innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls nach Injektion des Radiopharmakons angefertigt wurden abgebildet. Mittig sind die eingezeichneten „Regions of Interest“ (ROI) zu sehen. Auf diese Weise werden die zu untersuchenden Regionen markiert und definiert. Beide Nieren stellen jeweils eine ROI dar. Zudem wird eine extrarenale ROI gezeichnet, um eine Hintergrundkorrektur vorzunehmen. Im unteren Abschnitt sind die Perfusionmessungen in den ersten 4 Minuten und die Clearancemessungen bis ca. 20 Minuten nach Injektion von MAG3 in Kurvendiagrammen abgebildet.

Da die Nieren sich in ihrer Tiefe unterscheiden können und dies einen Einfluss auf die seitengetrennte Nierenfunktion haben kann, schlagen einige Autoren bei Unterschieden in der Nierentiefe die Durchführung einer Tiefenkorrektur vor (**Abbildung 5**). Alternativ kann eine duale Aufnahmetechnik verwendet werden, um mithilfe von anterioren und posterioren Aufnahmen das geometrische Mittel zu bestimmen [64]. Die Anwendung solcher Methoden kann durch Korrektur des Seitenanteils in Einzelfällen dazu beitragen, dass ein Nierenlebendspender nach anfänglicher Ablehnung akzeptiert wird [65]. Beispielsweise würde ein Patient, bei dem eine Niere eine komplexe Gefäßversorgung aufweist und die andere Niere einen zu großen Funktionsanteil in der MAG-3-Szintigraphie hat, abgelehnt werden [65]. Der Anteil der zu entnehmenden Niere sollte nämlich nicht mehr als 55 % betragen, denn die Sicherheit und Gesundheit des Spenders haben oberste Priorität. Gleichzeitig wird die Entnahme einer Niere mit einfacher arterieller Versorgung bevorzugt. Wenn die große Differenz in der relativen Seitenfunktion jedoch auf einen Unterschied in der Tiefe basiert und dieser Unterschied durch die Durchführung einer Tiefenkorrektur relativiert werden kann, so kann die szintigraphisch „bessere“ Niere entnommen werden.

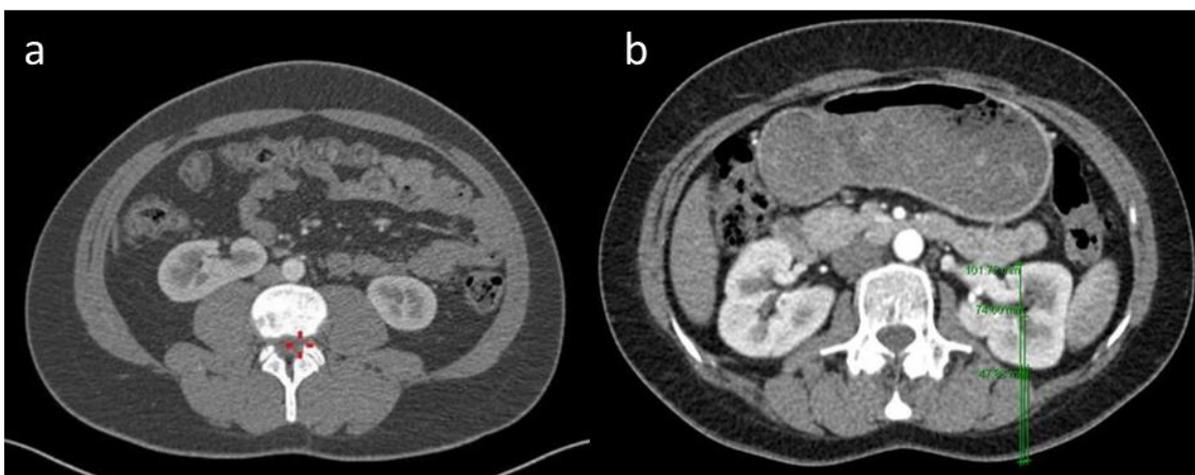


Abbildung 5: Nierentiefe in der Computertomographie (CT). In Abbildung a liegt die rechte Niere deutlich tiefer als die linke Niere. Dies führt zu einer Abschwächung des Signals, das die Gamma-Kamera von der rechten Niere erhält und folglich zu einer geringeren Seitenfunktion. Abbildung b zeigt die Messung der Nierentiefe, welche benötigt wird, um unter Verwendung einer Formel die Tiefenkorrektur vorzunehmen. Die Nierentiefe wird bestimmt, indem der mediane Abstand der Niere zur Körperoberfläche gemessen wird. Abbildungen aus Weinberger *et al.* [66, 67].

### 1.8.3 Bildgebende Verfahren

Weiterhin werden auch bildgebende Methoden verwendet, um die Nierenfunktion zu evaluieren. Halleck *et al.* konnten zeigen, dass die DTPA-Clearance bei Nierenlebendspendern eine starke Korrelation mit einer softwarebasierten Messung des Nierencortexvolumens in der CT ( $r = 0,67$ ;  $p < 0.001$ ) aufweist (**Abbildung 6**) [60]. Letztere Methode ist der Schätzung der GFR mithilfe von Näherungsformeln und der Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin überlegen [60]. Zudem korreliert auch das Volumen der gesamten Niere in der CT signifikant mit der Nierenfunktion des Spenders [68]. Man weiß außerdem, dass das Volumen des Spenderorgans mit der Nierenfunktion des Empfängers assoziiert ist [69]. Zudem konnte in einer Studie von Paleologo *et al.* eine signifikante und starke Korrelation zwischen der DTPA-Clearance als Referenzmethode zur Bestimmung der GFR und der im Ultraschall gemessenen Nierenlänge ( $r = 0.639$ ;  $p < 0,001$ ) bei Nierenlebendspendern festgestellt werden. Die Nierenlänge zeigte dabei sogar eine ähnliche Korrelation mit der Referenzmethode wie die Schätzung der GFR mittels MDRD oder CG [70]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine kontrastmittelunterstützte, magnetresonanztomographische Untersuchung der Nieren mit Gd-DTPA eine Assoziation mit der Nierenfunktion aufweist [71].

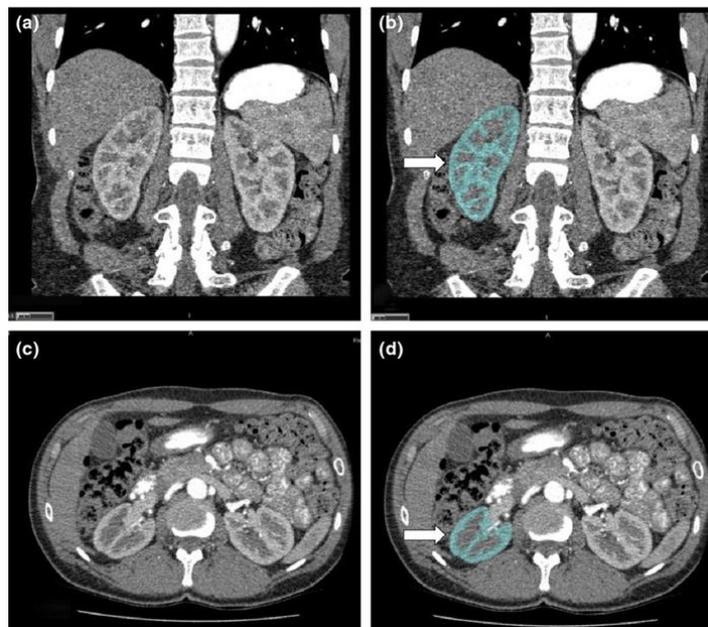


Abbildung 6: CT zur Evaluation der Nieren im Rahmen einer Nierenlebenspende. Die Nieren sind sowohl in der koronaren (a,b) als auch in der axialen (c,d) Schnittebene dargestellt. In den Bildern (b) und (d) ist zur Ermittlung des Cortexvolumens rechts eine blaue Markierung des Nierencortex (weißer Pfeil) erfolgt. Hierfür wurde eine Software verwendet, die sowohl eine automatische Markierung als auch Berechnung des Cortexvolumens erlaubt. Abbildungen aus Halleck *et al.* [60].

Zwar wurde die Sonographie bisher eingesetzt, um die Nierenmaße auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion zu untersuchen, allerdings fehlen Untersuchungen zur Nierenperfusion im kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS).

## 1.9 Evaluation der Nierenfunktion in den Transplantationszentren

Es sollte eine möglichst genaue und akkurate Bestimmung der Nierenfunktion beim Nierenlebendspender erfolgen – denn eine adäquate Nierenfunktion zählt zu den wesentlichen Voraussetzungen für eine Lebendspende. In den Amsterdam-Kriterien ist festgelegt, dass eine Nierenlebendspende nur bei einer GFR  $\geq 80$  ml/min möglich sein sollte [36]. Die meisten Zentren orientieren sich an diesem Cut-off-Wert und nur wenige Zentren akzeptieren einen Nierenlebendspender, der eine GFR  $< 80$  ml/min aufweist. So konnten Brar *et al.* in ihrer Studie zeigen, dass sich die Mehrheit der Transplantationszentren in den USA ebenso an diesem Cut-off-Wert orientiert und nur wenige Zentren (5,4 %) Nierenlebendspender mit einer GFR  $< 70$  ml/min akzeptieren [72]. Die Genauigkeit der ermittelten Nierenfunktion hängt jedoch, wie vorigen Abschnitt dargestellt, maßgeblich von der angewandten Methode ab. Die Verwendung glomerulärer Tracer wie DTPA gilt dabei zweifelsfrei als Goldstandard. Da die DTPA-Clearance jedoch aufwändig und umständlich ist, werden zur Beurteilung der Nierenfunktion häufig die Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin und die eGFR bestimmt [60].

Es existieren verschiedene, mitunter länderspezifische Leitlinien zur Nierenlebendspende und diese unterscheiden sich in ihren Empfehlungen zur Nierenfunktionsmessung bei Lebendspendern [36-39]. Die „British Transplantation Society“ empfiehlt beispielsweise die Verwendung von Radiopharmaka wie EDTA zur Bestimmung der Nierenfunktion und rät von der Berechnung der geschätzten GFR ab [39]. Hingegen werden in den Richtlinien des Amsterdamer Forums die Abschätzung der GFR mithilfe von Näherungsformeln und die Bestimmung der Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin als mögliche Methoden beschrieben. Allerdings wird auf die Ungenauigkeit dieser Methoden hingewiesen und im Zweifelsfall oder bei grenzwertiger GFR die Nutzung radioisotopischer Messungen empfohlen [36].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Empfehlungen verwendet nicht jedes Zentrum die gleiche Methode, um die Nierenfunktion zu bestimmen. Die Charité nutzt die DTPA-Clearance als Maß für die GFR und die MAG3-Szintigraphie zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion. Die meisten Zentren im Eurotransplant-Verbund (64 %) und in den USA (71 %) nutzen allerdings die Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin, um die Nierenfunktion bei potenziellen Nierenlebendspendern zu beurteilen [60, 72]. Radioisotopische Messungen werden in den Eurotransplant-Ländern (31 %) häufiger durchgeführt als in den USA (15 %). Weiterhin werden auch Näherungsformeln eingesetzt, um die eGFR zu berechnen und einige Zentren nutzen die Inulin- oder Cystatin-Clearance zur Berechnung der Nierenfunktion [60, 72]. Die meisten Zentren führen mehrere Messungen durch – insbesondere wenn der initial gemessene Nierenfunktionswert grenzwertig ist [72]. **Tabelle 3** bietet eine Übersicht zu den verwendeten Methoden in den Eurotransplant-Ländern.

Tabelle 3: Evaluation der Nierenfunktion bei Nierenlebendspendern in den Eurotransplant-Ländern. Tabelle modifiziert nach Halleck *et al.* [60].

		Österreich	Belgien	Kroatien	Deutschland	Niederlande	Slowenien	Gesamt
	Anzahl der Transplantationszentren (n)	5	6	3	39	7	1	61
Gesamtnierenfunktion	Radioisotopische Messungen (n, %)	1 (20 %)	5 (83 %)	1 (33 %)	11 (28 %)	1 (14 %)	0	19 (31 %)
	Inulin-Clearance (n, %)	1 (20 %)	0	0	0	0	0	1 (2 %)
	Kreatinin-Clearance im 24h-Sammelurin (n, %)	3 (60 %)	1 (17 %)	2 (67 %)	26 (67 %)	6 (86 %)	1 (100 %)	39 (64 %)
	Cystatin-Clearance (n, %)	0	0	0	2 (5 %)	0	0	1 (3 %)
Seitengetrennte Nierenfunktion	Radioisotopische Messungen (n, %)	5 (100 %)	5 (83 %)	1 (33 %)	39 (100 %)	0	0	50 (82 %)
	Größe im CT (n, %)	0	1 (17 %)	2 (67 %)	0	7 (100 %)	0	10 (16 %)
	Größe im Ultraschall (n, %)	0	0	0	0	0	1 (100 %)	1 (2 %)
In der Tabelle sind Umfrage-Ergebnisse zur Evaluation der Nierenfunktion bei Nierenlebendspendern in den Eurotransplant-Ländern aus dem Jahr 2012 enthalten. In diesem Jahr wurde in Luxemburg keine Lebendspende durchgeführt. Aus diesem Grund ist Luxemburg nicht aufgelistet.								

Gerade für die Seitenwahl ist die Evaluation der seitengetrennten Nierenfunktion von zentraler Bedeutung. Häufig werden radioisotopische Messungen durchgeführt, um diese zu beurteilen. Alternativ kann die seitengetrennte Nierenfunktion anhand der Größe der Nieren im CT beurteilt werden. In den Niederlanden wird letztere Methode zur Beurteilung der Seitenfunktion verwendet, in Deutschland hingegen wird ausschließlich erstere Methode eingesetzt [60].

## **1.10 Die kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS)**

### **1.10.1 Das Ultraschall-Kontrastmittel (UKM)**

Eine bildgebende Methode, die bisher nicht in Bezug auf die Nierenfunktion untersucht wurde, jedoch breite Anwendung gefunden hat, ist der kontrastmittelunterstützte Ultraschall. Im englischsprachigen Raum ist diese Untersuchung unter dem Begriff contrast-enhanced ultrasound (CEUS) bekannt.

Für die Durchführung einer CEUS-Untersuchung benötigt man ein Ultraschall-Kontrastmittel (UKM) und ein Ultraschallgerät, das einen CEUS-spezifischen Modus mit niedrigem mechanischen Index (MI) besitzt. In der Regel werden bei Durchführung einer CEUS-Untersuchung 1-2 ml Kontrastmittel gefolgt von 5-10 ml Kochsalzlösung verabreicht [73-75]. Das Ultraschall-Kontrastmittel, welches in Deutschland eingesetzt wird, heißt SonoVue® (Bracco Imaging, Milan) und wird vorzugsweise über eine Venenverweilkanüle in der Ellenbeuge appliziert. Es besteht aus Mikrobäschen, die in etwa so groß sind wie Erythrozyten (ca. 1–10 µm), von einer flexiblen Phospholipid-Membran umgeben sind und Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als schwer wasserlösliches Gas enthalten (**Abbildung 7**) [74, 76-78]. Die Mikrobäschen sind so klein, dass ein freier Transport auch im Kapillarbett möglich ist. Zudem bleiben die Mikrobäschen – im Gegensatz zu den Kontrastmitteln, die in den Schnittbildverfahren verwendet werden – intravaskulär und verteilen sich nicht außerhalb des vaskulären Kompartiments [76-78].

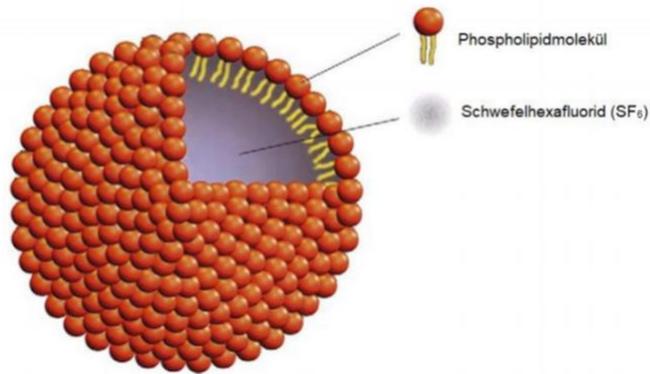


Abbildung 7: Darstellung eines Mikrobläschens. Das Mikrobläschen ist von einer Hülle umgeben und enthält ein Gas. SonoVue® als Kontrastmittel der zweiten Generation besteht aus Mikrobläschen, die von einer Phospholipid-Membran umgeben sind und mit Schwefelhexafluorid gefüllt sind. Abbildung aus Greis *et al.* [78]

Das im CEUS-Bild dargestellte kontrastspezifische Signal entsteht durch Detektion nichtlinearer Signale, welche auf die Oszillation der Mikrobläschen basieren und folglich die Verteilung der Mikrobläschen widerspiegeln. Dieses nichtlineare Signal unterscheidet sich in der Regel von dem Gewebesignal und kann im CEUS-spezifischen Modus separat dargestellt werden. Da die Mikrobläschen sich ausschließlich intravaskulär aufhalten, entspricht das ausgesendete Signal der Blutverteilung in den Gefäßen und Kapillaren des untersuchten Gewebes. Eine zu starke Oszillation bei einem hohen mechanischen Index kann zur Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen und somit zum Verlust des Signals führen. Aus diesem Grund ist ein niedriger MI unerlässlich. Die flexible Hülle der Mikrobläschen ermöglicht dabei auch bei niedrigem MI eine bedeutende Oszillation, was letztlich zur Entstehung des kontrastspezifischen Signals führt [75, 78].

Eine Besonderheit des UKM ist die fehlende Nephrotoxizität. Das in den Mikrobläschen enthaltene Gas ist nicht toxisch, löst sich im Blut auf und wird über die Lunge eliminiert. Die Phospholipid-Membran, welche das Gas umgibt, wird über den endogenen Phospholipid-Stoffwechselweg metabolisiert [76, 78]. Folglich ist eine CEUS-Untersuchung auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unbedenklich.

### 1.10.2 Beurteilung der Perfusion im CEUS

Derzeit ist der kontrastmittelunterstützte Ultraschall die sensitivste Untersuchungsmodalität zur Darstellung der Organperfusion – insbesondere der Nieren – mit Abbildung der Makro- und

Mikrozirkulation [74]. Nach Kontrastmittelapplikation spiegelt die Signalintensität im CEUS-Bild, welche mit der Kontrastmittelkonzentration korreliert, die Perfusion des untersuchten Gewebes und somit auch die Verteilung von Blutgefäßen und Kapillaren wider. Untersuchte Regionen, welche ein größeres Blutvolumen haben, weisen eine stärkere Anreicherung von Kontrastmittel und folglich ein stärkeres Signal (auch „Enhancement“ genannt) auf. Das Perfusionssignal wird dabei in Echtzeit mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung abgebildet und kann von dem supprimierten Hintergrundsignal des Gewebes unterschieden werden [75, 78].

Die ersten im CEUS-Bild abgebildeten Signale stellen die versorgenden Gefäße dar. Anschließend verteilen sich die Mikrobubbles im Kapillarnetz und es kommt zur Abbildung der Mikroperfusion, die in der Regel als homogenes Enhancement zur Darstellung kommt [78]. In der Niere erhält man in Abhängigkeit von der individuellen Kreislaufzeit etwa 10 bis 20 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels das erste Signal. Zunächst werden die Interlobararterien dargestellt, anschließend die Nierenrinde und schließlich die Medulla (**Abbildung 8**) [73].

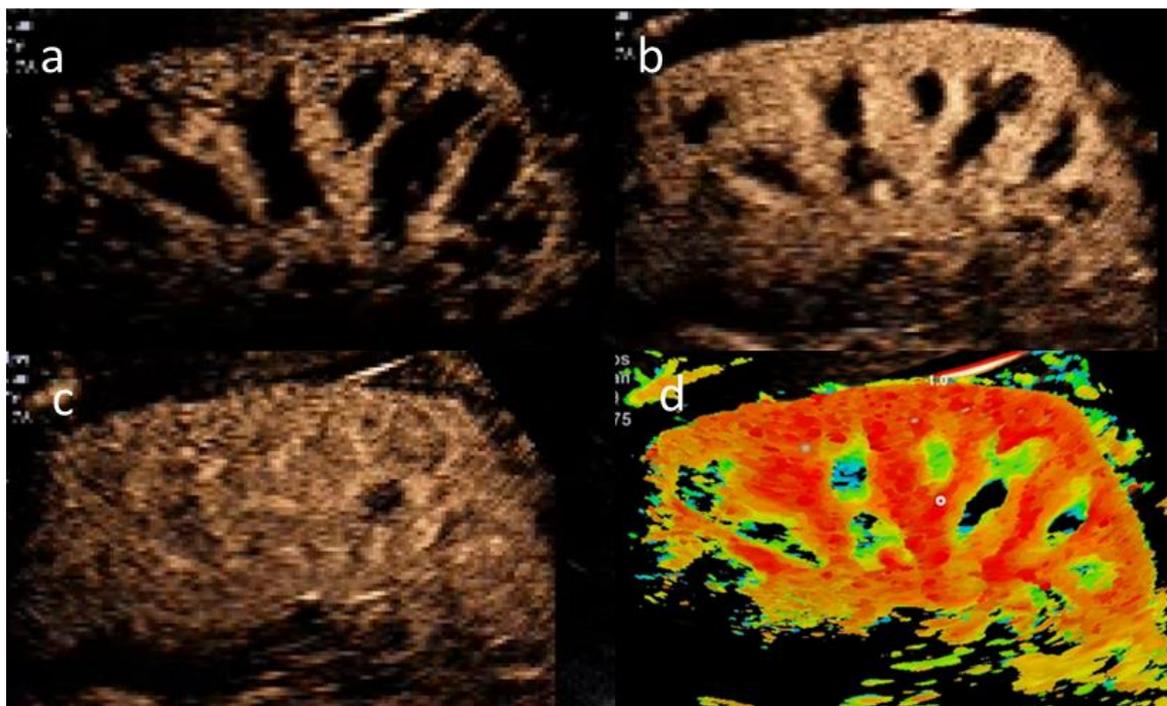


Abbildung 8: Darstellung der Nierenperfusion im CEUS ca. 1 Sekunde (a) 4 Sekunden (b) und 13 Sekunden (c) nach Erfassung des ersten Bläschen-Signales im Bild (ca. 10-15 Sekunden nach Injektion). In Abbildung (a) sind die Interlobararterien und teilweise auch die Nierenrinde dargestellt. Abbildung (b) zeigt eine deutliche Kontrastierung der Nierenrinde. Schließlich ist die Perfusion der gesamten Niere inklusive Markpyramiden in Abbildung (c) dargestellt. In Abbildung (d) kann man die zeitliche Abfolge der Kontrastierung nachvollziehen. Zunächst werden im CEUS die roten Areale abgebildet – gefolgt von den gelben, den grünen und blauen Regionen.

Es gibt verschiedene Einflussfaktoren, welche die Intensität des abgebildeten Signals beeinflussen können und bei Durchführung einer CEUS-Untersuchung beachtet werden sollten. Beispielsweise kann es bei zu hohem Gain (Verstärkung) oder bei zu hoher Kontrastmitteldosis zur Überschreitung des dynamischen Bereichs und folglich zur Dämpfung des eigentlichen Signals kommen. Zudem können bei zu hohem Gain Rauschsignale und Artefakte entstehen. Hingegen ist bei einer zu geringen Kontrastmitteldosis beziehungsweise niedrigem Gain das insgesamt registrierte Signal sehr schwach und die Perfusion wird nicht adäquat abgebildet [74, 75]. Ebenso spielt die Tiefe des zu untersuchenden Gewebes eine Rolle. Je tiefer das Gewebe liegt, umso stärker ist die Dämpfung des Signals [75].

Im Anschluss an die Untersuchung kann mithilfe einer Software – beispielsweise kann hierfür die VueBox™ von Bracco oder alternativ ein mit MATLAB programmiertes Skript verwendet werden – eine quantitative Analyse der Organperfusion vorgenommen werden [75, 76]. Im Programm kann eine sogenannte „Region of interest“ (ROI) definiert und eingezeichnet werden. Die anschließende Perfusionsanalyse bezieht sich dann auf die definierte ROI und es wird eine Zeit-Intensitätskurve (TIC für „time-intensity-curve“) mit Berechnung verschiedener Parameter erstellt, welche zur relativen Quantifizierung von Blutvolumen und -fluss genutzt werden kann.

### **1.10.3 Vorteile von CEUS**

Der CEUS hat im Vergleich zu anderen Untersuchungsmodalitäten viele Vorteile. So kann im CEUS die Mikroperfusion von Organen in Echtzeit untersucht werden [75]. Hingegen können mithilfe der farbkodierten Dopplersonographie (FKDS) nur größere Gefäße und somit die Makroperfusion beurteilt werden [73]. Zudem muss bei Durchführung einer FKDS beachtet werden, dass bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten oder einem Schallwinkel von 90 Grad kein Fluss in den Gefäßen abgebildet wird [73, 78].

In der CT und in der Magnetresonanztomographie (MRT) kann zwar unter Verwendung von Kontrastmittel ebenso die Durchblutung von Organen untersucht werden, allerdings bietet eine CEUS-Untersuchung den Vorteil der breiten und einfachen Anwendung zur Beurteilung der Perfusion in Echtzeit [73]. Zudem ist bei Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel (CT) oder

bei einer Gadolinium-Kontrastmittelgabe (MRT) die potenzielle Nephrotoxizität zu beachten. So können nach Verabreichung jodhaltiger Kontrastmittel die kontrastmittelinduzierte Nephropathie und nach Gabe von Gadolinium die Nephrogene Systemische Fibrose entstehen [74]. Hingegen ist das Kontrastmittel, welches im Rahmen einer CEUS-Untersuchung genutzt wird, unbedenklich für die Nieren und wird innerhalb von wenigen Minuten über die Lunge ausgeatmet [78]. Gerade bei Untersuchungen der Niere, welche häufig auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen, kann die Durchführung eines CEUS zur Evaluation der Perfusion von Vorteil sein. Allerdings sollte jeder Patient über die Möglichkeit einer Hypersensitivitätsreaktion mit dem möglichen Auftreten von Kreislaufreaktionen und Atemnot als seltene Nebenwirkung des UKM aufgeklärt werden. Das Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion ist jedoch mit einer Häufigkeit von 1:10.000 als gering einzuschätzen und ist niedriger als bei Verwendung von CT- oder MRT-Kontrastmittel [73, 74].

Weiterhin hat die Anwendung der Sonographie bekanntlich den Vorteil, dass eine Untersuchung im Gegensatz zu CT und MRT am Patientenbett möglich ist und der Patient zudem keine Strahlenbelastung erfährt. Mittlerweile sind zudem portable Ultraschallgeräte verfügbar, welche zu einer breiteren und häufigeren Anwendung der Sonographie beitragen können [73]. Jedoch stellt die Untersucherabhängigkeit einen generellen Nachteil in der Sonographie dar und gilt umso mehr für dezidierte CEUS-Untersuchungen, welche aktuell hauptsächlich von Experten durchgeführt werden.

#### **1.10.4 Einsatzgebiete von CEUS**

CEUS kann zur Untersuchung der Perfusion und Evaluation von potenziell vorhandenen Pathologien in verschiedenen Organen angewendet werden. In der Niere kann eine CEUS-Untersuchung durchgeführt werden, um das Perfusionsverhalten von Nierenläsionen zu beurteilen. So kann sich das Perfusionsverhalten von Tumoren der Niere von der Perfusion des umgebenden gesunden Nierengewebes unterscheiden. Folglich kann der kontrastmittelverstärkte Ultraschall dazu beitragen, benigne von malignen Läsionen abzugrenzen [79]. Beispielsweise weisen Pseudotumore, die als anatomische Varianten bildmorphologisch Nierentumoren ähneln können, im CEUS die gleichen Signalcharakteristika auf wie das umgebende gesunde Gewebe [80]. Hingegen fehlt bei simplen Zysten, Abszessen und

Niereninfarkten das sogenannte Kontrastmittel „Enhancement“ (**Abbildung 9**) [79]. „Enhancement“ wird als Bezeichnung für das Signal verwendet, das infolge der Kontrastmittelanreicherung im CEUS-Bild entsteht. In der Diagnostik von Niereninfarkten, welche sich im CEUS als keilförmige Region ohne Enhancement darstellen, liefert CEUS sogar ähnliche Ergebnisse wie die CT und ist der FKDS überlegen [73, 79, 80]. Zudem konnte in einer Studie von Fischer *et al.* gezeigt werden, dass der CEUS zur Detektion einer frühen Transplantat-Rejektion genutzt werden kann [81].

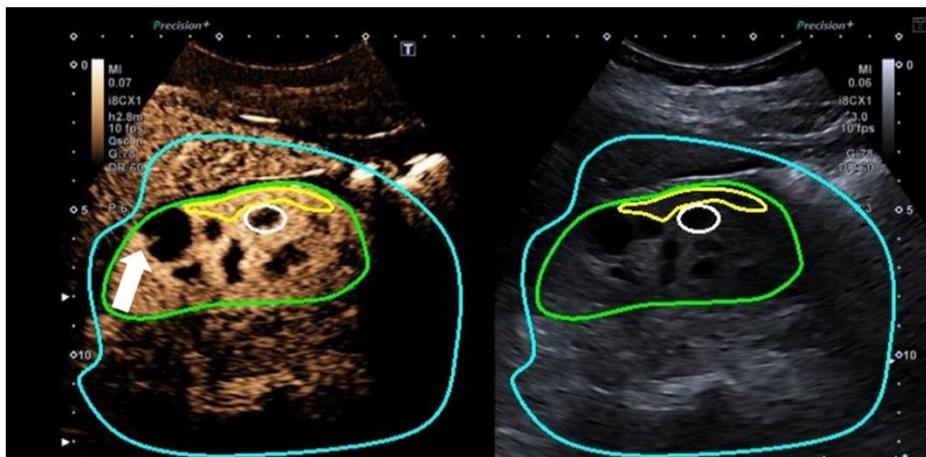


Abbildung 9: Darstellung einer Nierenzyste im CEUS (siehe weißer Pfeil). Rechts ist die Niere im B-Bild und links im CEUS zu sehen. Das Nierenparenchym zeigt im CEUS ein deutliches Enhancement, hingegen bleibt die Nierenzyste ausgespart und stellt sich schwarz dar. Zur quantitativen Analyse der Nierenperfusion wurden hier sogenannte „Regions of Interest“ (ROI) eingezeichnet. Die grün umrandete Region enthält die gesamte Niere, ein Teil der Nierenrinde ist gelb umrandet und die weiß umrandete Region enthält eine Markpyramide. Die Kontrastierung der Markpyramiden beginnt später und ist der Darstellung des Cortex nachgeschaltet.

Das wichtigste und am meisten verbreitete Anwendungsgebiet von CEUS-Untersuchungen der Nieren liegt jedoch in der Beurteilung zystischer Läsionen. Diese können sich infolge von Infektionen oder Einblutungen als komplizierte Nierenzysten präsentieren. Da sich 10 % der Nierenzellkarzinome in der Bildgebung als komplizierte Nierenzysten darstellen, ist eine akkurate Beurteilung zystischer Läsionen von großer Bedeutung. In der Diagnostik komplizierter Zysten werden die Bosniak-Kriterien in der Bildgebung angewandt. Hierbei werden potenziell vorhandene Septen, Kalzifikationen oder noduläre Anteile und nicht zuletzt die Zystenwand beurteilt [79]. Es konnte gezeigt werden, dass eine CEUS-Untersuchung im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität in der Charakterisierung von Nierenzysten besitzt. Da die Spezifität jedoch etwas geringer ist, sollte der CEUS in diesem Kontext nur in Kombination mit der CT eingesetzt

werden, um letztlich möglichst viele maligne zystische Läsionen zu entdecken und gleichzeitig das Risiko einer Fehldiagnose gering zu halten [79, 80].

CEUS wird ebenso zur Untersuchung anderer Organe verwendet. In der Leber können mithilfe einer CEUS-Untersuchung Lebermetastasen mit einer hohen Sensitivität von 79-100 % identifiziert werden [77]. Zudem können auch in der Leber benigne Läsionen, welche häufig ein stärkeres Enhancement als das umgebende Gewebe aufweisen, von malignen Läsionen, die ein schwächeres Enhancement zeigen, unterschieden werden [77]. Ebenso kann die Entnahme von Biopsien CEUS-gesteuert erfolgen. Die Verwendung von CEUS kann dabei helfen, nekrotisches Gewebe von gut perfundiertem, vitalem Gewebe zu unterscheiden und folglich dazu beitragen, eine Re-Biopsie aufgrund einer möglichen Entnahme von nekrotischem Gewebe zu vermeiden [77]. Ebenso findet der CEUS in der Diagnostik von Pankreastumoren Anwendung – vor allem um duktale Adenokarzinome von anderen Pankreasläsionen, die ein weniger radikales operatives Vorgehen erfordern, zu unterscheiden [74, 79]. Weiterhin werden Milzläsionen bei Verdacht auf Malignität oder nach einem Trauma im CEUS untersucht [79]. Im Herzen kann mittels CEUS sogar die absolute Perfusion im Myokard quantifiziert werden und zudem die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des linksventrikulären Volumens erhöht werden [76, 82, 83]. Ferner konnten Maxeiner *et al.* in ihrer Studie zeigen, dass CEUS zur Identifizierung eines Prostatakarzinoms genutzt werden kann und darüber hinaus das Potenzial hat, zwischen malignen und nicht-malignen Prostataläsionen zu unterscheiden [84]. Da die Verwendung von UKM die Darstellung von Gefäßen erlaubt, können im CEUS auch Gefäßpathologien wie Aneurysmata, Dissektionen, Rupturen und Gefäßplaques detektiert und dargestellt werden, wenn die FKDS unklare Ergebnisse liefert [78].

## 2 Zielsetzung

Der CEUS weist viele Besonderheiten auf, die eine breitere Anwendung rechtfertigen würden. Zu diesen Besonderheiten gehört die Darstellung der Mikroperfusion mithilfe eines Kontrastmittels, das sich – anders als Gadolinium und jodhaltige Kontrastmittel – ausschließlich intravaskulär verteilt [74]. Die Perfusion kann ferner in Echtzeit beurteilt werden und das verwendete UKM weist keine Nephrotoxizität auf [75, 78]. Zudem besteht keine Strahlenbelastung.

Zwar wird der CEUS bereits zur Beurteilung verschiedener Organe – inklusive zur Evaluation von Pathologien der Niere – genutzt, jedoch hat der CEUS bisher keine Anwendung in der Evaluation der Nierenfunktion gefunden. Methoden, die zur Bestimmung und Abschätzung der Nierenfunktion verwendet werden, sind aufwendig und/oder ungenau. Gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hat vor allem das Serum-Kreatinin seine Schwächen [53, 63]. Trotzdem wird es in der klinischen Praxis häufig bestimmt, um eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion auszuschließen, zu beobachten oder nachzuweisen. Der Goldstandard zur Bestimmung der Nierenfunktion ist hingegen die Verwendung radioaktiv markierter Substanzen, welche in der Regel entweder glomerulär filtriert oder tubulär sezerniert werden [53, 60]. Allerdings sind radioisotopische Messungen aufwändig und gehen mit einer Strahlenbelastung einher. Es wird also deutlich, dass einfache und gleichzeitig kostengünstige Untersuchungsmethoden zur genauen Bestimmung der Nierenfunktion bis dato fehlen. Nicht nur im Rahmen einer Nierenlebenspende, sondern auch bei Verdacht auf Einschränkungen der Nierenfunktion, ist eine exakte Bestimmung der Nierenfunktion erforderlich und essenziell. Folglich sollte untersucht werden, ob neue Methoden, die bisher nicht in diesem Bereich eingesetzt wurden, eine Aussage über die Nierenfunktion machen können.

So ist beispielsweise die Perfusion der Nieren im CEUS bisher nicht in Bezug auf die Nierenfunktion untersucht worden. Grundsätzlich könnte die Perfusion jedoch bei der Untersuchung der Nierenfunktion nützlich sein – denn die Filtrationsleistung der Niere steht in Zusammenhang mit dem Plasmafluss, d.h. mit der Nierendurchblutung. Je größer der Plasmafluss, desto größer ist auch die Filtrationsleistung der Niere. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist dabei ein Maß für die Filtrationsleistung.

Selbst bei Nutzung radioaktiver Messmethoden spielt die Perfusion eine Rolle. An der Charité wird die seitengetrennte Nierenfunktion in der MAG3-Szintigraphie bestimmt. In den ersten Minuten der MAG3-Szintigraphie wird in erster Linie die Perfusion dargestellt. Hingegen dienen die Aufnahmen in den darauffolgenden Minuten zur Beurteilung der tubulären Extraktion. Etwa zwei Minuten nach Applikation der Tracer-Substanz ist ein deutlicher Unterschied in der Perfusion erkennbar. Bereits hier zeigt sich, welche Niere den größeren Anteil an der Gesamtnierenfunktion hat (**Abbildung 10**).

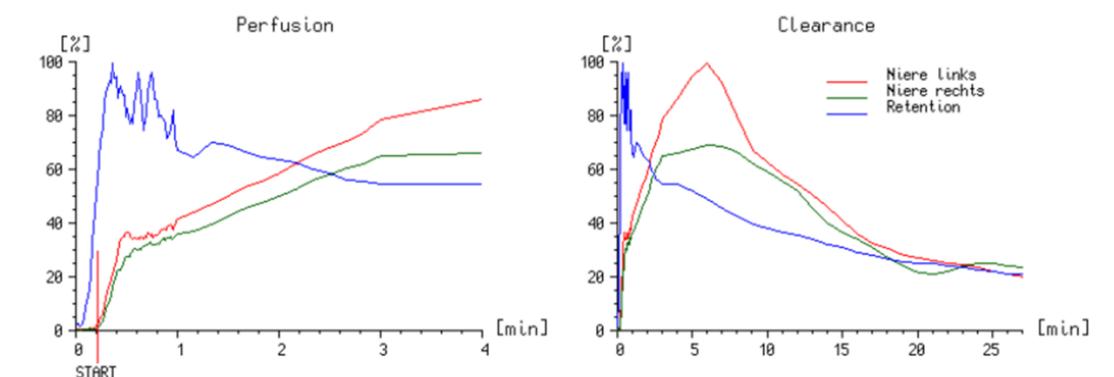


Abbildung 10: Darstellung der MAG3-Szintigraphie in Kurvendiagrammen. Rechts ist die Clearance-Messung bis ca. 25 Minuten nach Applikation der Tracer-Substanz abgebildet. Diese Messung beruht auf der tubulären Extraktion von MAG3. Links ist die Perfusion in den ersten 4 Minuten dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass in diesem Beispiel die linke Niere (rot) den größeren Funktionsanteil besitzt.

Vor diesem Hintergrund stellen sich folgende Fragen:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der absoluten Nierenfunktion und der Nierenperfusion im CEUS?
- Korreliert die seitengetrennte Nierenfunktion mit der seitengetretenen Nierenperfusion im CEUS?
- Falls ein Zusammenhang zwischen den CEUS-Parametern und der Nierenfunktion besteht, stellt sich die Frage, welche Vorteile dieser Zusammenhang liefert und ob ein zusätzlicher Nutzen besteht.
- Wie genau sind die bisher verwendeten Methoden zur Einschätzung der Nierenfunktion im Vergleich zum CEUS? (Vorausgesetzt es besteht ein Zusammenhang)
- Welche Parameter im CEUS könnten bei der Beurteilung der Nierenfunktion hilfreich sein?
- Welche Faktoren beeinflussen die Nierenperfusion im CEUS?

- Besteht ein Nutzen für die Nierenlebendspende?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign und Patientenkohorte**

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Nierenfunktion und der Nierenperfusion im CEUS wurden ausschließlich Nierenlebendspender untersucht. Nierenlebendspender erhalten bereits im Rahmen der Lebendspendevorbereitung eine ausführliche und genaue Untersuchung der Nierenfunktion. An der Charité wird bei diesen Patienten die Nierenfunktion mithilfe der DTPA-Clearance und der MAG3-Szintigraphie als angesehene Referenz- und Standardmethoden evaluiert. Die zusätzliche Untersuchung der Nierenperfusion im CEUS hat den direkten Vergleich zwischen CEUS-Parametern und verschiedenen etablierten Messmethoden zur Evaluation der Nierenfunktion bei nierengesunden Patienten ermöglicht. Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat der Durchführung der Studie mit der Antragsnummer EA1/406/16 zugestimmt.

Während des Untersuchungszeitraums von April 2018 bis März 2020 wurden insgesamt 57 Nierenlebendspenden am Campus Mitte der Charité durchgeführt. Von den 57 Nierenlebendspendern willigten 30 Spender ein, an der prospektiven Studie teilzunehmen. 27 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie aufgrund der damit verbundenen Kontrastmittelgabe ab. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde von allen eingeschlossenen Patienten unterschrieben. Sie erhielten einen Tag vor der Operation eine kontrastmittelunterstützte Sonographie beider Nieren, welche im Ultraschalllabor der Charité am Campus Mitte durchgeführt wurde. Hierfür wurde das High-End-Ultraschallgerät Canon Aplio i900 unter Nutzung des kontrastspezifischen Modus und derselben Matrix-Ultraschallsonde (i8CX1) für alle Untersuchungen verwendet. Insgesamt wurden bei 30 Patienten 60 Nieren im CEUS untersucht – 30 rechte Nieren und 30 linke Nieren. Alle Patienten wurden 24 Stunden vor Durchführung der Untersuchung über den Ablauf und mögliche Risiken aufgeklärt.

## 3.2 CEUS-Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchung erfolgte immer durch einen Untersucher mit ausreichender Expertise im CEUS in Zusammenarbeit mit einer weiteren Person, welche das Kontrastmittel intravenös über einen Dreiwegehahn in der Ellenbeuge applizierte. Insgesamt waren drei Untersucher und zwei Assistenten, welche für die Kontrastmittelapplikation verantwortlich waren, an der Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie beteiligt.

Für sämtliche CEUS-Untersuchungen wurde das UKM SonoVue® (Bracco Imaging, Milan) als in Europa zugelassenes Kontrastmittel zweiter Generation verwendet. Dieses wurde vor Durchführung der Untersuchung entsprechend der Packungsanleitung aufbereitet. Zunächst wurde 0,9 % Kochsalzlösung in einen Glasbehälter gegeben, der das Kontrastmittel in pulverisierter Form beinhaltet. Der Glasbehälter wurde daraufhin einige Sekunden vorsichtig geschwenkt – denn ein zu starkes Schütteln kann die Mikrobäschen zerstören – bis eine milchig weiße Suspension entstanden ist.

Alle Patienten haben zunächst eine Darstellung beider Nieren im B-Bild (Messung von Länge, Breite und Kortexdurchmesser) und in der FKDS (Messung resistance index) erhalten. Im Anschluss erfolgte zuerst die Untersuchung der Perfusion in der rechten Niere. Nach Positionierung der Ultraschallsonde und Darstellung der Niere im Längsschnitt wurden auf Kommando des Untersuchers 1,6 ml UKM als Bolus über einen Dreiwegehahn in der linken Ellenbeuge intravenös appliziert gefolgt von der raschen Injektion von 10 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung. Dabei war es wichtig, das Kontrastmittel in direkter Richtung zu applizieren, um eine Zerstörung der Mikrobäschen zu vermeiden. Zudem wurde ein niedriger MI (0,07 – 0,09) gewählt, um eine Zerstörung der Mikrobäschen zu vermeiden. Ca. 10 bis 20 Sekunden nach Kontrastmittelgabe stellten sich zunächst die Interlobararterien, gefolgt von dem Nierencortex und der Medulla dar. Nach Kontrastmittelgabe wurde das dargestellte Bild über ca. 30 Sekunden als Videoaufnahme mit Darstellung der Anflutungskinetik aufgezeichnet. Wichtig war hierbei, sowohl das Anfluten („Wash-in“) als auch das Abfluten des UKM („Wash-out“) zu erfassen. Anschließend wurde 10 Minuten gewartet, da das UKM ca. 5 bis 10 Minuten benötigt, um eliminiert zu werden. Schließlich wurde die linke Niere mit Darstellung der Perfusion im CEUS untersucht. Alle Untersuchungen wurden ausschließlich bei gehaltener Inspiration durchgeführt.

Neben dem MI sollten weitere Einstellungen Erwähnung finden: Der sogenannte „Frames Per Second“-Wert (FPS) gibt an, wie viele Aufnahmen pro Sekunde erfasst werden und lag zwischen 8 und 11. Der Gain (G) lag zwischen 76 und 89 und gilt als Maß für die Verstärkung des vom Gerät empfangenen Signals. Die „Dynamic Range“ (DR; Dynamischer Bereich) betrug 75 oder 60. Diese gibt das Spektrum der Signalintensitäten an, die vom Ultraschallgerät registriert und dargestellt werden können und sollte im Rahmen von Studien zur Quantifizierung der Perfusion möglichst groß sein. Die Amplitude (P) gibt die Stärke des verwendeten Ultraschalls an und lag bei allen durchgeführten Untersuchungen bei 6. Die Amplitude steht zusammen mit der Frequenz in direktem Zusammenhang mit dem MI und wird zu dessen Berechnung benötigt [76].

### 3.3 Quantitative Perfusionsanalyse

Die Video-Clips wurden als DICOM-Rohdaten gespeichert und für die weitere Analyse auf eine Software übertragen. Die quantitative Analyse der Nierenperfusion wurde mithilfe der Software VueBox™ von Bracco durchgeführt. Da bei Erstellung des CEUS-Videos eine logarithmische Kompression des Signals erfolgt – denn nur so kann das Signal adäquat für das Menschaugenauge dargestellt werden – führt das Programm zunächst eine Relinearisierung durch [75].

Die Software bietet die Möglichkeit, eine Bewegungskompensation anzuwenden, um seitliche Verschiebungen – die unter anderem auf die Atmung zurückzuführen sind – in der Schallebene zu korrigieren. Diese Bewegungskompensation ist bei allen Analysen im Rahmen der Studie erfolgt. Auf diese Weise konnte die sogenannte „Quality of Fit“ (QOF) – auch Passungsqualität genannt – erhöht werden und ermöglichte somit eine genaue Analyse der untersuchten Region (**Abbildung 11**). Je höher die QOF, desto besser. Die Passungsqualität war mit Ausnahme von drei Analysen – hier lag die Passungsqualität bei 88, 74 und 78 – über 90 und lieferte folglich genaue und korrekte Werte.

## Motion Compensation

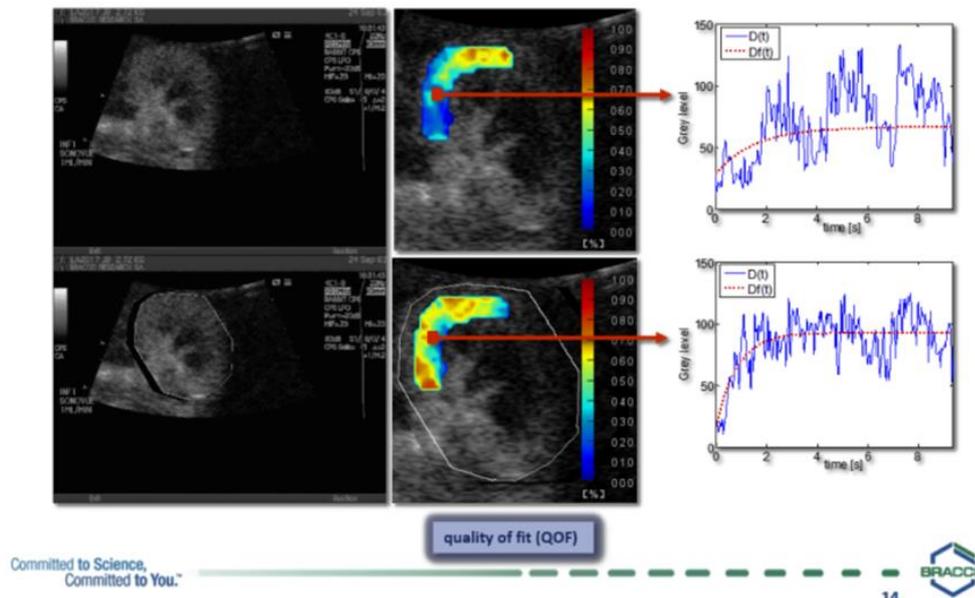


Abbildung 11: Darstellung der Zeit-Intensitätskurve mit (untere Kurve) und ohne (obere Kurve) Bewegungskompensation. Die gezackte Kurve (blau) beinhaltet das linearisierte Signal, welches im Rahmen eines Curve-Fitting Prozesses an eine mathematische Modellfunktion angepasst wird (rot). Im oberen Diagramm sind deutliche und starke Abweichungen der blauen Kurve von der angepassten Kurve zu sehen. Hingegen zeigt die blaue Kurve im unteren Diagramm nach erfolgter Bewegungskompensation deutlich weniger Abweichungen von der angepassten Kurve. Die Abbildung ist von Herrn Dr. Christian Greis zur Verfügung gestellt worden.

Anschließend wurde die zu untersuchende Region (ROI) manuell eingezeichnet und festgelegt. Alle Freihand-ROIs wurden von einer Person angefertigt. Die Perfusionsanalysen bezogen sich bei allen Patienten auf den Nierencortex. Die zu untersuchende Cortex-ROI wurde möglichst mittig und eher oberflächlich gezeichnet, um ein repräsentatives Signal und somit eine gute Vergleichbarkeit zu ermöglichen – denn die Signalintensität ist in der Regel seitlich und in der Tiefe abgeschwächt [75]. Zudem wurden keine Artefakte in die ROI aufgenommen. Die von der Software erstellte Zeit-Intensitätskurve (TIC) bezog sich jeweils auf die eingezeichnete ROI und stellte die Signalintensität in Abhängigkeit von der Zeit dar (**Abbildung 12**). Auf Basis der Zeit-Intensitätskurve wurden Perfusionsparameter in der festgelegten Region analysiert und von der Software zur Verfügung gestellt.

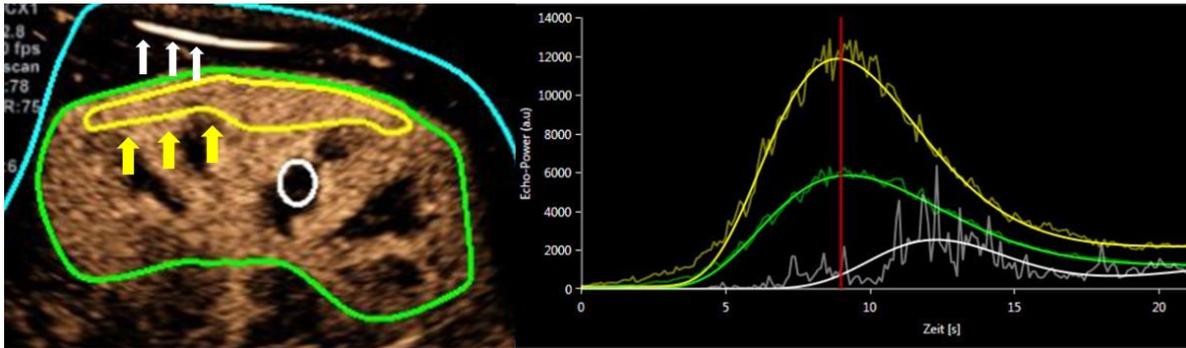


Abbildung 12: Darstellung einer Cortex-ROI mit einer Zeit-Intensitätskurve. Die gelben Pfeile im linken Bild beziehen sich auf die gelb gezeichnete Cortex-Roi. In die grüne ROI wurde die gesamte Niere einbezogen und die weiße ROI stellt das Nierenmark dar. Für die weitere Analyse wurde ausschließlich die Cortex-ROI genutzt. Zudem ist ein Artefakt an der Bauchwand abgebildet (weiße Pfeile). Im rechten Bild sind die Zeitintensitätskurven abgebildet. Die gelbe Kurve bezieht sich dabei auf die Cortex-ROI.

### 3.4 Perfusionsparameter

**Abbildung 13** stellt die Perfusionsparameter dar, die von der VueBox™ errechnet werden. Die Perfusionsparameter kann man in zwei Kategorien einteilen: Es werden sowohl Signalintensitätsparameter (**Tabelle 4**) als auch zeitbezogene Parameter von der Software zur Verfügung gestellt (**Tabelle 5**). Signalintensitätsparameter wie die maximale Intensität (Peak-Enhancement) und die sogenannte „Area Under the Curve“ (AUC) sind Parameter, welche zur Beschreibung des relativen Blutvolumens verwendet werden. Die mittlere Durchgangszeit als zeitbezogener Parameter – auch „mean transit time genannt“ (mTTI) – entspricht hingegen dem mittleren Blutfluss [75].

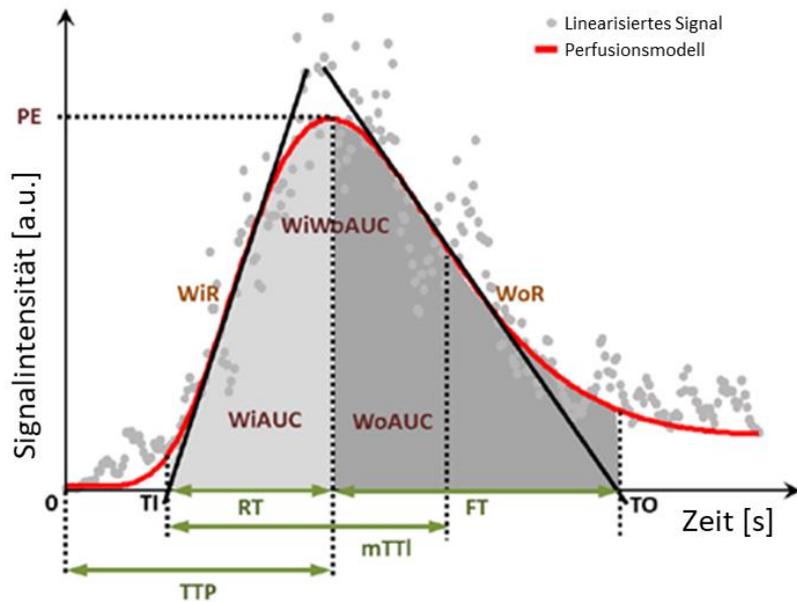


Abbildung 13: Darstellung der CEUS-Perfusionsparameter in einem Modell. TI ist der Zeitpunkt, an dem die Tangente des maximalen Anstiegs (WiR) die X-Achse schneidet. TO ist der Zeitpunkt, an dem die Tangente des geringsten Anstiegs (WoR) die X-Achse schneidet. Definition der Parameter siehe Tabelle 4 und Tabelle 5. Abbildung modifiziert nach [85].

Alle in **Tabelle 4 und 5** aufgelisteten Parameter wurden für jede Cortex-ROI in eine Excel-Tabelle eingefügt und statistisch ausgewertet.

Tabelle 4: Übersicht der Signalintensitätsparameter im CEUS

CEUS-Parameter	Bezeichnung	Beschreibung
MeanLin	-	Durchschnittliche Kontrastsignalintensität
PE	Peak-Enhancement	Maximale Signalintensität
WiAUC	Wash-in Area Under the Curve (AUC (TI:TTP))	AUC (der Flächeninhalt unter der Kurve) bezieht sich auf das Anfluten des UKM (zwischen TI und TTP)
WiR	Wash-in-Rate	Maximaler Anstieg
WiPI	Wash-in Perfusion Index	Perfusionsindex zur Anflutung des UKM (WiAUC / RT)
WoAUC	Wash-out AUC (AUC (TTP:TO))	AUC (der Flächeninhalt unter der Kurve) bezieht sich auf das Abfluten des UKM (zwischen TTP und TO)
WiWoAUC	Wash-in and Wash-out-AUC	WiAUC + WiWoAUC
WoR	Wash-out-Rate	Geringster Anstieg
Angabe aller Signalintensitätsparameter in „arbitrary units“ [a.u.].		

Tabelle 5: Übersicht der zeitbezogenen Parameter im CEUS

CEUS-Parameter	Bezeichnung	Beschreibung
RT	Rise Time	Anstiegszeit
mTTI	mean Transit Time local	mittlere Durchgangszeit lokal (mTT - TI)
TTP	Time to Peak	Zeit bis zur maximalen Signalintensität

Angabe aller zeitbezogenen Parameter in Sekunden [s].

### 3.5 Patientendaten und Nierenfunktionsuntersuchungen

Um die CEUS-Parameter auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion zu untersuchen, wurden für jeden Patienten die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen, die bisher zur Evaluation der Nierenfunktion genutzt wurden, erhoben. Dabei wurden die MAG3-Szintigraphie, die DTPA-Clearance und das Serum-Kreatinin prä- und postoperativ aus der Patientendatenbank der Charité erhoben. Weiterhin wurde mithilfe von Näherungsformeln die eGFR jeweils nach CG, MDRD und CKD-EPI berechnet. Hierfür wurden folgende Informationen benötigt und gesammelt: Serum-Kreatinin, Alter, Geschlecht, Hauttyp und Körpergewicht [55-57]. Ebenso wurde das Nierenvolumen ermittelt, indem die Nieren in der CT in allen repräsentativen Schichten manuell umrandet wurden und auf diese Weise eine automatische Berechnung des seitengetrenten Nierenvolumens erfolgen konnte. Durch Addition der beiden seitengetrenten Nierenvolumina wurde das Gesamtnierenvolumen berechnet.

Ferner wurden Alter, Geschlecht und BMI dokumentiert. Anhand des BMI erfolgte eine Einteilung in Normalgewicht ( $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), Übergewicht ( $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Ebenso wurde dokumentiert, welche Seite nephrektomiert wurde und welche Seite den größeren Funktionsanteil hatte.

Unter den Nierenfunktionsuntersuchungen galt die DTPA-Clearance als Referenzmethode. Die DTPA-Clearance und die eGFR wurden jeweils nach der Formel von Du Bois auf eine Körperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$  normiert und in  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  angegeben [86].

Für die DTPA-Clearance wurden die Patienten dazu angehalten, mindestens einen Liter Wasser vor der Untersuchung zu trinken. Die Ermittlung der DTPA-Clearance als Maß für die absolute GFR erfolgte basierend auf zwei Blutentnahmen nach Injektion der Tracer-Substanz und unter Verwendung der Fleming-Formel [87]. Zur Ermittlung des seitengetrennten Nierenfunktionsanteils wurde die MAG3-Szintigraphie durchgeführt. Nach Applikation der Tracer-Substanz wurden mithilfe einer Gammakamera Funktionsaufnahmen über ca. 30 Minuten angefertigt, um auf Basis der Tubulären Extraktionsrate (TER) nach Bubeck den seitengetrennten Nierenfunktionsanteil zu ermitteln [88].

Zur Berechnung der seitengetrennten DTPA-Clearance wurde diese mit dem Nierenfunktionsanteil in der MAG3-Szintigraphie multipliziert. Die seitengetrennte eGFR wurde ebenso durch Multiplikation mit dem Ergebnis der MAG3-Szintigraphie bestimmt. Bei einigen Patienten ist bei Vorliegen eines Unterschiedes in der Nierentiefe eine Tiefenkorrektur zur Ermittlung der seitengetrennten DTPA-Clearance durchgeführt worden. Die Tiefenkorrektur wurde unter Verwendung einer Formel, welche den medianen Abstand der Niere zur Körperoberfläche im CT nutzt, ermittelt [67].

### **3.6 Statistische Analyse**

CEUS-Parameter wurden in Bezug auf einen Zusammenhang mit der Gesamt- und seitengetrennten Nierenfunktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Es wurde analysiert, ob verschiedene CEUS-Parameter mit (1) der Gesamtnierenfunktion präoperativ, (2) der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ und (3) der Gesamtnierenfunktion nach erfolgter Nephrektomie zusammenhängen. Um einen Vergleich zwischen validierten Messmethoden und dem CEUS zu ziehen, wurden zunächst etablierte Messmethoden auf einen Zusammenhang untereinander untersucht. Das heißt es wurden Messmethoden zur Evaluation der (1) Gesamtnierenfunktion bzw. (2) der seitengetrennten Nierenfunktion untereinander auf einen Zusammenhang untersucht. Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang mit unterschiedlichen CEUS-Parametern analysiert.

Die postoperative Nierenfunktion (3) – diese entspricht der Nierenfunktion der beim Spender verbliebenen Niere – wurde zunächst auf einen Zusammenhang mit der seitengetrenten Nierenfunktion der verbliebenen Niere präoperativ und der Gesamtnierenfunktion präoperativ untersucht. Für den Vergleich zwischen präoperativer und postoperativer eGFR wurde immer die Abschätzung der GFR mit derselben Formel verwendet. Danach erfolgte ein Vergleich zwischen postoperativer Nierenfunktion und präoperativ erhobener CEUS-Parameter der verbliebenen Niere. Schließlich wurden mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf die CEUS-Parameter haben können, analysiert.

Für die statistische Analyse wurde die IBM-Software SPSS (Version 26) genutzt. Zur Untersuchung von Zusammenhängen wurden mithilfe der Software Korrelationen nach Pearson durchgeführt. Faktoren, die einen Einfluss auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Nierenperfusion im CEUS haben können, wurden unter anderem in der multiplen linearen Regression untersucht. Zur deskriptiven Darstellung der Daten wurde der Mittelwert +/- der Standardabweichung angegeben. Die Berechnung von Mittelwertsunterschieden erfolgte unter Verwendung des t-Tests für abhängige Stichproben. Grafiken wurden mit SPSS und Excel erstellt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Epidemiologie und Übersicht der Nierenfunktionsparameter

Insgesamt wurden 60 Nieren bei 30 Nierenlebendspendern bezüglich ihrer Nierenfunktion und ihrer Perfusion im CEUS untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 54 +/- 9 Jahre mit einer Spannweite von 37-75. Der Großteil der untersuchten Patienten war weiblich mit einem Prozentanteil von 76,7 %. Der BMI lag im Mittel bei 26 kg/m<sup>2</sup> und hatte eine Standardabweichung von 4 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabelle 6** bietet eine Übersicht zu den präoperativ durchgeführten Nierenfunktionsuntersuchungen. Es sind sowohl die Gesamtnierenfunktion als auch die seitengetrennte Nierenfunktion enthalten. Für die Gesamtnierenfunktion lag die DTPA-Clearance als Referenzmethode durchschnittlich bei 97 ml/min (+/- 14) und hatte eine Spannweite von 74 bis 132 ml/min. Die formelbasierte Abschätzung der GFR lieferte hingegen durchschnittlich kleinere Werte als die DTPA-Clearance. Die Mittelwerts-Differenz zur DTPA-Clearance betrug dabei 10 ml/min für CKD-EPI ( $p < 0,001$ ), 13 ml/min für MDRD ( $p < 0,001$ ) und 2 ml/min für CG ( $p = 0,528$ ). Für CKD-EPI und MDRD war die Mittelwerts-Differenz jeweils signifikant. Zwar war die Mittelwerts-Differenz für die eGFR nach CG nicht signifikant, jedoch besaß diese die größte Streuung unter den formelbasierten Messmethoden (**Abbildung 14**).

Der untere Abschnitt von **Tabelle 6** enthält Werte zur seitengetrennten Nierenfunktion. Der Nierenfunktionsanteil war dabei rechts mit 47,6 % kleiner als links. Nach Durchführung einer Tiefenkorrektur war der Unterschied in den Seitenanteilen kleiner und der mittlere Funktionsanteil der rechten Niere erhöhte sich auf 49 %. Der Mittelwert für die seitengetrennte DTPA betrug 49 ml/min und war somit größer als der Mittelwert der formelbasierten Messungen.

Tabelle 6: Nierenfunktionsuntersuchungen präoperativ

		Mittelwert	Standard- abweichung	Gesamt
Gesamt- nierenfunktion	DTPA-Clearance <sup>a</sup>	97	14	30
	Serum-Kreatinin <sup>b</sup>	0,83	0,13	30
	eGFR (CKD-EPI) <sup>a</sup>	87	14	30
	eGFR (MDRD) <sup>a</sup>	84	14	30
	eGFR (CG) <sup>a</sup>	95	25	30
	Gesamtnierenvolumen <sup>c</sup>	323	74	30
Seitengetrennte Nierenfunktion	Seitenanteil in rechts	47,6	3,3	30
	MAG3 (%) links	52,4	3,3	30
	Seitenanteil MAG3 rechts	49	2,9	30
	+ Tiefenkorrektur links (%)	51	2,8	30
	Seitengetrennte DTPA-Clearance <sup>a</sup>	49	8	60
	Seitengetrennte eGFR (CG) <sup>a</sup>	47	13	60
	Seitengetrennte eGFR (CKD-EPI) <sup>a</sup>	44	8	60
	Seitengetrenntes Nierenvolumen <sup>c</sup>	162	38	60

a Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; b Angabe in mg/dl; c Angabe in m<sup>3</sup>;  
 Berechnung der seitengetrennten DTPA-Clearance und der seitengetrennten eGFR durch Multiplikation mit dem Nierenfunktionsanteil der jeweiligen Niere in der MAG3-Szintigraphie.

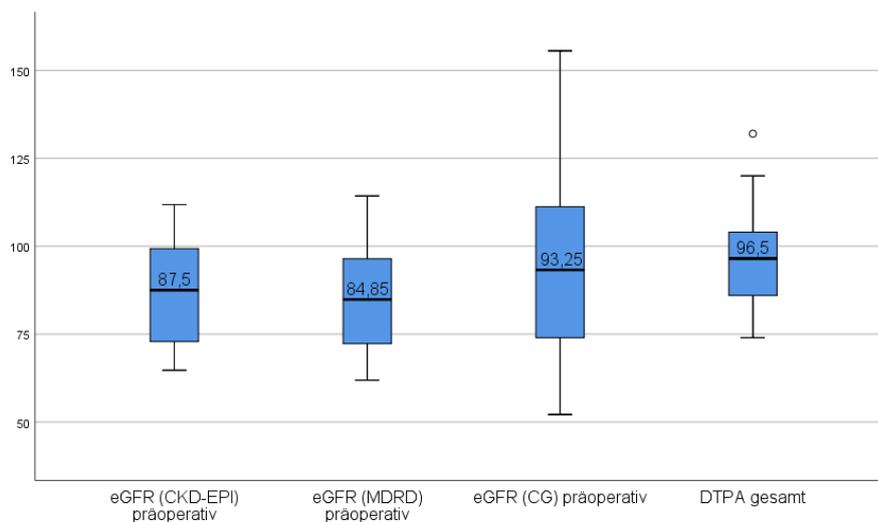


Abbildung 14: Boxplots zur Darstellung von DTPA-Clearance und eGFR präoperativ. Im direkten Vergleich mit der DTPA-Clearance als Referenzmethode liefert die formelbasierte eGFR kleinere Werte. Zudem weist die eGFR nach CG eine deutlich größere Streuung auf.

Ebenso wurden postoperative Nierenfunktionsparameter erhoben, mit der präoperativen Nierenfunktion verglichen und in **Tabelle 7** dargestellt. Im Durchschnitt lag die eGFR postoperativ bei 50 +/- 11 ml/min für die formelbasierte Abschätzung nach CKD-EPI bzw. 59 +/- 17 ml/min für die Abschätzung nach CG. Die eGFR postoperativ war zudem im Mittel 7 ml/min (für CKD-EPI) bzw. 11 ml/min (für CG) größer als die präoperativ bestimmte seitengetrennte eGFR der beim Nierenlebendspender verbliebenen Niere. Der Anteil der Nierenfunktion betrug nach erfolgter Nierenlebendspende zum Zeitpunkt der Entlassung 57,5 % (CKD-EPI) bzw. 62,1 % (CG) der präoperativen Nierenfunktion.

Tabelle 7: Darstellung der Nierenfunktion postoperativ und Vergleich mit präoperativer Nierenfunktion

	eGFR (CKD-EPI) postoperativ	eGFR (CG) postoperativ
Mittelwert	50	59
Standardabweichung	11	17
Mittelwerts-Differenz zur seitengetrenten eGFR präoperativ <sup>a</sup>	+7 (50 - 43)	+11 (59 - 48)
Mittelwerts-Differenz zur eGFR präoperativ <sup>a</sup>	-37 (50 - 87)	-36 (59 - 95)
Anteil der verbliebenen Nierenfunktion postoperativ (%)	57,5	62,1
Gesamt	30	30

<sup>a</sup> Angabe in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  
die Mittelwerts-Differenz bezieht sich immer auf die Abschätzung der eGFR mithilfe derselben Formel (CG bzw. CKD-EPI); der Anteil der verbliebenen Nierenfunktion bezieht sich ebenso auf die Anwendung derselben Formel.

Ferner wurde untersucht, welche Nieren einen größeren Funktionsanteil hatten und welche häufiger entnommen wurden. **Abbildung 15** stellt den Anteil der entnommenen Nieren und der Nieren mit dem größeren Funktionsanteil graphisch dar. Insgesamt wurde die linke Niere (76,7 %) häufiger entnommen als die rechte (23,3 %). Folglich ist die rechte Niere häufiger beim Spender verblieben. Die linke Niere hatte hingegen mit 73,3 % häufiger den größeren Funktionsanteil. Allerdings wiesen nach Durchführung einer Tiefenkorrektur nur noch 60 % der linken Nieren eine bessere Nierenfunktion auf.

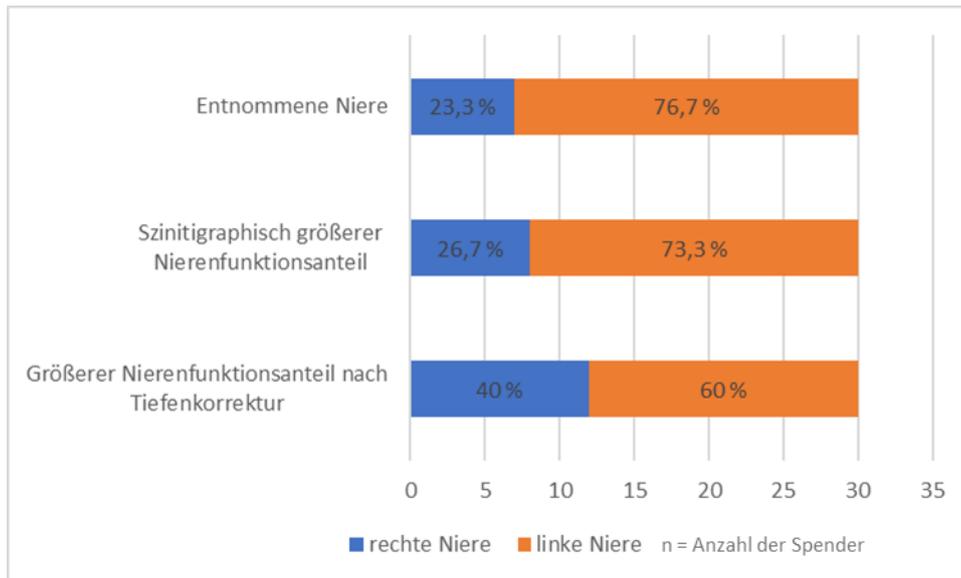


Abbildung 15: Graphische Darstellung zur Verteilung der entnommenen Nieren und der Nieren mit dem größeren Funktionsanteil. Die linke Niere wurde häufiger entnommen und besaß häufiger den größeren Funktionsanteil.

## 4.2 Darstellung der CEUS-Parameter

Es wurden verschiedene CEUS-Parameter erhoben und ausgewertet. **Tabelle 8** zeigt die CEUS-Parameter, welche zur Beurteilung der Signalintensität der untersuchten Nieren genutzt wurden. Aus Gründen der Übersicht wurden die CEUS-Werte, welche die Signalintensität repräsentieren, durch 1000 dividiert. Die Standardabweichung hatte bei den meisten Parametern einen Wert, der dem Mittelwert nahekommt und es lag folglich eine große Streuung vor. Der Mittelwert für MeanLin betrug beispielsweise 12,9 mit einer Standardabweichung von 12,4. Alle Signalintensitätsparameter wiesen eine starke und signifikante Korrelation untereinander auf. Aus Gründen der Übersicht wurde MeanLin als repräsentativer Signalintensitätsparameter zur Untersuchung der Korrelationen verwendet. Alle Parameter zeigten eine starke und signifikante Korrelation mit MeanLin ( $r = 0,984$  bis  $r = 0,930$ ;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 8: CEUS-Parameter zur Beurteilung der Signalintensität

	Mittelwert	Standard- abweichung	Interquartils- abstand	Korrelation mit MeanLin	Gesamt
MeanLin <sup>a</sup>	12,9	12,4	17,1 (3,7 - 20,8)	-	60
PE <sup>a</sup>	27,6	26,4	38,1 (8 - 46,1)	$r = 0,984; p < 0,001$	59
WiAUC <sup>a</sup>	80	76,4	102,1 (22,4 - 124,5)	$r = 0,987; p < 0,001$	59
WiR <sup>a</sup>	8,8	8,5	13,4 (2,3 - 15,7)	$r = 0,937; p < 0,001$	59
WiPI <sup>a</sup>	17,5	16,6	23,8 (5,6 - 29,4)	$r = 0,985; p < 0,001$	59
WoAUC <sup>a</sup>	150,8	141,7	192,3 (41,3 - 233,6)	$r = 0,983; p < 0,001$	58
WiWoAUC <sup>a</sup>	230,6	218,22	292 (64 - 356)	$r = 0,983; p < 0,001$	58
WoR <sup>a</sup>	3,7	3,7	5,3 (0,9 - 6,2)	$r = 0,930; p < 0,001$	58

a Angabe aller Parameter in [a.u.];  
da die eigentlichen Werte sehr groß waren, wurden die Werte zur besseren Übersicht durch 1000 dividiert.

Die zeitbezogenen Parameter im CEUS sind in **Tabelle 9** dargestellt. Die Standardabweichungen waren hier wesentlich kleiner als die Mittelwerte. RT hatte beispielsweise einen Mittelwert von 4,7 s mit einer Standardabweichung von 1,3 s. Zudem wiesen auch diese CEUS-Parameter eine starke und signifikante Korrelation untereinander auf, die jedoch insgesamt kleiner war als bei den Signalintensitätsparametern. Die dargestellten Korrelationen beziehen sich auf RT und zeigten jeweils starke Korrelationen mit TTP ( $r = 0,860; p < 0,001$ ) und FT ( $r = 0,898; p < 0,001$ ). Eine vergleichsweise schwache Korrelation zeigte sich mit mTTI ( $r = 0,387; p = 0,002$ ).

Tabelle 9: Darstellung der zeitbezogenen CEUS-Parameter

	Mittelwert	Standard- abweichung	Interquartils- abstand	Korrelation mit RT	Gesamt
RT <sup>a</sup>	4,7	1,3	1,2 (3,8 - 5)	-	59
mTTI <sup>a</sup>	25,8	19,2	17,1 (14 - 31,1)	$r = 0,387; p = 0,002$	59
TTP <sup>a</sup>	7,4	1,7	2,1 (6,2 - 8,3)	$r = 0,860; p < 0,001$	59
FT <sup>a</sup>	9,5	3,4	2,2 (7,5 - 9,7)	$r = 0,898; p < 0,001$	58

a Angabe aller Parameter in [s].

**Abbildung 16** stellt MeanLin als repräsentativen Signalintensitätsparameter und RT als repräsentativen zeitbezogenen Parameter in Boxplots nebeneinander dar. Der Unterschied in der Streuung zwischen MeanLin und RT wird in dieser Abbildung deutlich.

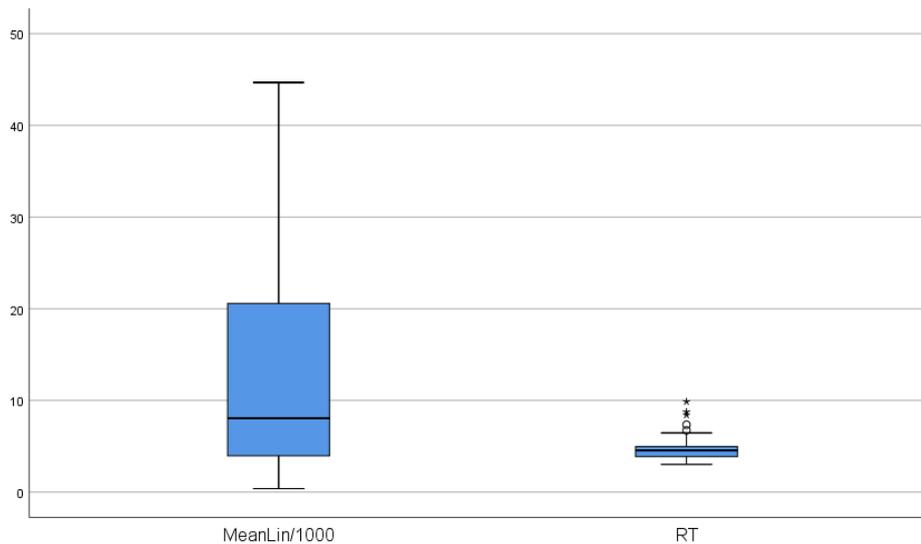


Abbildung 16: Darstellung von MeanLin und RT in Boxplots. Es ist ein deutlicher Unterschied in der Streuung erkennbar. MeanLin weist im direkten Vergleich mit RT eine viel größere Streuung auf. Die Werte von MeanLin sind aus Gründen der Übersicht durch die Zahl 1000 dividiert worden.

### 4.3 Evaluation der Gesamtnierenfunktion präoperativ

Es wurden zunächst die bisher etablierten Methoden zur Evaluation der Gesamtnierenfunktion untereinander verglichen. Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich zwischen der präoperativen Gesamtnierenfunktion und verschiedenen CEUS-Parameter. Zur Untersuchung von Zusammenhängen wurden Korrelationen durchgeführt.

#### 4.3.1 Vergleich verschiedener Messmethoden

In **Tabelle 10** sind Korrelationen verschiedener Nierenfunktionsuntersuchungen, die präoperativ erfolgt sind, mit der DTPA-Clearance als Referenzmethode dargestellt. Die stärkste Korrelation zeigte die DTPA-Clearance mit der eGFR nach CG ( $r = 0,531$ ;  $p = 0,003$ ), gefolgt von dem Gesamtnierenvolumen ( $r = 0,472$ ;  $p = 0,008$ ) und der eGFR nach CKD-EPI ( $r = 0,470$ ;  $p = 0,009$ ). Eine vergleichsweise schwache, nicht-signifikante Korrelation bestand zwischen dem Serum-Kreatinin und der DTPA-Clearance ( $r = -0,228$ ;  $p = 0,225$ ).

Tabelle 10: Evaluation der Nierenfunktion präoperativ mithilfe verschiedener Methoden

	Korrelation mit der DTPA-Clearance	p-Wert
eGFR (CG)	$r = 0,531$	$p = 0,003$
Gesamtnierenvolumen	$r = 0,472$	$p = 0,008$
eGFR (CKD-EPI)	$r = 0,470$	$p = 0,009$
eGFR (MDRD)	$r = 0,377$	$p = 0,040$
Serum-Kreatinin präoperativ	$r = -0,228$	$p = 0,225$

**Abbildung 17** zeigt den erwarteten Zusammenhang zwischen der DTPA-Clearance und der eGFR (CG). Der abgebildete Zusammenhang gilt in ähnlicher Weise für die anderen, in **Tabelle 10** enthaltenen Messmethoden.

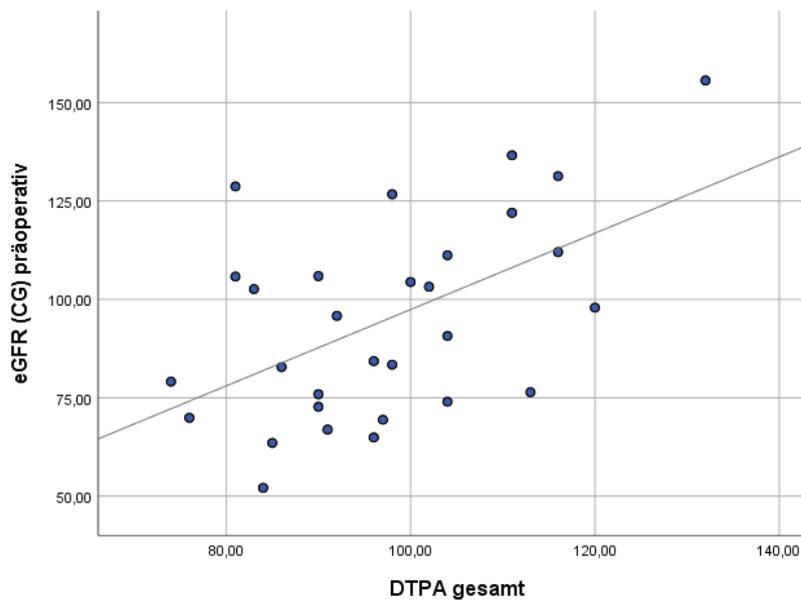


Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung von DTPA und eGFR (CG). Je größer die eGFR (CG), desto größer die DTPA.

Weil die eGFR (MDRD) und das Serum-Kreatinin eine vergleichsweise schwache Korrelation zeigten, wurden diese Parameter bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

#### 4.3.2 Vergleich zwischen CEUS und der Gesamtnierenfunktion präoperativ

**Tabelle 11** zeigt Korrelationen von CEUS-Parametern, welche die Signalintensität repräsentieren, mit unterschiedlichen Messmethoden zur Evaluation der Nierenfunktion. Die Signalintensitätsparameter wiesen eine schwache, nicht signifikante Korrelation mit der DTPA und der eGFR nach CKD-EPI auf. Sämtliche Signalintensitätsparameter korrelierten jedoch signifikant mit der eGFR nach CG und dem Gesamtnierenvolumen. Die stärksten Korrelationen zeigten MeanLin ( $r = -0,345$ ;  $p = 0,007$  und  $r = -0,409$ ;  $p = 0,001$ ) und WiWoAUC ( $r = -0,346$ ;  $p = 0,008$  und  $r = -0,401$ ;  $p = 0,002$ ). Diese Korrelationen waren vergleichbar mit der Korrelation zwischen der DTPA-Clearance und der eGFR nach MDRD ( $r = 0,377$ ;  $p = 0,040$ ) und sogar stärker als die Korrelation zwischen dem Serum-Kreatinin und der DTPA. Insgesamt waren die Korrelationen mit dem Gesamtnierenvolumen stärker als die Korrelationen mit der eGFR (CG).

Tabelle 11: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit Nierenfunktionsuntersuchungen

	Korrelation mit DTPA	Korrelation mit eGFR (CKD-EPI)	Korrelation mit eGFR (CG)	Korrelation mit Gesamtnierenvolumen
MeanLin	$r = -0,170$ ; $p = 0,194$	$r = -0,179$ ; $p = 0,172$	<b><math>r = -0,345</math>;</b> <b><math>p = 0,007</math></b>	<b><math>r = -0,409</math>;</b> <b><math>p = 0,001</math></b>
PE	$r = -0,162$ ; $p = 0,221$	$r = -0,182$ ; $p = 0,169$	$r = -0,322$ ; $p = 0,013$	$r = -0,392$ ; $p = 0,002$
WiAUC	$r = -0,189$ ; $p = 0,152$	$r = -0,214$ ; $p = 0,104$	$r = -0,339$ ; $p = 0,009$	$r = -0,402$ ; $p = 0,002$
WiR	$r = -0,112$ ; $p = 0,399$	$r = -0,111$ ; $p = 0,401$	$r = -0,274$ ; $p = 0,036$	$r = -0,357$ ; $p = 0,005$
WiPI	$r = -0,160$ ; $p = 0,225$	$r = -0,177$ ; $p = 0,179$	$r = -0,319$ ; $p = 0,014$	$r = -0,391$ ; $p = 0,014$
WoAUC	$r = -0,174$ ; $p = 0,192$	$r = -0,197$ ; $p = 0,138$	$r = -0,321$ ; $p = 0,014$	$r = -0,403$ ; $p = 0,002$
WiWoAUC	$r = -0,160$ ; $p = 0,229$	$r = -0,214$ ; $p = 0,106$	<b><math>r = -0,346</math>;</b> <b><math>p = 0,008</math></b>	<b><math>r = -0,401</math>;</b> <b><math>p = 0,002</math></b>
WoR	$r = -0,123$ ; $p = 0,356$	$r = -0,155$ ; $p = 0,245$	$r = -0,306$ ; $p = 0,019$	$r = -0,355$ ; $p = 0,006$

Die stärksten Korrelationen sind in Fettdruck dargestellt. MeanLin zeigt als repräsentativer Parameter der Signalintensität die besten Korrelationen.

**Abbildung 18** zeigt einen eher schwachen Zusammenhang zwischen dem CEUS-Parameter MeanLin und der DTPA-Clearance bzw. der eGFR (CKD-EPI). In **Abbildung 19** ist ein stärkerer Zusammenhang zwischen dem CEUS-Parameter MeanLin und der eGFR (CG) bzw. dem

Gesamtnierenvolumen erkennbar. Kleinere eGFR-Werte und ein kleineres Nierenvolumen lieferten sowohl kleine als auch große MeanLin-Werte. Hingegen lieferten größere eGFR-Werte und ein größeres Nierenvolumen eher kleinere MeanLin-Werte.

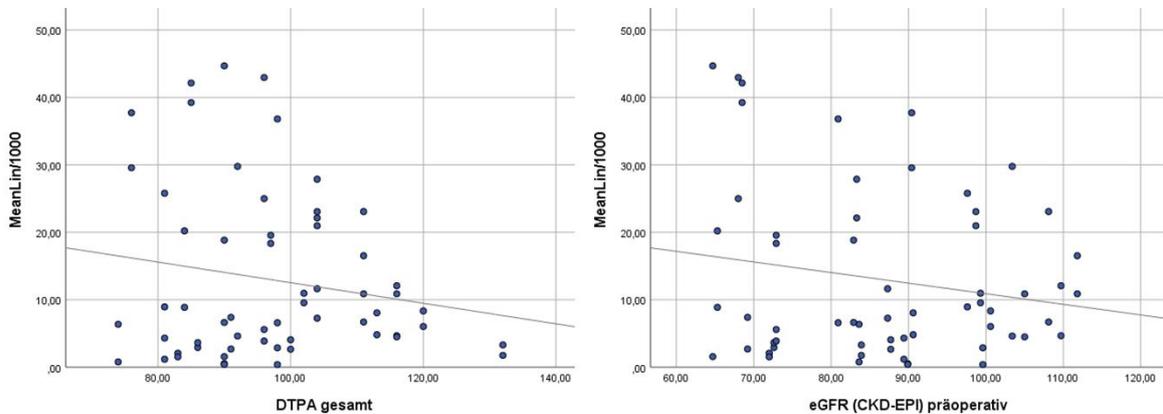


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen MeanLin und DTPA bzw. eGFR (CKD-EPI) in Streudiagrammen. Es ist ein eher schwacher Zusammenhang erkennbar.

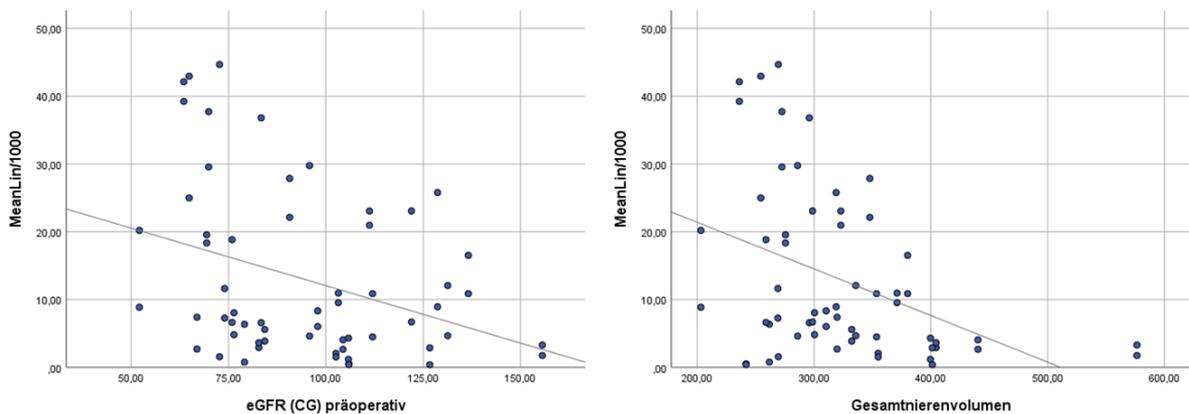


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen MeanLin und eGFR (CG) bzw. Gesamtnierenvolumen. Hier ist ein eher stärkerer Zusammenhang erkennbar. Bei einem größeren Gesamtnierenvolumen oder einer größeren eGFR, ist der abgebildete MeanLin-Wert eher kleiner.

Aus **Tabelle 12** geht hervor, dass zeitbezogene Parameter im CEUS keine signifikanten Korrelationen mit den angegebenen Nierenfunktionsuntersuchungen zeigten. Die stärkste Korrelation mit der DTPA zeigte mTTI. Da hier keine signifikanten Korrelationen vorhanden waren und ebenso keine signifikanten Korrelationen mit der seitengetrenten Nierenfunktion und der postoperativen Nierenfunktion festgestellt werden konnten, wurden die zeitbezogenen CEUS-Parameter bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Ferner wurden bei den weiteren Analysen nur noch MeanLin und WiWoAUC als repräsentative Signalintensitätsparameter berücksichtigt, da diese eine gute Korrelation mit anderen Messmethoden der Nierenfunktion aufwiesen.

Tabelle 12. Korrelation von zeitbezogenen Parametern im CEUS mit Nierenfunktionsuntersuchungen

	Korrelation mit DTPA	Korrelation mit eGFR (CKD-EPI)	Korrelation mit eGFR (CG)	Korrelation mit Gesamtnierenvolumen
RT	r = 0,037; p = 0,782	r = -0,118; p = 0,374	r = -0,084; p = 0,528	r = -0,018; p = 0,893
mTTI	r = -0,160; p = 0,226	r = 0,024; p = 0,860	r = 0,045; p = 0,733	r = -0,015; p = 0,913
TTP	r = -0,007; p = 0,959	r = -0,216; p = 0,100	r = -0,178; p = 0,178	r = -0,092; p = 0,489
FT	r = 0,113; p = 0,398	r = -0,105; p = 0,433	r = -0,047; p = 0,724	r = -0,013; p = 0,923

#### 4.4 Evaluation der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ

Zunächst wurden mithilfe von Korrelationen verschiedene Methoden zur Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion untereinander verglichen. Anschließend sind Korrelationen mit repräsentativen CEUS-Parametern durchgeführt und dargestellt worden, um den Zusammenhang zwischen seitengetrennter Nierenfunktion und der Perfusion im CEUS zu untersuchen.

##### 4.4.1 Vergleich verschiedener Messmethoden

Korrelationen verschiedener Methoden zur Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion sind in **Tabelle 13** dargestellt. Die stärkste Korrelation mit der DTPA-Clearance als Referenzmethode zeigte die seitengetrennte eGFR (CG) ( $r = 0,605$ ;  $p < 0,001$ ) und die schwächste Korrelation zeigte das seitengetrennte Nierenvolumen ( $r = 0,449$ ;  $p < 0,001$ ). Die Korrelationen hier waren vergleichbar mit den Korrelationen zur Gesamtnierenfunktion.

Tabelle 13: Evaluation der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ mithilfe verschiedener Methoden

	Korrelation mit seitengetrennter DTPA	p-Wert
seitengetrennte eGFR (CG)	r = 0,605	p < 0,001
seitengetrennte eGFR (CKD-EPI)	r = 0,596	p < 0,001
seitengetrenntes Nierenvolumen	r = 0,449	p < 0,001
Berechnung der seitengetrennten DTPA-Clearance und der seitengetrennten eGFR durch Multiplikation mit dem Nierenfunktionsanteil der jeweiligen Niere in der MAG3-Szintigraphie.		

#### 4.4.2 Vergleich zwischen CEUS und der seitengetrennten Nierenfunktion präoperativ

Ähnlich wie bei der Gesamtnierenfunktion zeigten sich auch hier Korrelationen zwischen den Signalintensitätsparametern und der seitengetrennten eGFR (CG) bzw. dem seitengetrennten Nierenvolumen (**Tabelle 14**). Auch bezüglich der seitengetrennten Nierenfunktion war die Korrelation mit dem Nierenvolumen etwas stärker als die Korrelation mit der eGFR (CG). Die hier dargestellten Korrelationen waren zudem vergleichbar mit den Korrelationen zwischen MeanLin bzw. WiWoAUC und der Gesamtnierenfunktion (r = -0,409 bis r = -0,345 für die Gesamtnierenfunktion vs. r = -0,398 bis r = -0,331 für die seitengetrennte Nierenfunktion). Insgesamt waren die Korrelationen der bisher verwendeten Methoden zur Evaluation der seitengetrennten Nierenfunktion untereinander stärker als die Korrelationen mit den CEUS-Parametern.

Tabelle 14: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit der seitengetrennten Nierenfunktion

	Korrelation mit seitengetrennter DTPA	Korrelation mit seitengetrennter eGFR (CKD-EPI)	Korrelation mit seitengetrennter eGFR (CG)	Korrelation mit seitengetrenntem Nierenvolumen
MeanLin	r = -0,150; p = 0,253	r = -0,176; p = 0,179	<b>r = -0,331;</b> <b>p = 0,010</b>	<b>r = -0,398;</b> <b>p = 0,002</b>
WiWoAUC	r = -0,151; p = 0,258	r = -0,216; p = 0,104	<b>r = -0,338;</b> <b>p = 0,009</b>	<b>r = -0,389;</b> <b>p = 0,003</b>
Die stärksten Korrelationen sind in Fettdruck dargestellt.				

## 4.5 Evaluation der postoperativen Nierenfunktion

Auch die postoperative Nierenfunktion des Spenders wurde bezüglich eines Zusammenhangs mit der Perfusion im CEUS untersucht. Zunächst wurden verschiedene postoperative und präoperative Nierenfunktionsuntersuchungen miteinander verglichen.

### 4.5.1 Vergleich mit der präoperativen Nierenfunktion der verbliebenen Niere

In **Tabelle 15** sind Korrelationen der postoperativen eGFR nach CKD-EPI und CG mit Nierenfunktionsuntersuchungen, die präoperativ durchgeführt wurden, dargestellt. Es wurden sowohl die seitengetrennte als auch die Gesamtnierenfunktion auf einen Zusammenhang mit der postoperativen Nierenfunktion hin untersucht. Dabei zeigte die postoperative eGFR nach CG wesentlich stärkere Korrelationen als die eGFR nach CKD-EPI – vor allem mit der seitengetrennten eGFR ( $r = 0,870$ ;  $p < 0,001$ ) und der Gesamt-eGFR ( $r = 0,869$ ;  $p < 0,001$ ). Insgesamt zeigte auch die formelbasierte Abschätzung nach CKD-EPI die größten Korrelationen mit der seitengetrennten eGFR ( $r = 0,483$ ;  $p = 0,007$ ) und der Gesamt-eGFR ( $r = 0,571$ ;  $p = 0,001$ ).

Tabelle 15: Korrelation der eGFR postoperativ mit verschiedenen Nierenfunktionsuntersuchungen präoperativ

		Korrelation mit der eGFR (CKD-EPI) postoperativ	Korrelation mit der eGFR (CG) postoperativ
Seitengetrennte Nierenfunktion präoperativ	seitengetrennte eGFR	$r = 0,483$ ; $p = 0,007$	$r = 0,870$ ; $p < 0,001$
	seitengetrenntes Nierenvolumen	$r = 0,305$ ; $p = 0,101$	$r = 0,803$ ; $p < 0,001$
	seitengetrennte DTPA	$r = 0,437$ ; $p = 0,016$	$r = 0,750$ ; $p < 0,001$
Gesamtnierenfunktion präoperativ	eGFR	$r = 0,571$ ; $p = 0,001$	$r = 0,869$ ; $p < 0,001$
	Gesamtnierenvolumen	$r = 0,265$ ; $p = 0,157$	$r = 0,761$ ; $p < 0,001$
	DTPA	$r = 0,550$ ; $p = 0,002$	$r = 0,625$ ; $p < 0,001$

Berechnung der seitengetrennten DTPA-Clearance und der seitengetrennten eGFR durch Multiplikation mit dem Nierenfunktionsanteil der jeweiligen Niere in der MAG3-Szintigraphie; für die eGFR wurde immer die Abschätzung der GFR mit derselben Formel verwendet; die seitengetrennte Nierenfunktion präoperativ bezieht sich immer auf die verbliebene Niere.

#### 4.5.2 Vergleich zwischen CEUS und der postoperativen Nierenfunktion

Die postoperative Nierenfunktion zeigte signifikante Korrelationen mit den präoperativ erhobenen CEUS-Parametern der beim Spender verbliebenen Niere. Auch hier lagen signifikante Korrelationen mit der eGFR nach CG, jedoch nicht mit der eGFR nach CKD-EPI vor (**Tabelle 16**). Die Korrelationen mit der eGFR nach CG waren vergleichbar mit den vorher dargestellten Korrelationen zwischen CEUS-Parametern und der seitengetrenten ( $r = -0,331$  für MeanLin und  $r = -0,338$  für WiWoAUC) bzw. Gesamtnierenfunktion ( $r = -0,345$  für MeanLin und  $r = -0,346$  für WiWoAUC) nach CG. Andere präoperativ durchgeführte Messmethoden zeigten eine wesentlich stärkere Korrelation mit der postoperativen Nierenfunktion.

Tabelle 16: Korrelation von Signalintensitätsparametern im CEUS mit der postoperativen Nierenfunktion

	Korrelation mit der eGFR (CKD-EPI) postoperativ	Korrelation mit der eGFR (CG) postoperativ
MeanLin	$r = -0,133$ ; $p = 0,483$	<b><math>r = -0,399</math>; <math>p = 0,029</math></b>
WiWoAUC	$r = -0,148$ ; $p = 0,436$	<b><math>r = -0,393</math>; <math>p = 0,032</math></b>
Die stärksten Korrelationen sind in Fettdruck dargestellt.		

#### 4.6 Untersuchung von Einflussfaktoren im CEUS

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen CEUS-Parametern und der Referenzmethode DTPA festgestellt werden. Um mögliche Störfaktoren zu analysieren, wurde ein Streudiagramm mit Darstellung von MeanLin und DTPA unter Berücksichtigung von BMI-Gruppen erstellt (**Abbildung 20**). Insgesamt ist erkennbar, dass größere Werte für MeanLin mit einer kleineren DTPA assoziiert waren. Kleinere Werte für MeanLin haben hingegen eine begrenzte Aussagekraft und wurden sowohl bei Patienten mit größeren Werten für DTPA als auch bei kleineren Werten für DTPA gemessen. Wenn man sich den Zusammenhang von MeanLin und DTPA unter Berücksichtigung der BMI-Gruppierung im Streudiagramm anschaut, scheint der BMI als Störfaktor einen Einfluss auf die Signalintensität genommen zu haben. Patienten mit einem höheren BMI hatten insgesamt kleinere Werte für MeanLin und es ist keine Systematik bezüglich der Nierenfunktion erkennbar. Allerdings scheint es für normalgewichtige Patienten eine Systematik im Streudiagramm zu geben. Normalgewichtige Patienten hatten bei kleineren

MeanLin-Werten einen eher größeren Wert für DTPA und bei größeren MeanLin-Werten einen eher kleineren Wert für DTPA. Man kann also auf Basis des Streudiagramms davon ausgehen, dass bei normalgewichtigen Patienten kleinere Werte für MeanLin mit einer größeren Nierenfunktion und größere MeanLin-Werte mit einer geringeren Nierenfunktion assoziiert waren.

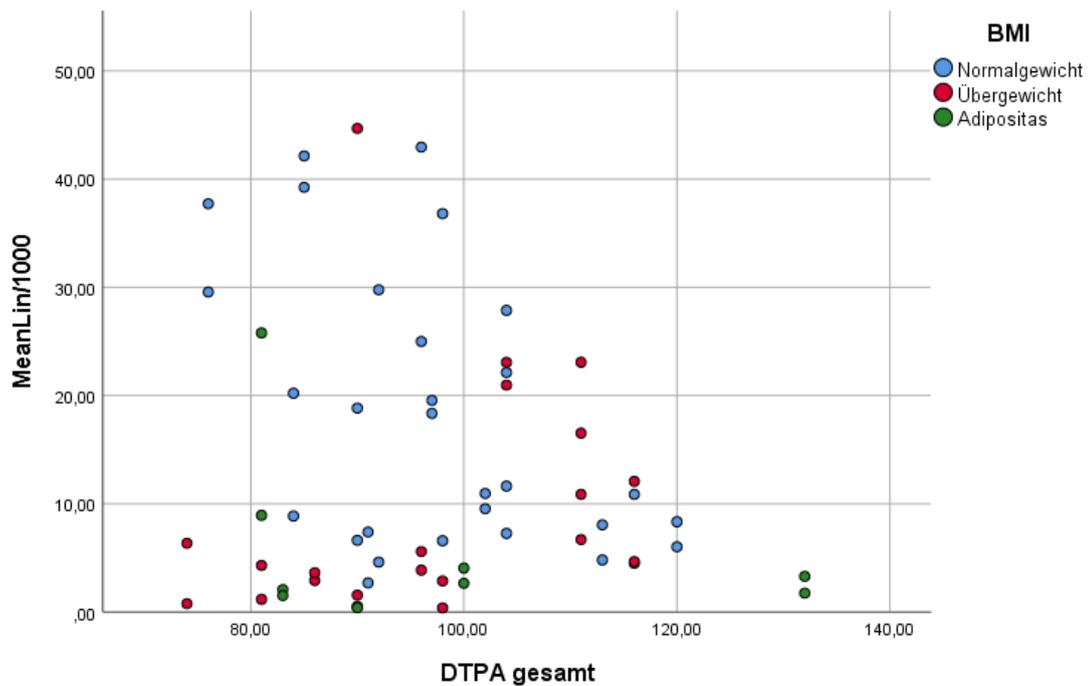


Abbildung 20: Darstellung von MeanLin und DTPA unter Berücksichtigung des BMI in einem Streudiagramm. Der BMI könnte als Störfaktor einen Einfluss auf die Signalintensität genommen haben. Ein Zusammenhang zwischen MeanLin und DTPA unter Berücksichtigung der BMI-Gruppierung ist denkbar.

Die weiteren Analysen beziehen sich zur Vereinfachung ausschließlich auf den im Streudiagramm dargestellten CEUS-Parameter MeanLin.

Um den Zusammenhang zwischen MeanLin und dem BMI zu untersuchen, wurde eine Korrelation durchgeführt, in der sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und MeanLin zeigte ( $r = -0,366$ ;  $p = 0,004$ ). Das Verhältnis ist in **Abbildung 21** dargestellt und zeigte sich wie folgt: Je größer der BMI, desto kleiner MeanLin.

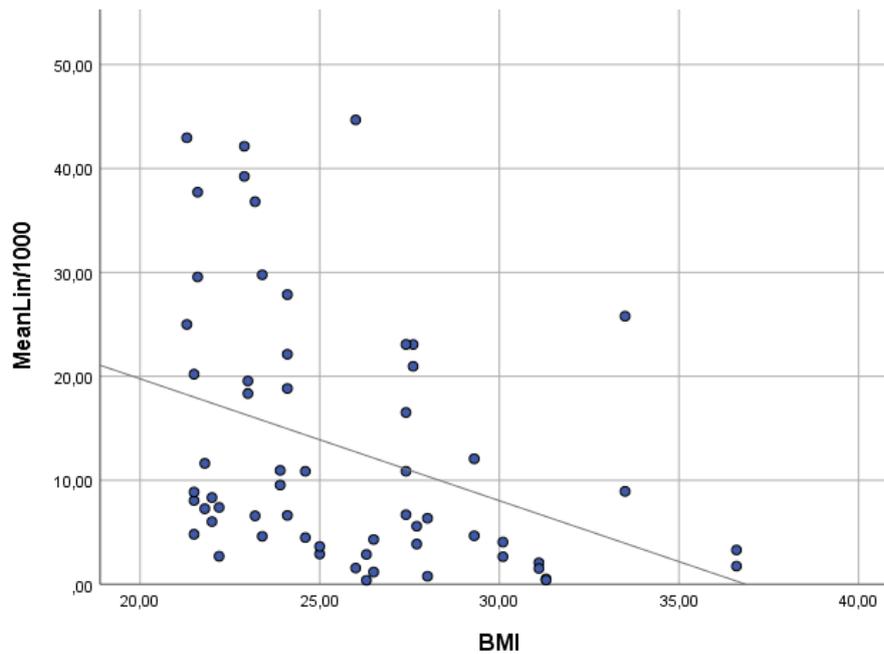


Abbildung 21: Streudiagramm zur Darstellung des Verhältnisses zwischen dem BMI und MeanLin. Ein höherer BMI resultiert in einem eher abgeschwächten Signal im CEUS – d.h. MeanLin nimmt eher kleinere Werte an.

Der Mittelwert von MeanLin bei normalgewichtigen Patienten war mit 17,6 +/- 12,8 größer als der durchschnittliche MeanLin-Wert bei allen Patienten (12,9 +/- 12,4) und wies zudem eine verhältnismäßig kleinere Streuung auf.

Um den Zusammenhang zwischen dem BMI und MeanLin weiter zu untersuchen und den BMI als möglichen Störfaktor zu identifizieren, wurden normalgewichtige Patienten (n = 15) für die weitere Analyse selektiert. Nach der Selektion normalgewichtiger Patienten zeigte sich für MeanLin eine signifikante und starke Korrelation mit der DTPA-Clearance ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ), die teilweise mit der Korrelation zwischen der eGFR und DTPA ( $r = 0,377$  bis  $r = 0,531$ ) vergleichbar und sogar einigen GFR-Schätzmethoden (eGFR nach MDRD und CKD-EPI) überlegen war (**Tabelle 17**).

Tabelle 17: Korrelationen zwischen MeanLin und der Nierenfunktion bei normalgewichtigen Patienten

	Korrelation mit DTPA	Korrelation mit seitengetrennter DTPA
MeanLin	$r = -0,502$ ; $p = 0,005$	$r = -0,412$ ; $p = 0,024$

Damit der Einfluss des BMI für alle eingeschlossenen Patienten (n = 30) untersucht werden kann, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Es wurden neben dem BMI und MeanLin zusätzlich das Gesamtnierenvolumen und das Alter in die Regression aufgenommen. In der Regression war kein Zusammenhang zwischen der DTPA-Clearance und MeanLin bzw. dem BMI erkennbar (**Tabelle 18**). Es zeigte sich hingegen ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter und dem Gesamtnierenvolumen ( $p < 0,001$  und  $p = 0,025$ ).

Tabelle 18: Darstellung von möglichen Einflussfaktoren auf die DTPA-Clearance in der Regressions-Analyse

	Regressions- koeffizient	Signifikanz- niveau	R- Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat
MeanLin	b = -0,054	p = 0,655	0,495	0,458
BMI	b = -0,327	p = 0,451		
Alter	b = -0,808	p < 0,001		
Gesamtnierenvolumen	b = 0,057	p = 0,025		
Der Regressionskoeffizient zeigt dabei die Veränderung der DTPA-Clearance in ml/min in Bezug auf die Zunahme einer Einheit der dargestellten Variablen an.				

In **Tabelle 19** ist die Regression nach der Selektion normalgewichtiger Patienten dargestellt. Sowohl MeanLin (b = -0,314; p = 0,029) als auch das Alter (b = -0,554; p = 0,039) wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der DTPA-Clearance auf. Dabei zeigte sich, dass die DTPA-Clearance größere Werte einnahm, je kleiner MeanLin bzw. das Alter waren. Allerdings war kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtnierenvolumen erkennbar.

Tabelle 19: Darstellung von möglichen Einflussfaktoren auf die DTPA-Clearance bei normalgewichtigen Patienten

	Regressions- koeffizient	Signifikanz- niveau	R- Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat
MeanLin	b = -0,314	p = 0,029	0,541	0,488
Alter	b = -0,554	p = 0,039		
Gesamtnierenvolumen	b = 0,040	p = 0,487		
Der Regressionskoeffizient zeigt dabei die Veränderung der DTPA-Clearance in ml/min in Bezug auf die Zunahme einer Einheit der dargestellten Variablen an.				

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Zwar hat der CEUS eine breite Anwendung in verschiedenen Disziplinen gefunden und wird auch zur Untersuchung von Pathologien der Nieren genutzt, allerdings ist nach bisherigem Kenntnisstand der CEUS bei Nierengesunden nicht auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion untersucht worden. Im Rahmen dieser Studie wurde die Nierenperfusion mittels quantifizierbarer Perfusionssoftware im CEUS erstmalig auf einen möglichen Zusammenhang mit der Nierenfunktion bei Nierengesunden analysiert. Es existieren keine vergleichbaren Studien.

Die durchgeführten Analysen zeigten signifikante Korrelationen zwischen Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion und den Signalintensitätsparametern im CEUS, nicht jedoch mit zeitbezogenen CEUS-Parametern. Die Signalintensitätsparameter zeigten insgesamt eine starke und signifikante Korrelation untereinander. MeanLin gilt dabei als repräsentativer Signalintensitätsparameter und zeigte mitunter die stärksten Korrelationen. Insgesamt wies MeanLin ähnliche Korrelationen zur Gesamtnierenfunktion präoperativ, zur seitengetrenten Nierenfunktion präoperativ und zur postoperativen Nierenfunktion auf. Allerdings konnten nur signifikante Korrelationen mit dem Nierenvolumen und der eGFR nach CG und nicht mit der Referenzmethode DTPA festgestellt werden. Zudem waren die Korrelationen der bisher etablierten Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion untereinander teilweise stärker als mit MeanLin.

### **5.2 BMI als Einflussfaktor**

Ein Zusammenhang der Nierenperfusion im CEUS mit bereits etablierten Methoden, die eine eher ungenaue Einschätzung der Nierenfunktion liefern, ist klinisch weniger relevant. Relevanter und interessanter ist ein Zusammenhang mit der Referenzmethode DTPA. Aus diesem Grund wurden Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf einen möglichen Zusammenhang zwischen CEUS-Parametern und der DTPA-Clearance haben können.

Da der BMI bekanntermaßen einen Einfluss auf die Darstellung in der Sonographie haben kann und eine größere Tiefe zu einem abgeschwächten Signal im CEUS führen kann, wurde der BMI als möglicher Störfaktor analysiert [75]. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine selektive Analyse bezüglich normalgewichtiger Patienten. Diese hatten wie erwartet durchschnittliche größere Werte für MeanLin. Außerdem konnte nach Selektion normalgewichtiger Patienten eine starke und signifikante Korrelation zwischen MeanLin und der DTPA-Clearance verzeichnet werden ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ). Diese Korrelation war sogar einigen Messmethoden zur Evaluation der Nierenfunktion überlegen und nur die eGFR nach CG zeigte eine vergleichbare und etwas stärkere Korrelation mit der DTPA-Clearance.

Allerdings hatten in der Regression unter Einbeziehung aller Patienten weder der BMI noch MeanLin einen signifikanten Zusammenhang mit der DTPA-Clearance. In der Regression werden jedoch nur lineare Zusammenhänge untersucht – d.h. nichtlineare Zusammenhänge können in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise ist der CEUS nur bei normalgewichtigen Patienten zur Evaluation der Nierenfunktion anwendbar und liefert bei übergewichtigen und adipösen Patienten niedrige Signale, die eine Auswertung bezüglich der Nierenfunktion erschweren. In diesem Zusammenhang könnte die Nierentiefe als Störfaktor in zukünftigen Studien untersucht werden.

Vor Selektion normalgewichtiger Patienten konnte keine signifikante Korrelation zwischen MeanLin und der DTPA verzeichnet werden. Allerdings korrelierte MeanLin signifikant mit der eGFR nach CG. Die Näherungsformel der GFR nach CG ist die einzige GFR-Schätzmethode, die unter anderem das Körpergewicht nutzt. Dies könnte erklären, warum MeanLin als Parameter, der durch den BMI und folglich auch durch das Körpergewicht beeinflusst werden könnte, eine signifikante Korrelation mit der eGFR nach CG zeigte.

### **5.3 Einfluss der Geräteeinstellungen**

Alle Signalintensitätsparameter wiesen eine große Streuung auf. Die große Streuung deutet darauf hin, dass es große interindividuelle Unterschiede in der Signalintensität gab. Einerseits könnte dies auf die Unterschiede im BMI und in der Nierentiefe zurückzuführen sein. Denn

MeanLin hatte bei normalgewichtigen Patienten nicht nur einen größeren Mittelwert, sondern auch eine in Relation zum Mittelwert eher kleinere Streuung. Anders als bei der Standardabweichung, die unter Einbeziehung aller Patienten berechnet wurde, war die Standardabweichung für MeanLin bei normalgewichtigen Patienten kleiner als der Mittelwert selbst.

Andererseits könnte die große Streuung der Signalintensitätsparameter mit den nicht einheitlichen Einstellungen am Ultraschallgerät zusammenhängen. So variierte der MI, der fps-Wert, der Gain und der DR-Wert zwischen den einzelnen Untersuchungen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit absoluter Signalintensitäten, da die Signalintensität in Abhängigkeit von den Einstellungen variieren kann und sowohl abgeschwächt als auch verstärkt dargestellt werden kann [75, 89].

Ein höherer MI führt beispielsweise zu einer höheren Eindringtiefe, was die Darstellung von tieferen Strukturen ermöglicht. Allerdings kommt es bei höheren MI-Werten zur Mikrobäschen-Zerstörung und somit zu einem abgeschwächten Signal – vor allem in Bezug auf oberflächliche Strukturen [89]. Ebenso kann ein höherer fps-Wert zur UKM-Zerstörung und somit zur Dämpfung des Signals führen [89].

Ein weiterer Parameter, der bei den Geräteeinstellungen eine Rolle spielt, ist die Dynamic Range (DR). Anhand der DR wird das Signalspektrum definiert, welches vom Ultraschall-Gerät registriert werden kann. Eine kleine DR kann zur Signalsättigung führen und die Perfusion kann nicht mehr adäquat abgebildet und quantifiziert werden. Aus diesem Grund sollte die DR im Rahmen von Studien zur Quantifizierung der Organperfusion einheitlich und möglichst groß gewählt werden [89].

Auch der Gain sollte für Perfusionsanalysen einheitlich gewählt werden, da in Abhängigkeit von der Gain-Einstellung eine Amplifikation des dargestellten Signals erfolgt [76]. In der klinischen Routine wird vor allem der Gain stark durch die subjektive Wahrnehmung des Untersuchers beeinflusst, welcher ihn nach Belieben anpassen kann. Für vergleichbare Analysen sollte der Gain zudem nicht zu hoch gewählt werden, da sonst der dynamische Bereich überschritten wird und

ein Signal, das jenseits des dynamischen Bereichs liegt, nicht mehr von schwächeren Signalen abgegrenzt werden kann (**Abbildung 22**) [89].

Zusammenfassend könnten Unterschiede in den Geräteeinstellungen bezüglich des MI, des fps-Werts, des Gains und der DR zu der großen Streuung bezüglich der im Rahmen der Studie ermittelten Signalintensitätsparameter beigetragen haben.

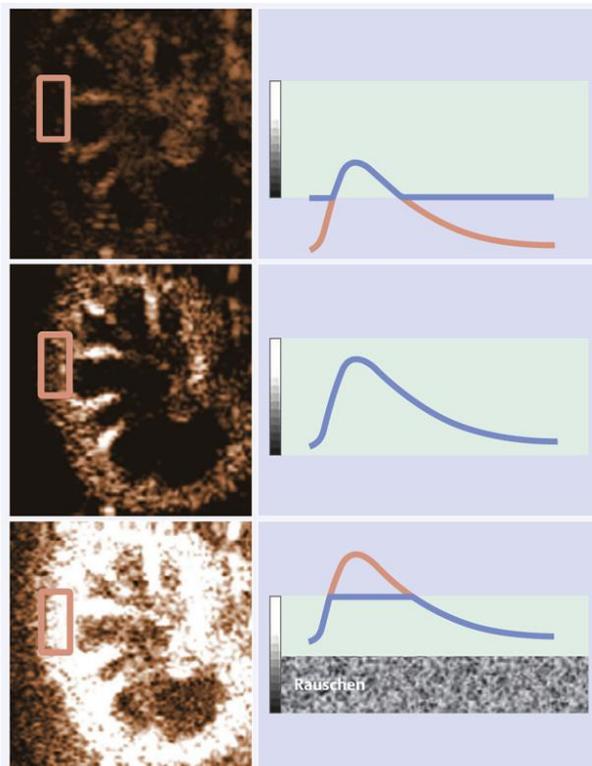


Abbildung 22: Darstellung des CEUS-Signals in Abhängigkeit vom Gain. Im oberen Bild ist der Gain niedrig eingestellt und folglich ist das dargestellte Signal eher schwach. Im mittleren Bild ist die Gain-Einstellung und somit auch die Darstellung der Organperfusion adäquat. Das untere Bild stellt die Perfusion bei zu hohem Gain dar. Es kommt zu einer Sättigung des Signals. Das stärkste Signal überschreitet dabei den dynamischen Bereich, sodass die Kurve nach einem bestimmten Signal geschnitten wird. Abbildung aus Dietrich *et al.* [74].

## 5.4 Weitere Einflussfaktoren

Bei Ultraschalluntersuchungen spielt grundsätzlich die Untersucherabhängigkeit eine große und entscheidende Rolle. Organe, Pathologien und Strukturen werden häufig von zwei unterschiedlichen Untersuchern verschieden bewertet [90]. Die Durchführung der CEUS-Untersuchungen von drei unterschiedlichen Untersuchern und die Beteiligung von zwei Assistenten zur UKM-Applikation könnten die hier vorgestellten Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat sich dem Aspekt der Untersucherabhängigkeit im CEUS gewidmet. Kunz *et al.* haben hierfür die Perfusionsquantifizierung des Deltamuskels im CEUS auf die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern (Interobserver-Variabilität) und zwischen den Untersuchungen eines Untersuchers (Intraobserver-Variabilität) beurteilt. Sie konnten feststellen, dass bei Verwendung desselben Ultraschall-Geräts die Variabilität sowohl inter- als auch intraindividuell eher klein ausfällt ( $r = 0,84$  und  $r = 0,91$ ) [91]. Die Durchführung der CEUS-Untersuchungen durch drei verschiedene Untersucher im Rahmen der hier vorgestellten Studie könnte also eine gewisse, jedoch eine eher sehr kleine Variabilität erklären, welche in der Nierenonographie aufgrund der komplexeren Schallbedingungen – im Vergleich zum oberflächlichen Delta-Muskel bei Kunz *et al.* – höher sein kann. Die große Streuung der Signalintensitätsparameter kann allerdings nicht auf diese Weise erklärt werden.

Zudem könnte die Trinkmenge der Patienten vor der Untersuchung die Signalintensität beeinflusst haben. Bei Nutzung radioisotopischer Messmethoden zur Messung der Nierenfunktion werden die Patienten an der Charité dazu angehalten, mindestens einen Liter Wasser zu trinken. Die Trinkmenge kann dabei das Ergebnis beeinflussen. Im Rahmen dieser Pilotstudie ist keine Empfehlung bezüglich der Trinkmenge vor der CEUS-Untersuchung erfolgt. Die Trinkmenge könnte also ebenso die Signalintensität im CEUS beeinflusst haben. Eine größere Trinkmenge könnte hierbei mit einem stärkeren Signal im CEUS assoziiert sein.

Offensichtlich hat das Nierenvolumen ebenso einen Einfluss auf die dargestellte Signalintensität. Die vorgestellten Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen MeanLin und dem Nierenvolumen. Eine große Niere schien dabei mit einem eher schwachen Signal assoziiert zu sein. Worauf dies zurückzuführen ist, könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

## **5.5 Hyperperfusion bei verminderter Nierenfunktion**

Schaut man sich den Zusammenhang zwischen MeanLin und der DTPA genauer an, so ist sowohl im Streudiagramm als auch in der Regression erkennbar, dass vor allem bei normalgewichtigen Patienten ein größerer Wert für MeanLin mit einem eher kleineren Wert für die DTPA und folglich

mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert war. Eine bessere Nierenperfusion deutete deshalb – anders als ursprünglich vermutet – auf eine schlechtere Nierenfunktion hin. Obwohl in der Regel ein größerer Plasmafluss in der Niere mit einer größeren Filtrationsleistung assoziiert ist, zeigten die Ergebnisse zumindest in dieser Studienpopulation einen umgekehrten Zusammenhang.

Die erhöhte Signalintensität und die stärkere Perfusion bei normalgewichtigen Patienten mit einer eher schlechteren Nierenfunktion könnten mit der Hyperperfusion zusammenhängen. Die renale Hyperperfusion und Hyperfiltration spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der glomerulären Schädigung. Gerade in frühen Stadien der glomerulären Schädigung, in denen noch keine Proteinurie vorhanden ist, konnte eine Hyperperfusion beobachtet werden [92, 93]. Die Hyperperfusion konnte bis dato nur anhand von histologischen Untersuchungen von biopsisch gewonnenem Material identifiziert werden. Die Glomeruli stellen sich dabei im histologischen Präparat als Zeichen der Hyperperfusion vergrößert dar [93, 94].

Die Hyperperfusion könnte also als Frühzeichen der glomerulären Schädigung angesehen werden und unter der Voraussetzung der einfachen und kostengünstigen Detektion als Screening-Methode zur Früherkennung einer eingeschränkten Nierenfunktion eingesetzt werden. Sollten sich die hier dargestellten Ergebnisse in größeren Studien bestätigen, könnte eine breite und kostengünstige Anwendung des CEUS als Screening-Methode zur Erkennung einer Hyperperfusion und einer damit zusammenhängenden Einschränkung der Nierenfunktion möglich sein. Da die diabetische Nephropathie der häufigste Grund für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in westlichen Gesellschaften ist und die Hyperperfusion unter anderem die diabetische Nephropathie betrifft, könnte der CEUS gerade in dieser Patientengruppe genutzt werden [92, 93, 95]. Hierfür müssten weitere Störfaktoren untersucht und identifiziert werden, um die Anwendung des CEUS in diesem Kontext auch auf übergewichtige und adipöse Patienten auszuweiten.

Der am meisten genutzte Laborparameter zur ersten Einschätzung bzw. zum Ausschluss einer eventuell vorhandenen Nierenfunktionsstörung ist das Serum-Kreatinin. Das Serum-Kreatinin ist leicht zu bestimmen und wird in der klinischen Praxis aus diesem Grund häufig zur ersten Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen. Ein wesentlicher Nachteil des Serum-Kreatinins

ist die limitierte Beurteilbarkeit und Anwendbarkeit bei einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion – denn erst ab einem Funktionsverlust von 50 % ist ein merklicher Anstieg des Kreatinins zu verzeichnen [52]. Gerade in Situationen, in denen eine leichte Funktionseinschränkung der Niere vermutet wird, das Serum-Kreatinin jedoch keine Hinweise auf eine Einschränkung liefert, könnte der CEUS Anwendung finden.

## 5.6 Vergleich mit anderen CEUS-Studien

Im Rahmen der hier vorgestellten Ergebnisse ist die Nierenperfusion im CEUS nur bei gesunden Nierenlebendspendern untersucht worden. Damit der CEUS für alle Patienten eine validierte Anwendung finden kann, sollte die Nierenperfusion im CEUS auch bei Patienten mit leichter und starker Einschränkung der Nierenfunktion untersucht werden. Wang *et al.* haben in diesem Kontext den CEUS bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersucht [93]. In ihrer Studie haben sie zwei Patientengruppen miteinander verglichen. Die erste Patientengruppe hatte eine diabetische Nephropathie (DN) im frühen Stadium mit einer eGFR (MDRD)  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die zweite Patientengruppe hatte eine diagnostizierte DN im mittleren Stadium mit einer eGFR (MDRD) von 30-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Insgesamt wurden 55 Patienten mit DN in die Studie eingeschlossen. Zudem haben sie eine gesunde Kontrollgruppe bestehend aus 26 Patienten hinsichtlich ihrer Nierenperfusion im CEUS untersucht. Anders als in Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hatte die Kontrollgruppe von Wang *et al.* größere Werte für AUC als Patienten mit einer schlechteren Nierenfunktion im frühen Stadium einer DN. Letztere hatten wiederum größere Werte für AUC als Patienten im späten Stadium einer DN. Obwohl die Autoren postulierten, dass die Hyperperfusion eine entscheidende Rolle bei der glomerulären Schädigung spielt, konnten sie keine signifikant erhöhte Organperfusion bei Patienten mit DN im frühen Stadium im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen.

Eine zweite Studie hat sich ebenso der Nierenperfusion im CEUS bei Patienten mit DN gewidmet. Ma *et al.* haben in ihrer Studie 19 Patienten mit einem Chronic Kidney Disease (CKD) Stadium I oder II (Gruppe A) und 14 Patienten mit CKD IV oder V (Gruppe B) im CEUS untersucht [96]. Zudem wurden 21 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei ihren Analysen zeigte sich, dass Gruppe A – im Vergleich zur Kontrollgruppe – einen Trend hinsichtlich höherer Werte für

AUC zeigte. Hingegen hatte Gruppe B signifikant kleinere Werte für AUC im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Gruppe A. Auch konnte eine signifikante Korrelation zwischen der AUC und der GFR festgestellt werden ( $r = 0,472$ ,  $p = 0,011$ ) [96]. Diese Korrelation ist vergleichbar mit den hier präsentierten Ergebnissen zur Korrelation zwischen der DTPA und MeanLin bei normalgewichtigen Patienten ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ). Der Vergleich der Ergebnisse von Ma *et al.* mit den hier dargestellten Ergebnissen der Nierenperfusionsstudie bei Nierenlebendspendern ist allerdings nur begrenzt möglich. Ma *et al.* haben vor allem die Nierenperfusion bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersucht [96]. Außerdem stellten Ma *et al.* eine positive Korrelation zwischen der AUC und der GFR fest. Im Rahmen der hier präsentierten Pilotstudie wurden hingegen ausschließlich gesunde Nierenlebendspender untersucht, die eine gute Nierenfunktion aufwiesen. Zudem zeigten die hier dargestellten Ergebnisse eine negative Korrelation.

Zur Quantifizierung der Nierenperfusion ist die Verwendung einer speziellen Technik möglich. In der Regel wird das UKM zur Untersuchung der Organperfusion im CEUS als Bolus injiziert und die Perfusion wird in Form einer „Wash-in“/„Wash-out“-Kinetik dargestellt [75]. Bei der sogenannten Wiederanflutungskinetik wird das UKM als Infusion gegeben und die Mikrobläschen werden durch einen „flash“ zerstört. Dies wird durch einen hohen MI, der über eine definierte Zeit anhält, erzielt. Unmittelbar nach dem „flash“ füllen sich die Blutgefäße wieder. Bei der Wiederanflutungskinetik ist der entstehende Plateauwert mit dem relativen Blutvolumen assoziiert (**Abbildung 23**) [75]. Unter Anwendung dieser Technik war es Vogel *et al.* möglich, eine absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses zu erzielen [82]. Der auf diese Weise quantifizierte Blutfluss entsprach der Quantifizierung mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dies konnte durch eine Eichung ermöglicht werden. Dabei wurde das myokardiale Signal durch die erhaltene Signalintensität aus der linken Herzkammer dividiert [82]. Eine Eichung sollte in der Regel anhand von großen Gefäßen erfolgen.

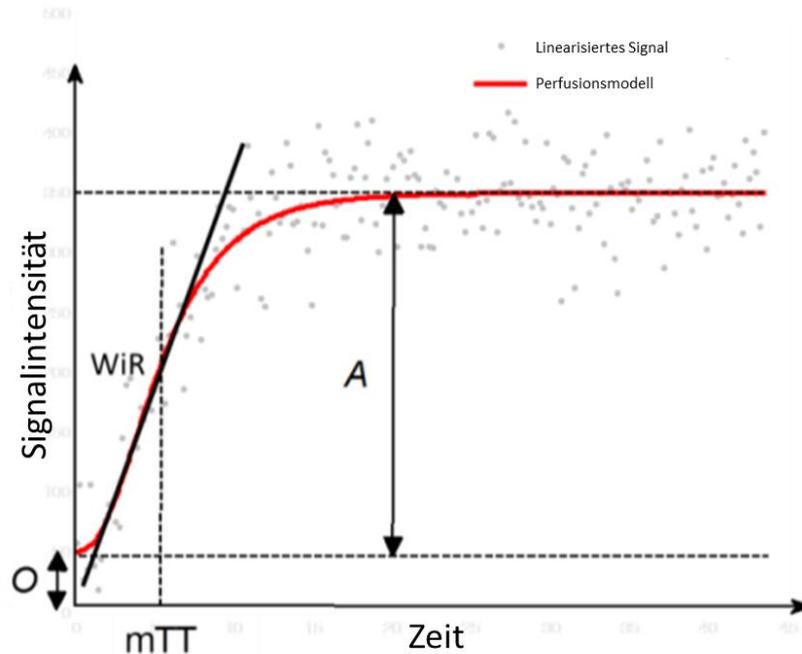


Abbildung 23: Darstellung der Wiederanflutungskinetik in einem Perfusionsmodell. Das Plateau und der Flächeninhalt A werden als Parameter zur Beschreibung des relativen Blutvolumens genutzt. Abbildung modifiziert nach [85].

Prinzipiell ist eine Untersuchung der Nierenperfusion unter Anwendung der Wiederanflutungskinetik denkbar. In der Niere kann die Durchführung einer Eichung im Vergleich zum Herzen jedoch erschwert sein. Das Herz bietet die Herzkammer als große mit Blut gefüllte Struktur, an der eine Eichung unkompliziert vorgenommen werden kann; hingegen weisen die Interlobararterien in der Niere einen kleinen Durchmesser auf, was das Zeichnen einer ROI und folglich die Eichung erschweren kann.

## 5.7 Vergleich mit anderen Methoden zur Evaluation der Nierenfunktion

Die Untersuchung der Nierenfunktion im MRT unter Verwendung von Gd-DTPA ist zwar ebenso möglich und korreliert signifikant mit der Nierenfunktion, jedoch ist ein breiter Einsatz des MRT mit hohen Kosten und großem Aufwand verbunden [71, 97]. Der CEUS bietet den Vorteil, dass die Durchführung der Untersuchung mit wenig Kosten und Aufwand verbunden ist [76]. Zudem ist das Kontrastmittel, das im Rahmen einer CEUS-Untersuchung appliziert wird, im Gegensatz zum MRT-Kontrastmittel Gadolinium, unbedenklich für die Nieren. Gadolinium ist hingegen mit der Entstehung einer Nephrogenen Systemischen Fibrose assoziiert [74, 78]. Zudem verteilt sich

Gadolinium auch außerhalb des vaskulären Kompartiments und die Signalintensitäten stehen nicht in einem linearen Zusammenhang mit der Kontrastmittelkonzentration. Das UKM verbleibt hingegen ausschließlich intravaskulär, die Signalintensität korreliert mit der UKM-Konzentration und die Verteilung der Mikrobläschen stellt die Perfusion des Gewebes und somit auch die Verteilung der Blutgefäße in Echtzeit dar [76-78].

Halleck *et al.* haben den Zusammenhang zwischen dem Nierencortexvolumen in der CT und der Nierenfunktion bei Nierenlebenspendern untersucht [60]. In ihrer Studie konnten sie feststellen, dass das totale Nierencortexvolumen ( $r = 0,67$ ;  $p < 0.001$ ) und die eGFR (CG) ( $r = 0,55$ ;  $p < 0.001$ ) die stärksten Korrelationen mit der Gesamt-DTPA-Clearance als Referenzmethode zur Ermittlung der Nierenfunktion zeigten. Das hier präsentierte Ergebnis zur Korrelation zwischen der DTPA und der eGFR nach CG ( $r = 0,531$ ;  $p = 0,003$ ) stimmt mit dem Ergebnis von Halleck *et al.* überein. Sowohl in der Studie von Halleck *et al.* als auch in den hier dargestellten Ergebnissen war die Korrelation zwischen der DTPA und der eGFR (CG) anderen GFR-Schätzmethoden überlegen. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Näherungsformeln nach MDRD und CKD-EPI bei Patienten mit einer bestehenden Niereninsuffizienz validiert worden sind [60]. Vermutlich liefert die eGFR (CG) eine bessere Abschätzung der GFR bei nierengesunden Patienten. Allerdings zeigte die Schätzmethode nach CG in den hier präsentierten Daten eine merklich größere Streuung – sowohl verglichen mit der DTPA als auch mit anderen Schätzmethoden. Ferner zeigte das Nierencortexvolumen in der Studie von Halleck *et al.* eine stärkere Korrelation mit der DTPA ( $r = 0,67$ ;  $p < 0.001$ ) als die im Rahmen dieser Studie untersuchte Korrelation zwischen der DTPA und dem Gesamtnierenvolumen ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,008$ ). Dies könnte damit zusammenhängen, dass die glomeruläre Filtration in den im Nierencortex lokalisierten Glomeruli erfolgt und der Nierencortex folglich eine größere Bedeutung für die Nierenfunktion haben könnte.

## **5.8 CEUS in der Lebendspendevorbereitung**

Obwohl die linke Niere auch nach Tiefenkorrektur häufiger den größeren Funktionsanteil hatte, wurde sie häufiger entnommen. Ebenso entnehmen andere Zentren neben der Charité häufiger die linke Niere – auch wenn diese den größeren Funktionsanteil hat [22, 45]. Die Nierenfunktion

scheint also im Vergleich zur Gefäßanatomie und der etablierten Seitenpräferenz eine weniger entscheidende Rolle zu spielen. Auch muss bedacht werden, dass selbst bei Nutzung radioisotopischer Methoden Messungenauigkeiten von +/- 5 % möglich sind [14]. Große Diskrepanzen zwischen der rechten und linken Nierenfunktion in Kombination mit einer komplexen Gefäßanatomie können trotzdem problematisch sein und dazu führen, dass ein potenzieller Spender abgelehnt wird. In einigen Fällen kann die Tiefenkorrektur dazu beitragen, dass ein solcher Spender nach anfänglicher Ablehnung akzeptiert wird [65].

Unter Berücksichtigung der hier präsentierten Ergebnisse besteht eine Assoziation zwischen der Nierenperfusion im CEUS und der Nierenfunktion. Es sind weitere Studien notwendig, um diesen Zusammenhang zu bestätigen. Da radioisotopische Messmethoden bereits gute Ergebnisse zur seitengetrenten Nierenfunktion liefern und diese bei geringer Diskrepanz eine untergeordnete Rolle bei der Seitenwahl zur Donornephrektomie spielt, besteht zumindest in diesem Zusammenhang kein zusätzlicher Nutzen durch eine CEUS-Untersuchung. Allerdings könnte der CEUS genutzt werden, um potenzielle Nierenlebendspender kostengünstig und mit wenig Aufwand hinsichtlich ihres Risikos einer Niereninsuffizienz zu untersuchen. Die Hyperperfusion könnte als frühes Zeichen der glomerulären Schädigung gewertet werden. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die Hyperperfusion in größeren Patientenkohorten zu untersuchen und eventuell eine breite Anwendung des CEUS jenseits der Nierenlebendspende zu ermöglichen.

## **5.9 Limitationen**

Die wichtigste Limitation der vorliegenden Studie ist die kleine Patientenzahl. Zudem gab es verschiedene Faktoren, welche die präsentierten Ergebnisse beeinflusst haben könnten. So waren die Einstellungen am Ultraschall-Gerät nicht immer einheitlich. Zudem wurden die Untersuchungen von mehreren Untersuchern und Assistenten durchgeführt. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da in der Sonographie generell eine Untersucherabhängigkeit besteht. Allerdings muss an dieser Stelle hinzugefügt werden, dass bei einer breiten Anwendung des CEUS zur Evaluation der Nierenfunktion die Untersuchungen ebenso durch unterschiedliche Untersucher und Assistenten durchgeführt werden würden. Zudem sind laut der aktuellen Literatur die Einflussfaktoren in der CEUS (z.B. BMI, Geräteparameter, Trinkmenge) bis dato noch

nicht in einem standardisierten Setting evaluiert worden. Der Einschluss von ausschließlich nierengesunden Nierenlebendspendern hat zwar die Vergleichbarkeit des CEUS mit der Referenzmethode DTPA ermöglicht, jedoch konnten aus diesem Grund keine Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht werden.

Weiterhin sollte eine statistische Limitation Erwähnung finden. Die absolute Nierenfunktion lieferte bei 30 Patienten 30 Werte. Hingegen wurden für die seitengetrennte Nierenfunktion und für alle CEUS-Parameter jeweils 60 Werte dokumentiert. Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den CEUS-Parametern und der absoluten Nierenfunktion wurden also jeweils 60 CEUS-Werte mit 30 Nierenfunktionswerten verglichen. Dieses Vorgehen könnte die dargestellten Ergebnisse beeinflusst haben.

## 6 Schlussfolgerung

In der Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen ein Zusammenhang zwischen den Signalintensitätsparametern im CEUS und der DTPA als Referenzmethode zur Evaluation der Nierenfunktion besteht. Nach der Selektion normalgewichtiger Patienten konnte eine starke und signifikante Korrelation zwischen dem Signalintensitätsparameter MeanLin und der DTPA-Clearance festgestellt werden ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ). Eine gering reduzierte Nierenfunktion war dabei mit einem stärkeren Signal im CEUS assoziiert. Dies könnte mit der Hyperperfusion in der Anfangsphase einer glomerulären Schädigung zusammenhängen, wenn auch die Ergebnisse dieser vergleichsweise kleinen Studienkohorte mit Vorsicht zu betrachten sind. Weitere Studien sind nötig, um den hier dargestellten Zusammenhang in größeren Patientenkohorten zu bestätigen. In zukünftigen Studien könnten die Nierentiefe und die Trinkmenge als Störfaktoren untersucht werden, die möglicherweise einen großen Einfluss auf das Signal im CEUS haben könnten. Zudem bezieht sich der hier dargestellte Zusammenhang nur auf nierengesunde Patienten. Es sollten auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Zukunft eingeschlossen werden und eine CEUS-Untersuchung zur Beurteilung der Nierenperfusion erhalten. Diese Pilotstudie zeigt erstmalig einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Nierenperfusion im CEUS und der Nierenfunktion. Sie legt den Grundstein für zukünftige Studien, in denen der Zusammenhang in einem größeren Patientenkollektiv untersucht und validiert werden kann. Falls größere Studien den hier dargestellten Zusammenhang bestätigen sollten und weitere Störfaktoren identifiziert werden könnten, wäre eine breite Anwendung des CEUS zur Detektion einer Hyperperfusion als Frühzeichen einer glomerulären Schädigung möglich.

## 7 Literaturverzeichnis

1. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):127-35.
2. Lottmann K, Klein S, Bleß HH. [Dialysis care in Germany - demand, outpatient care and challenges]. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(157 Suppl 4):22-7.
3. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* 20. England2005. p. 2587-93.
4. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-109.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
6. Lutz J, Heemann U. Spendervorbereitung für die Nierenlebendspende. *Nephrologe.* 2009;4:213–20.
7. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956;160(4):277-82.
8. Horvat LD, Shariff SZ, Garg AX. Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int.* 2009;75(10):1088-98.
9. Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs.* 2008;68 Suppl 1:3-10.
10. Carter JT, Freise CE, McTaggart RA, Mahanty HD, Kang SM, Chan SH, Feng S, Roberts JP, Posselt AM. Laparoscopic procurement of kidneys with multiple renal arteries is associated with increased ureteral complications in the recipient. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1312-8.
11. Hamza A, Rettkowski O, Osten B, Fornara P. Lebendspende für die Nierentransplantation. *Urologe [A].* 2003;42:961–74.
12. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Available from: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation> (accessed on 19.07.2020).
13. Global observatory on donation and transplantation (GODT). Global data. Data. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/> (accessed on 17.07.2020).

14. Weigand K, Mühlstädt S, Mohammed N, Schaarschmidt T, Fornara P, Kawan F. Lebendnierenspende – ein aktueller Überblick. *Urologe*. 2015;54:1368-75.
15. Schönburg S, Fornara P. [Current political aspects of transplantation medicine in Germany: Organ donation in contradiction?]. *Urologe A*. 2020;59(1):21-6.
16. Woratschka R. Zahl der Organspender deutlich gestiegen. *Tagesspiegel*. 13.07.2020.
17. Zeuschner P, Sester U, Stöckle M, Saar M, Zompolas I, El-Bandar N, Liefeldt L, Budde K, Öllinger R, Ritschl P, Schlomm T, Mihm J, Friedersdorff F. Should We Perform Old-for-Old Kidney Transplantation during the COVID-19 Pandemic? The Risk for Post-Operative Intensive Stay. *J Clin Med*. 2020;9(6).
18. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, Canes D. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol*. 2020.
19. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Getsin SN, Jackson KR, Kernodle AB, Van Pilsum Rasmussen SE, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020.
20. Angelico R, Trapani S, Manzia TM, Lombardini L, Tisone G, Cardillo M. The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant*. 2020.
21. Eurotransplant. Annual Report 2019. Available from: <https://www.eurotransplant.org/annual-report/annual-report-2019/> (accessed on 17.07.2020).
22. Zeuschner P, Hennig L, Peters R, Saar M, Linxweiler J, Siemer S, Magheli A, Kramer J, Liefeldt L, Budde K, Schlomm T, Stöckle M, Friedersdorff F. Robot-Assisted versus Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Comparison of 250 Cases. *J Clin Med*. 2020;9(6).
23. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*. 2000;58(3):1311-7.
24. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10):726-31.
25. Mandal AK, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ, Silkensen JR. Does cadaveric donor renal transplantation ever provide better outcomes than live-donor renal transplantation? *Transplantation*. 2003;75(4):494-500.
26. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2098-110.

27. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, Schnitzler MA, Garg AX, Xiao H, Dzebisashvili N, Schold JD, Brennan DC, Randall H, King EA, Segev DL. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1848-57.
28. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, Cavalier E, Detry O, Squifflet JP, Krzesinski JM. Outcome of the living kidney donor. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):41-50.
29. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*. 2003;3(7):830-4.
30. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, McBride MA, Montgomery RA. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *Jama*. 2010;303(10):959-66.
31. Lentine K, Vella J. Kidney transplantation in adults: Risk of living donation UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-risk-of-living-kidney-donation> (accessed on 21.07.2020).
32. O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, Evans J, Wadström J, Nicholson M, Collett D, Di Angelantonio E. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):276-84.
33. Wainright JL, Robinson AM, Wilk AR, Klassen DK, Cherikh WS, Stewart DE. Risk of ESRD in prior living kidney donors. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1129-39.
34. Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, Rovers MM, Hoitsma AJ, Hilbrands LB, Evers AW. The Course and Predictors of Health-Related Quality of Life in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*. 2015;15(12):3041-54.
35. Friedersdorff F. Available from: [https://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung\\_2015/5b-Friedersdorf\\_Frank.pdf](https://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung_2015/5b-Friedersdorf_Frank.pdf) (accessed on 21.07.2020).
36. Delmonico F. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation*. 2005;79(6 Suppl):S53-66.
37. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017;101(8):1783-92.
38. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1790-7.

39. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;93(7):666-73.
40. Fehr T, Stussi G. ABO-incompatible kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(4):376-85.
41. Koo CK, Rodger S, Baxter GM. Extra-renal pseudoaneurysm: an uncommon complication following renal transplantation. *Clinical radiology*. 1999;54(11):755-8.
42. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;374(10):940-50.
43. Williams RC, Opelz G, Weil EJ, McGarvey CJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2: Living Donors, Summary, Guide. *Transplant Direct*. 2017;3(5):e152.
44. Cooper M, Kramer A, Nogueira JM, Phelan M. Recipient outcomes of dual and multiple renal arteries following 1000 consecutive laparoscopic donor nephrectomies at a single institution. *Clin Transplant*. 2013;27(2):261-6.
45. Dols LF, Kok NF, Alwayn IP, Tran TC, Weimar W, Ijzermans JN. Laparoscopic donor nephrectomy: a plea for the right-sided approach. *Transplantation*. 2009;87(5):745-50.
46. Hawasli A, Boutt A, Cousins G, Schervish E, Oh H. Laparoscopic versus conventional live donor nephrectomy: experience in a community transplant program. *Am Surg*. 2001;67(4):342-5.
47. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):Cd006124.
48. Özdemir-van Brunschot DM, Koning GG, van Laarhoven KC, Ergün M, van Horne SB, Rovers MM, Warlé MC. A comparison of technique modifications in laparoscopic donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121131.
49. Fuller TF. Laparoscopic living donor nephrectomy: making optimal use of donors without doing harm. *Transplantation*. 2014;98(11):1144.
50. Wadström J, Lindström P. Hand-assisted retroperitoneoscopic living-donor nephrectomy: initial 10 cases. *Transplantation*. 2002;73(11):1839-40.
51. Mandal AK, Cohen C, Montgomery RA, Kavoussi LR, Ratner LE. Should the indications for laparoscopic live donor nephrectomy of the right kidney be the same as for the open procedure? Anomalous left renal vasculature is not a contraindication to laparoscopic left donor nephrectomy. *Transplantation*. 2001;71(5):660-4.

52. Müller-Suur R, Durand E. Nierenfunktionsbestimmungen mit Clearance: Methoden und Indikationen. *Der Nuklearmediziner*. 2003;26(3):181-8.
53. Durand E, Müller-Suur R. Zur Messung der Nierenfunktion durch Clearancebestimmungen: Methoden und Indikationen – ein Update. *Der Nuklearmediziner*. 2010;33:145-53.
54. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):820-34.
55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
56. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3(1):1-150.
59. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, Larson TS. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):112-9.
60. Halleck F, Diederichs G, Koehlitz T, Slowinski T, Engelken F, Liefeldt L, Friedersdorff F, Fuller TF, Magheli A, Neumayer HH, Budde K, Waiser J. Volume matters: CT-based renal cortex volume measurement in the evaluation of living kidney donors. *Transpl Int*. 2013;26(12):1208-16.
61. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med*. 2008;38(1):32-46.
62. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
63. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
64. Weinberger S, Baeder M, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Magheli A, Miller K, Kempkensteffen C. Optimizing scintigraphic evaluation of split renal function in living kidney donors using the geometric mean method: a preliminary retrospective study. *J Nephrol*. 2016;29(3):435-41.
65. Weinberger S, Bäder M, Scheurig-Münkler C, Hinz S, Neymeyer J, Miller K, Kempkensteffen C. Optimizing Evaluation of Split Renal Function in a Living Kidney Donor Using Scintigraphy

and Calculation of the Geometric Mean: A Case Report. *Case Reports in Nephrology and Dialysis*. 2014;4(1):1-4.

66. Weinberger S. Available from: [https://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung\\_2018/13-Praesentation\\_AKNTX\\_Berlin\\_2018.pdf](https://www.nieren-transplantation.com/fileadmin/uro-welten/ak-nierentransplantation/pdf/tagung_2018/13-Praesentation_AKNTX_Berlin_2018.pdf) (accessed on 30.07.2020).
67. Weinberger S, Klarholz-Pevere C, Liefeldt L, Baeder M, Steckhan N, Friedersdorff F. Influence of CT-based depth correction of renal scintigraphy in evaluation of living kidney donors on side selection and postoperative renal function: is it necessary to know the relative renal function? *World J Urol*. 2018;36(8):1327-32.
68. Poggio ED, Hila S, Stephany B, Fatica R, Krishnamurthi V, del Bosque C, Goldfarb D, Herts B, Dennis VW, Heeger PS, Braun W. Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(3):616-24.
69. Huguenot CM, Polcari AJ, Farooq AV, Fitzgerald MP, Holt DR, Milner JE. Size does matter: donor renal volume predicts recipient function following live donor renal transplantation. *J Urol*. 2011;185(2):605-9.
70. Paleologo G, Abdelkawy H, Barsotti M, Basha A, Bernabini G, Bianchi A, Caprio F, Emad A, Grassi G, Nerucci B, Tregnaghi C, Rizzo G, Donadio C. Kidney dimensions at sonography are correlated with glomerular filtration rate in renal transplant recipients and in kidney donors. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1779-81.
71. Buckley DL, Shurrab AE, Cheung CM, Jones AP, Mamtora H, Kalra PA. Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of two models in human subjects. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(5):1117-23.
72. Brar A, Jindal RM, Abbott KC, Hurst FP, Salifu MO. Practice patterns in evaluation of living kidney donors in United Network for Organ Sharing-approved kidney transplant centers. *Am J Nephrol*. 2012;35(5):466-73.
73. Stock K, Kubler H, Maurer T, Weiss D, Weskott HP, Heemann U. [Innovative Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound of the Kidneys]. *Aktuelle Urol*. 2017;48(2):120-6.
74. Dietrich CF, Greis C. [How to perform contrast enhanced ultrasound]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(14):1019-24.
75. Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1-4):137-49.
76. Emanuel AL, Meijer RI, van Poelgeest E, Spoor P, Serne EH, Eringa EC. Contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion in humans. *Microcirculation*. 2019:e12588.
77. Chung YE, Kim KW. Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography*. 2015;34(1):3-18.
78. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;43(1-2):1-9.

79. Tedesco G, Sarno A, Rizzo G, Grecchi A, Testa I, Giannotti G, D'Onofrio M. Clinical use of contrast-enhanced ultrasound beyond the liver: a focus on renal, splenic, and pancreatic applications. *Ultrasonography*. 2019;38(4):278-88.
80. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert DA, Cosgrove D, Deganello A, D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung EM, Klausner AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott HP, Wijkstra H. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):154-80.
81. Fischer T, Dieckhöfer J, Mühler M, Lembcke A, Morgera S, Budde K, Neumayer HH, Ebeling V, Thomas A, Filimonow S. The use of contrast-enhanced US in renal transplant: first results and potential clinical benefit. *Eur Radiol*. 2005;15 Suppl 5:E109-16.
82. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, Kaufmann PA, Seiler C. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):754-62.
83. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, Becher H. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):292-301.
84. Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, Baur ADJ, Stephan C, Peters R, Slowinski T, von Laffert M, Marticorena Garcia SR, Hamm B, Jung EM. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer. *Ultraschall Med*. 2019;40(3):340-8.
85. Source: Bracco. User Manual | CEUS - Contrast Enhanced Ultrasound: Bracco Suisse SA; Copyright© 2019 Bracco Suisse SA ALL RIGHTS RESERVED. Available from: <https://www.contrastultrasound-modality.com/sites/default/files/cpn/images/pdf/2019-11-04-7-2-VueBox%20-%20EN%20-%20Instructions%20for%20use.pdf> (accessed on 14.08.2020).
86. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
87. Fleming JS, Persaud L, Zivanovic MA. A general equation for estimating glomerular filtration rate from a single plasma sample. *Nucl Med Commun*. 2005;26(8):743-8.
88. Bubeck B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1993;23(1):73-86.
89. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, Cantisani V, Choi B, Chammas MC, Clevert DA, Claudon M, Correias JM, Cui XW, Cosgrove D, D'Onofrio M, Dong Y, Eisenbrey J, Fontanilla T, Gilja OH, Ignee A, Jenssen C, Kono Y, Kudo M, Lassau N, Lyschchik

- A, Franca Meloni M, Moriyasu F, Nolsøe C, Piscaglia F, Radzina M, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Schreiber-Dietrich D, Sirlin CB, Stanczak M, Weskott HP, Wilson SR, Willmann JK, Kim TK, Jang HJ, Vezeridis A, Westerway S. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open*. 2018;4(1):E2-e15.
90. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, Iagnocco A, Koski JM, Machold KP, Naredo E, Sattler H, Swen N, Szkudlarek M, Wakefield RJ, Ziswiler HR, Pasewaldt D, Werner C, Backhaus M. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1043-9.
  91. Kunz P, Kiesel S, Groß S, Kauczor HU, Schmidmaier G, Fischer C. Intra-observer and Device-Dependent Inter-observer Reliability of Contrast-Enhanced Ultrasound for Muscle Perfusion Quantification. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(2):275-85.
  92. Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S424-37.
  93. Wang L, Wu J, Cheng JF, Liu XY, Ma F, Guo LH, Xu JM, Wu T, Mohan C, Peng A, Xu HX, Song YX. Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for early detection of renal hyperperfusion in diabetic kidney disease. *J Nephrol*. 2015;28(6):669-78.
  94. Hughson MD, Johnson K, Young RJ, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular size and glomerulosclerosis: relationships to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):679-88.
  95. Li B, Yao J, Kawamura K, Oyanagi-Tanaka Y, Hoshiyama M, Morioka T, Gejyo F, Uchiyama M, Oite T. Real-time observation of glomerular hemodynamic changes in diabetic rats: effects of insulin and ARB. *Kidney Int*. 2004;66(5):1939-48.
  96. Ma F, Cang Y, Zhao B, Liu Y, Wang C, Liu B, Wu T, Song Y, Peng A. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue could accurately assess the renal microvascular perfusion in diabetic kidney damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2891-8.
  97. Bokacheva L, Rusinek H, Zhang JL, Chen Q, Lee VS. Estimates of glomerular filtration rate from MR renography and tracer kinetic models. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(2):371-82.

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nasrin El-Bandar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Evaluation der Nierenfunktion bei Nierenlebendspendern im Kontrastmittelunterstützten Ultraschall (CEUS) – eine prospektive Studie“* (*„Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in living kidney donors for evaluation of kidney function – a prospective study“*) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Publikationsliste

### Kongressbeiträge

- Kongressbeitrag (1)  
„Kontrastmittelsonographie in der Lebendspendevorbereitung – eine prospektive Studie“, 27. Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Halle, 22.11.2019
  
- Kongressbeitrag (2)  
„Kontrastmittelsonografie vs. Nierenzintigrafie in der Lebendspendevorbereitung - eine prospektive Studie“, 26. Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Berlin, 23.11.2018
  
- Kongressbeitrag (3)  
„Candida Arteritiis nach Nierentransplantation“, 68. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Leipzig, 28.09.2016
  
- Kongressbeitrag (4)  
“Urolithiasis in renal allografts: Complications and Outcomes“, 10. Nordkongress Urologie, Berlin, 17.06.2016

### Publikationen

- Publikation (1)  
Hubatsch M, Peters R, Maxeiner A, **El-Bandar N**, Weinberger S, Friedersdorff F. Nephron Sparing Surgery in Renal Allograft in Recipients with de novo Renal Cell Carcinoma: Two Case Reports and Review of the Literature. Urol Int. Switzerland: © 2020 S. Karger AG, Basel.; 2020. p. 1-3.

- Publikation (2)  
**El-Bandar N**, Lerchbaumer M, Hubatsch M, Lichy IM, Schulz MRG, Friedersdorff F. Renal Allograft Compartment Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. Urol Int. 104. Switzerland: © 2020 S. Karger AG, Basel.; 2020. p. 646-50.
  
- Publikation (3)  
Zeuschner P, Sester U, Stöckle M, Saar M, Zompolas I, **El-Bandar N**, Liefeldt L, Budde K, Öllinger R, Ritschl P, Schlomm T, Mihm J, Friedersdorff F. Should We Perform Old-for-Old Kidney Transplantation during the COVID-19 Pandemic? The Risk for Post-Operative Intensive Stay. J Clin Med. 2020;9(6).
  
- Publikation (4)  
Friedersdorff F, Weinberger S, Biernath N, Plage H, Cash H, **El-Bandar N**. The Ureter in the Kidney Transplant Setting: Ureteroneocystostomy Surgical Options, Double-J Stent Considerations and Management of Related Complications. Curr Urol Rep. 2020;21(1):3.
  
- Publikation (5)  
Maxeiner A, Bichmann A, Oberlander N, **El-Bandar N**, Sugunes N, Ralla B, Biernath N, Liefeldt L, Budde K, Giessing M, Schlomm T, Friedersdorff F. Native Nephrectomy before and after Renal Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). J Clin Med. 2019;8(10).
  
- Publikation (6)  
**El-Bandar N**, Kroy DC, Fuller TF, Kramer J, Liefeldt L, Budde K, Blobel C, Miller K, Friedersdorff F. Development of Graft-Site Candidiasis in 3 Solid Organ Transplant Recipients from the Same Donor. The American journal of case reports. 2017;18:777-81.
  
- Publikation (7)  
Friedersdorff F, **El-Bandar N**, Busch J, Erber B, Miller K, Fuller TF, Peters R. Urolithiasis in Renal Allografts: Complications and Outcomes. Exp Clin Transplant. 2016.

## 11 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Friedersdorff und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Fischer für die Bereitstellung des Themas. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Friedersdorff für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, die umfangreiche Unterstützung und Betreuung, das unermüdliche Engagement, die vielen motivierenden Worte, und nicht zuletzt für die aufgebrauchte Zeit und Geduld danken. Die Zusammenarbeit war sowohl im Rahmen der Promotion als auch darüber hinaus bei der Bearbeitung weiterer Forschungsprojekte bereichernd, interessant und horizonterweiternd. Die vielen lehrreichen Treffen, Diskussionen, Projekte und Vorträge haben mir viel Spaß bereitet und mich in meinem Vorhaben bestärkt, auch jenseits meiner Promotion Forschung zu betreiben

Zudem gilt mein Dank Herrn Dr. med. Dr. med. univ. Markus Lerchbaumer für die freundliche Unterstützung, die vielen Diskussionen und Anregungen und nicht zuletzt für die flexible Ermöglichung von Kapazitäten zur Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Studie.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Annette Aigner für die statistische Beratung und bei Herrn Dr. Christian Greis für ausführliche und freundliche wissenschaftliche Beratung bedanken.

Meiner langjährigen Freundin Dr. med. Franziska Behrenbeck danke ich für die differenzierte und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie – insbesondere meinen Eltern Mohamad El-Bandar und Khadije Kdouh – für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung während des Studiums und in allen Lebenssituationen. Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet, denn „ihr seid die Bogen, von denen eure Kinder als lebende Pfeile geschickt werden“ (Gibran Khalil Gibran).