Aus dem Institut für Radiologie, Charité Centrum 6 der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kompressions-Sonoelastographie zur Beurteilung der chronischen Transplantatschädigung bei nierentransplantierten Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Kahn

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. Fischer

2. Prof. Dr. med. M. Giessing

3. Priv.-Doz. Dr. med. St. Morgera

Datum der Promotion: 30.11.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Indikation	7
1.3 Historie	8
1.4 Arten der Spende und gesetzliche Grundlagen	9
1.5 Organisation	10
1.6 Koordination in Europa	11
1.7 Chirurgisches Vorgehen / Komplikationen	12
1.8 Bildgebende Verlaufsbeobachtung	12
1.8.1 B-Bild Sonographie	13
1.8.2 Dopplersonographische Verfahren	13
1.8.3 Andere Schnittbildgebung	14
1.9 Neue bildgebende Verfahren	14
1.9.1 Ultraschall-Elastographie	15
1.9.1.1 Real-time Ultraschallelastographie	16
1.9.1.2 Tissue Strain Imaging	16
1.9.1.3 Transiente Elastographie	17
2. Aufgabenstellung	18
3. Methodik	20
3.1 Elastische Eigenschaften von Gewebe	20
3.2 Real-time Elastographie (RTE)	23
3.3 Tissue Strain Imaging (TSI)	27
3.4 Erhebung der Ultraschall-(Elastographie-)Parameter und Bildakquise	28
3.4.1 Real-time Elastographie	28
3.4.2 Tissue Strain Imaging	31
3.4.3 Strain-Ratio	33
3.4.4 Resistance Index (RI)	34

2 E Detenbenkehfrege	24
	34
	34
3.7 Grad des Fibroserisikos	36
3.8 Statistik	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Biopsiegruppen	38
4.1.1 Korrelation zwischen Biopsiegruppen und laborchemischen Parametern	38
4.2 Real-time Technik	40
4.2.1 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Biopsieergebnissen	41
4.2.2 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Kreatinin i.S.	42
4.2.3 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und GFR	42
4.2.4 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Grad des Fibroserisikos.	43
4.3 Tissue Strain Imaging Technik (TSI)	44
4.3.1 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Biopsieergebnissen	44
4.3.2 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Kreatinin i.S	46
4.3.3 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und GFR	46
4.3.4 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Grad des Fibroserisikos	47
4.4 Resistance Index (RI)	48
4.4.1 Korrelation zwischen RI und Biopsieergebnissen	48
4.4.2 Korrelation zwischen RI und Kreatinin i.S	50
4.4.3 Korrelation zwischen RI und GFR	50
4.4.4 Korrelation zwischen RI und Grad des Fibroserisikos	51
4.4.5 Korrelation zwischen RI und Real-time Strain-Ratio	52
4.4.6 Korrelation zwischen RI und TSI Strain-Ratio	52
4.5 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Real-time Strain-Ratio	53
4.6 Deskriptive Ergebnisse des Normalkollektivs	54
4.6.1 Real-time Elastographie (RTE)	54
4.6.2 Tissue Strain Imaging (TSI)	55
4.6.3 Resistance Index (RI)	56
5. Diskussion	61
6. Zusammenfassung	71

7. Literaturverzeichnis	73
Danksagung	82
Selbständigkeitserklärung	83
Lebenslauf	84
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data Systems
BMI	Body Mass Index
СТ	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantationen
E	Elastizitätsmodul
eGFR	estimated GFR
et al.	et alii / aliae
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human Leukocyte Antigen
IQR	Interquartilabstand
i.S.	im Serum
Ko.	Koeffizient
kPa	Kilo Pascal
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
Ν	Newton [Kraft]
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NTX	Nierentransplantat / Nierentransplantation
PD	Power-Doppler
PPI	Parenchym-Pyelon Index
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
R / R²	Regression / Korrelations-Koeffizient
ROI	Region of interest
RTE	Real-time Elastographie
signifik.	signifikant
Tab.	Tabelle
TE	Transiente Elastographie
TRAS	Transplantatnieren-Arterienstenose
TSI	Tissue Strain Imaging
ТХ	Transplantat / Transplantation
US	Ultraschall
Vmax	maximale (systolische) Flussgeschwindigkeit
Vmin	minimale (diastolische) Flussgeschwindigkeit

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Niere ist das am häufigsten transplantierte Organ weltweit. Allein im Jahr 2010 wurden in Deutschland 2937 Nierentransplantationen durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von etwa 60 Prozent an allen in Deutschland durchgeführten Transplantationen. Von 1963 bis 2010 wurden insgesamt über 68000 solcher Eingriffe vorgenommen.

Das am zweithäufigsten transplantierte Organ ist die Leber mit 1282 Eingriffen im Jahr 2010. Herztransplantationen haben deutschlandweit hingegen nur 393 mal stattgefunden [1].



Abb. 1: Anzahl der Nieren-Transplantationen in Deutschland. Nach [1].

1.2 Indikation

Die Indikation für eine Nierentransplantation ist bei einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz gegeben [2]. Diabetes mellitus, polyzystische Nieren, Hypertonus und das nephritische Syndrom gehörten 2010 zu den häufigsten Grunderkrankungen, die eine Anmeldung zur Nierentransplantation in Deutschland nötig machten.

Indikationen für eine Nierentransplantation 2010	Anzahl
Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Nierenkomplikationen	364
Polyzystische Niere, autosomal-dominant	
Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz	294
Chronisches nephritisches Syndrom – Diffuse mesangioproliferative	293
Glomerulonephritits	
Chronisches nephritisches Syndrom – nicht näher bezeichnet	180
Terminale Niereninsuffizienz	152
Nephrotisches Syndrom – Fokale und segmentale glomeruläre Läsion	123
Chronische Niereninsuffizienz – nicht näher bezeichnet	94
Sonstige chronische Niereninsuffizienz	83
Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Nierenkomplikationen	70

Tab. 1: Indikationen für eine Nierentransplantation. Nach [1].

1.3 Historie

Schon Goethe hätte 1806 gerne von den Möglichkeiten einer Nierentransplantation Gebrauch gemacht, als er seinen "stockenden Blutabgang mit dem Urin" beklagte und den nachfolgenden Generation zu berichten wusste: "Wenn mir doch der liebe Gott eine von den gesunden Russennieren schenken wollte, die zu Austerlitz gefallen sind!" [3] Mit dieser Aussage war der deutsche Dichter der Realität um 148 Jahre voraus, denn es dauerte bis zum 23.12.1954, als John Murray und J. Hartwell Harrison in Boston die erste erfolgreiche Nierentransplantation unter eineiigen Zwillingen durchführten. Die Fähigkeit zur Abstoßung eines Transplantats durch den Empfängerorganismus war Murray durch vorherige Tierversuche wohlbekannt, so dass er sich bewusst für eine Lebendspende zwischen genetisch identischen Zwillingsbrüdern entschied [4]. Die Operation sicherte dem Organempfänger ein neunjähriges, dialysefreies Überleben und John Murray 1990 den Nobel-Preis für Medizin [5]. In Deutschland gelang die erste Nierentransplantation im November 1963. Der Erfolg der beiden Operateure Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel währte jedoch leider nur kurz; die 21-jährige Empfängerin erlag einige Tage nach dem Eingriff in Berlin (Klinikum Westend) den Folgen einer

Transplantatruptur. 1964 gelang demselben Urologenteam dann die erste Nierentransplantation in Deutschland mit längerfristig erfreulichem Resultat für die Patientin. Die junge Frau, die eine Niere von ihrer Mutter erhielt, überlebte mehrere Jahre ohne Dialyse [6]. An diese ersten Erfolge anknüpfend bildeten sich in den 60er und 70er Jahren des 20. Jh. deutschlandweit Nierentransplantations-Zentren z.B. in München, Heidelberg, Hannover, Halle und Berlin, die mit technischem Fortschritt und steigendem Erfahrungsaustausch eine qualitativ immer höherwertigere Versorgung der Patienten gewährleisten konnten [7]. Der Durchbruch zur Sicherung eines längerfristigen Überlebens der Organempfänger stellte sich jedoch erst mit dem fortschreitenden Verständnis immunologischer Prozesse und mit der Entwicklung immunmodulierender Medikamente ein. Insbesondere hervorzuheben ist hier die Einführung von Azathioprin (1966) und Ciclosporin A (1979) [8], die eine beträchtliche Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit nach sich zog. Heute ist die Nierentransplantation die einzig kurative Therapiemöglichkeit einer dialysepflichtigen, terminalen Niereninsuffizienz [1].

1.4 Arten der Spende und gesetzliche Grundlagen

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten der Nierentransplantation bzw. der Nierenspende. Zum einen kommen Organspenden von hirntoten Patienten (Leichenspenden) in Frage, zum anderen Spenden von lebenden Menschen. Letztere fand schon 1954 in Boston erfolgreich Anwendung, warf aber schon damals moralische und rechtliche Fragen auf, die J. Murray selbst anstieß und mit der Einberufung einer ethischen Kommission zu beantworten versuchte [5].

Am 15. November 1997 wurde mit der Verabschiedung des Transplantationsgesetzes im deutschen Bundestag eine gültige Rechtssicherheit geschaffen und die Zuständigkeiten der am Transplantationsprozess beteiligten Parteien klar geregelt. Trotz der eher restriktiven Bestimmungen des Gesetzes bezüglich der Lebendspenden [9] ist hier in den letzten Jahren ein Anstieg der Spendenbereitschaft zu registrieren (siehe Abb. 1). Lebendspenden sind jedoch nur möglich, wenn "die spendende Person volljährig und einwilligungsfähig ist", sowie wenn sie "nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet ist und voraussichtlich nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt wird". Desweiteren ist eine Lebendspende nur zulässig, wenn sie "zwischen Verwandten ersten und zweiten Grades, Ehepartnern, Verlobten oder anderen, dem Spender in besonders naher Verbundenheit stehenden Personen erfolgt"¹.

Diese engen gesetzlichen Regelungen sowie die Stagnation der Anzahl an post mortem Organspendern führen zu einem seit Jahren bestehenden Organmangel für Transplantationszwecke.



1.5 Organisation

In Deutschland gilt das sog. erweiterte Einwilligungsmodell bei der postmortalen Organspende. Laut § 3 und § 4 des Transplantationsgesetzes ist eine Entnahme von Organen nur zulässig, wenn der Organspender zu Lebzeiten ausdrücklich in die Entnahme eingewilligt hat oder sein nächster Angehöriger post mortem einer Explantation zustimmt.

In vielen anderen europäischen Staaten hingegen gilt das sog. Widerspruchsmodell als Grundlage der jeweiligen nationalen Transplantationsgesetzgebung; hat ein Patient zu Lebzeiten einer Explantation von Organen nicht ausdrücklich widersprochen, kann sein Leichnam prinzipiell zur Organentnahme verwendet werden [10].

¹ Transplantationsgesetz in der Fassung vom 5.11.1997, § 8

Letztere Regelung hat natürlich zur Folge, dass der Engpass an Organen nicht so stark ausgeprägt ist wie in Deutschland. Um diesem Mangel an Transplantaten zu begegnen, stellte der derzeitige Gesundheitsminister Bahr kürzlich eine Initiative vor, die vorsieht, jeden Bürger zumindest einmal im Leben über sein potentielles Spendeverhalten zu befragen. Eine solche Erhebung soll im Rahmen des Versandes einer neuen Versicherungskarte durch die Krankenversicherer erfolgen. Eine Beantwortung der staatlichen Anfrage ist jedoch nicht zwingend vorgesehen.

1.6 Koordination in Europa

Die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) ist bundesweit für die Koordination postmortaler Organspenden zuständig. Für die Registrierung und Verteilung von Organen in ihren Mitgliedsländern ist Eurotransplant in Leiden, Niederlande verantwortlich. Eurotransplant stellt länderübergreifende eine Vermittlungsstelle in den Staaten Belgien, Deutschland, Luxemburg, Niederlande, Kroatien, Österreich und Slowenien dar. Sie wurde 1967 unter der Maxime gegründet, den Patienten eine größere Chance einzuräumen, europaweit ein immunologisch passendes Organ zu finden und es in möglichst kurzer Zeit transplantieren zu können. Derzeit warten über 15.000 Patienten auf ein neues Organ [1]. Diese werden durch Eurotransplant nach bestimmten Kriterien, wie Blutgruppenkompatibilität (AB 0 System) und negativem "cross-match", vergeben. Diese sind Grundvoraussetzungen für ein erfolgreiches Gelingen der Transplantation, da es bei Inkompatibilitäten dieser Faktoren oftmals zu einer hyperakuten, antikörperbedingten Abstoßungsreaktion kommt [11]. Zudem stellt die Übereinstimmung der HLA-Merkmale ein weiteres wichtiges Vergabekriterium dar. Die Wartezeit des Spenders spielt bei der Vergabekalkulation ebenfalls eine Rolle, sie wird mit 30 % und die veranschlagte Konservierungs-/Transportzeit mit 20% in die Berechnungen mit einbezogen [12].

Aufgrund der unterschiedlichen Bereitschaft zur Organspende, werden Patienten aus dem Land, in dem die Niere gespendet wurde, nach einem bestimmten Berechnungsschlüssel bevorzugt. In Deutschland existieren mit seinem relativ niedrigen Spendenaufkommen mithin längere Wartezeiten als beispielsweise in Österreich [12].

1.7 Chirurgisches Vorgehen / Komplikationen

In der Regel erfolgt die Nierentransplantation in die kontralaterale fossa iliaca des Empfängers. Sie ist somit eine der wenigen Transplantationsverfahren, die nicht orthotop erfolgt. Nach Unterbauchschnitt, Durchtrennung der abdominalen Muskelschicht und extraperitonealer Implantation erfolgt die Anastomosierung der Nierengefäße mit der Vena und Arteria iliaca externa des Organempfängers. Dies erfolgt entweder mit End-zu-End oder End-zu-Seit Anastomose. Der Transplantatureter wird antirefluxiv in die Harnblase eingenäht, wobei ein Double-J-Katheter die Ureterozystoneostomie sichert [13,14].

Wie bei allen operativen Eingriffen kann es dabei zu Komplikationen kommen. Diese werden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens in Früh- bzw. Spätkomplikationen eingeteilt. Erstere beschreiben eine Manifestation in den ersten 4 Wochen nach Operation, letztere den Zeitraum danach. Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen zählen das postoperative Hämatom, das Serom, die Lymphozele, das Urinom, die arterielle bzw. venöse Thrombose sowie eine mögliche Infektion [15,16]. Immunologisch muss auf eine (hyper-)akute Abstoßungsreaktion geachtet werden, die von der akuten Tubulusnekrose abzugrenzen ist. Diese differentialdiagnostische Unterscheidung ist häufig mit Schwierigkeiten behaftet, da oftmals weder klinisch noch bildgebend eine sichere Trennung beider Krankheitsbilder möglich ist [17].

Zu den wichtigsten Spätkomplikationen zählen chirurgisch die Lymphfistel, die Ureternekrose, Gefäßstenosen sowie internistisch/immunologisch die akute und chronische Rejektion, die chronische Infektion (vor allem durch Cytomegalie-Viren), Glomerulonephritiden, Hypertonus und die Folgeschäden der Immunsuppression, insbesondere durch Cyclosporin sowie die Induktion eines Diabetes mellitus durch Glucocorticoidgaben [18,19].

1.8 Bildgebende Verlaufsbeobachtung

Ziel der postoperativen Überwachung ist es, ein Eintreten der o.g. Komplikationen möglichst schnell zu erkennen, um so rasch eine gezielte Therapie einleiten zu können. Eine besondere Bedeutung kommt bei dieser Aufgabe der Bildgebung in Form von Sonographie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie sowie digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) zu. Neben der Erfassung von Ein- und Ausfuhrmengen, der Vitalparameter, der Durchführung einer zielführenden Labordiagnostik und ggf. Pathologie stellt insbesondere die nichtinvasive Sonographie ein entscheidendes diagnostisches Mittel in der postoperativen Verlaufskontrolle dar.

1.8.1 B-Bild Sonographie

Die zweidimensionale B-Bild Sonographie dient vor allem der morphologischen Darstellung des Transplantats. Mit ihr können insbesondere (flüssigkeitsgefüllte) Raumforderungen wie beispielsweise Lymphozele, Hämatom, Harnstauung und Tumorbildung beurteilt und ggf. auch in Form von sonographisch gestützter Punktion therapiert werden [20,21]. Desweiteren kann der Harnleiter (im Falle von Pathologien) und die Blase mitbeurteilt werden. Im frühen postoperativen Stadium ermöglicht die B-Bild Sonographie außerdem die Dokumentation der korrekten Lage einer eingelegten Harnleiterschiene.

1.8.2 Dopplersonographische Verfahren

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) und der Power-Doppler (PD) werden vor allem in der Evaluation der Durchblutungsverhältnisse von Anastomosen und des Nierenparenchyms eingesetzt. Augenmerk wird im Besonderen auf die Erhebung bestimmter Durchblutungsparameter als Prognosefaktoren für das Transplantatüberleben gelegt. Als zu erhebender Standardparameter hat sich hier der Widerstandsindex (RI)² herausgebildet. Seine Verlaufsbeobachtung kann bei der Beurteilung der Funktionsleistung des Transplantats von Nutzen sein [22]. Der RI-Wert steigt jedoch relativ unspezifisch; beispielsweise sowohl bei Vorliegen einer akuten Rejektion, als auch bei einer akuten Tubulusnekrose [17]. Auch andere erhebbare Ultraschallparameter weisen für diese Krankheitsbilder leider keine spezifischen Veränderungen auf, so dass die Histologie in Form einer Biopsie bisher immer noch als

 $RI = \frac{Vmax - Vmin}{Vmax}$

² Der Resistance Index (RI) wird in den Segmentarterien der Niere abgeleitet und ergibt sich aus der Formel:

Vmax = maximale systolische Geschwindigkeit; Vmin = minimale diastolische Geschwindigkeit

Goldstandard gilt [23–25]. Obwohl PD-Sonographie wie auch FKDS die Pathologie ebenfalls nicht als Diagnostikum ersetzen können [26], erlauben engmaschige Kontrollen unter zu Hilfenahme dieser Verfahren jedoch trotzdem, den Verdacht auf ein akutes Abstoßungsgeschehen zu erhärten und somit die Indikation für eine Biopsie zu stellen [27]. Im Einzelnen wird die Qualität der FKDS zur Diagnosefindung der Transplantatabstoßung jedoch sehr unterschiedlich bewertet. So variiert die Angabe der Spezifität von 25% [28] bis zu 90% [29]. Eine ähnliche Schwankungsbreite findet sich bei der Angabe der Sensitivität, die mit 35% [30] bis zu 94% [31] beschrieben wird. Eine weitere schwerwiegende Komplikation, die mit Hilfe der FKDS schnell und sicher diagnostiziert werden kann, ist die Transplantatnieren-Arterienstenose (TRAS) deren Inzidenz mit 2% bis 23% angegeben wird [32–34]. Dies gilt jedoch nur für den erfahrenen Ultraschaller, da die Sensitivität der Sonographie zur Erkennung dieser Untersuchung stark untersucherabhängig ist [33,35].

1.8.3 Andere Schnittbildgebung

MRT und CT nehmen in der postoperativen Verlaufsbeobachtung eine untergeordnete Stellung ein. Sie sind speziellen Indikationen vorbehalten, z.B. zur Planung einer chirurgischen Intervention bei aktiver Blutung oder zur exakten Größenbestimmung eines auszuräumenden Hämatoms [36]. Auch zur Evaluation eines fraglichen Malignoms kommen diese Schnittbildverfahren zum Einsatz, jedoch muss in jedem Einzelfall sorgsam abgewogen werden, ob der Einsatz eines nierenbelastenden Kontrastmittels zur CT-Darstellung gerechtfertigt ist [37]. Anwendungsdomäne der DSA ist vor allem die Nierenarterienstenose. Finden sich im Ultraschall Hinweise auf eine TRAS, kann mithilfe einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) bzw. einer Stenteinlage gleichzeitig ein therapeutischer Eingriff erfolgen.

<u>1.9 Neue bildgebende Verfahren</u>

Bildgebende Parameter wie der RI lassen zwar zu einem gewissen Maße einen Rückschluss auf eine Funktionsverschlechterung des Nierentransplantats zu, jedoch ergeben sich weiterhin Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose der zu erkennenden Komplikationen. Wie erläutert, kann so eine der gefürchtetsten Zwischenfälle, die Abstoßung bzw. chronische Transplantatnephropathie, bisher nur mittels einer Biopsie im pathologischen Labor mit Sicherheit erfasst werden. Hier ein zusätzliches, zuverlässiges, nicht invasives diagnostisches Untersuchungsverfahren zur Verfügung zu haben, wäre von großem Wert.

1.9.1 Ultraschall-Elastographie

Wie seit Jahrhunderten aus der Palpation von Körperteilen bekannt, besitzen unterschiedliche Gewebearten verschiedene, charakteristische Härte- und Dehnungseigenschaften. In der Gynäkologie zum Beispiel ist der harte, derbe Tastbefund der Mamma ein Alarmzeichen und weiter abklärungsbedürftig. Aber nicht nur bösartige Tumore führen zu einem palpablen Elastizitätsverlust, auch Entzündungsprozesse oder der fibrotische Umbau führen zu einer Änderung der Dehnungseigenschaften des Gewebes.

Der erste Versuch, diese Gewebeeigenschaften nach mechanischer Stimulation objektiv zu erfassen, ist durch Östreicher et al. 1951 dokumentiert. Sie studierten die Reaktion der menschlichen Körperoberfläche auf mechanische Reize mithilfe von stroboskopischem Licht und analysierten die Veränderungen in der Wellenlänge [38].

In den 1980er Jahren begann man, sich diese Eigenschaften für ein neuartiges sonographisches Verfahren zu Nutze zu machen. Durch den Druck des Schallkopfes kommt es zu einer Dehnung und Stauchung im zu untersuchenden Gewebe. Diese Deformation ist mit dem Ultraschallgerät erfassbar und kann visualisiert werden. In Abhängigkeit des applizierten, vorher definierten Druckes kann das von den Elastizitätseigenschaften des Gewebes bestimmte Ausmaß der Dehnung bzw. Stauchung in sog. Elastogrammen dargestellt werden. 1991 beschrieben Ophir et al. diese Korrelationstechnik, durch die es ermöglicht wurde, im Ultraschallbild auf die mechanischen Eigenschaften des Gewebes zu schließen [39].

Die fortschreitende technische Entwicklung der letzten 20 Jahre hat dazu geführt, dass die ultraschallgestützte Elastographie mittlerweile ein breites Anwendungsgebiet findet und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung ist. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass diese Technik beispielsweise bei der Detektion und Lokalisation von Tumoren wertvolle Unterstützung liefert. So findet sie immer größer werdende Anwendung in der Differenzierung von Brust- und Prostatatumoren [40–43]. Durch ihren noninvasiven Charakter gewinnt die Elastographie ebenfalls in der Leberdiagnostik immer mehr an Bedeutung, um pathologische Veränderungen wie Fibrosierungen auch

ohne Biopsie möglichst frühzeitig feststellen zu können [44,45]. In der endosonographischen Beurteilung von Gefäßen kann die Elastographie entscheidend zur Differenzierung von Gefäßplaques beitragen [46].

1.9.1.1 Real-time Ultraschallelastographie (RTE)

Die Real-time Sonoelastographie (RTE) ermöglicht eine Darstellung der Elastographieeigenschaften des Gewebes in Echtzeit, was eine Implementierung des Verfahrens in die sonographische Routinediagnostik vereinfacht. Zudem soll durch neuentwickelte mathematische Verfahren (kombinierte Autokorrelationsmethode) die Genauigkeit der erhobenen Elastographiewerte zunehmen [47].

Erfolgreiche Anwendung dieser Technik findet sich in Studien, die sich mit der Erkennung von Prostatakarzinomen auseinandersetzen. Hier kann die RTE die Detektionsraten signifikant erhöhen. König et al. fanden mithilfe dieses Verfahrens über 84 % aller später mittels Biopsie nachgewiesenen Karzinome. Die reine B-Bild Sonographie erbrachte hingegen nur eine Trefferquote von 37% [48].

Eine Spezifitätserhöhung in der Erkennung von malignen Raumforderungen der Brust fanden Thomas et. al. [49]. Desweiteren ist eine erfolgreiche Einschätzung des Stadiums der Leberfibrose bei chronischen Leberleiden von Friedrich-Rust et al. beschrieben worden [50].

Insbesondere die letztgenannten Ergebnisse werfen die Frage auf, ob es nicht auch möglich ist, mit der RTE Hinweise auf eine Funktionsverschlechterung bzw. auf ein Rejektionsgeschehen im Nierentransplantat finden zu können, da auch hier pathologisch eine Fibrosierung des Nierengewebes nachgewiesen werden kann [51].

1.9.1.2 Tissue Strain Imaging (TSI)

Ein weiterer Ansatz zur Messung der Gewebeelastizität stellt das Tissue Strain Imaging (TSI) dar. Es handelt sich hierbei um ein "off-line" Verfahren, bei dem die Bildanalyse erst nach der Untersuchung durchgeführt wird. Sie nutzt Kreuzkorrelationsfunktionen, die die Bewegung im Gewebe durch Korrelationskoeffizienten bestimmen, welche aus den Gewebsregionen vor und nach Kompression reflektiert werden [47]. Der Untersucher markiert in den bei der Untersuchung gespeicherten Ultraschallrohdaten die ihn interessierenden Gebiete (ROI – region of interest) und erhält nach der

Berechnung durch das Gerät eine dem B-Bild farbig überlagerte Darstellung der Gewebeelastizität. Dazu ist eine mechanische Verformung des zu untersuchenden Gewebes mittels des Schallkopfes notwendig; analysiert werden dann die Elastizitätseigenschaften während der Dekompressionsphase.

Die TSI als off-line Technik hat zwei systemisch bedingte Eigenschaften: Erstens ist eine Echtzeit-Erhebung von Elastizitätsdaten aufgrund der Komplexität der Nachbearbeitung derzeit nicht möglich. Zweitens hängt die Genauigkeit der erhobenen Parameter – wie bei der Real-time Elastographie auch – vom Zeitpunkt und der Dauer der Signalakquisation, somit also vom applizierten Druck mit dem Schallkopf, ab [52].

1.9.1.3 Transiente Elastographie (TE)

Die Transiente Elastographie (TE) nutzt ein anderes Prinzip in der Erhebungsweise von Elastographiedaten. Ein spezieller Schallkopf ist mit einem Vibrationselement verbunden, dessen niedrigfrequente Schwingungen (50 Hz) sich im Gewebe ausbreiten und dort eine Scherwelle induzieren. Deren Geschwindigkeit wird gemessen und in Verbund mit der Erhebung der Puls-Echo Daten des Schallkopfes kann die Gewebehärte bestimmt werden. Insbesondere in der nicht-invasiven Diagnostik der Leberfibrose hat diese Technik in neuerer Zeit ihren Stellenwert gefunden [53,54].

Kürzlich erschienene Studien widmeten sich dem Nutzen dieses Verfahrens in der Erkennung einer interstitiellen Fibrose im Nierentransplantat. Hierbei kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Arndt et al. [55] fanden eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Härtegraden in der TE und dem Fibrosegrad in der Pathologie. Auch Stock et al. [56] fanden einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der sonographischen Untersuchung und dem histologisch gesicherten Fibrosegrad. Sie nutzten für ihre Untersuchung die ARFI (acoustic radiation force impulse) Technik, einem der TE ähnlichen Verfahren.

Eine ebenfalls in ARFI Technik durchgeführte Studie von Syversveen et al. [57] konnte jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen gemessenen Elastographie-Werten und dem pathologisch gesicherten Fibrosegrad herstellen.

2. Aufgabenstellung

Obwohl die Niere weltweit das am häufigsten transplantierte Organ ist, überwiegt die Nachfrage nach einem Organtransplantat weiterhin um ein vielfaches das zur Verfügung stehende Angebot. Somit kommt es zu Wartezeiten, die abhängig von Blutgruppe, HLA Typisierung und weiteren Faktoren zu einer unterschiedlich langen Überbrückung mittels Dialyse führen. Diese Wartezeit beträgt in Deutschland derzeit durchschnittlich 4-6 Jahre. Die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate liegt hierzulande bei 72,7% [1]. Mehr als ein Viertel der transplantierten Patienten muss so mittelfristig einer Re-Transplantation zugeführt werden. Die häufigste Ursache für einen solchen späten Funktionsverlust ist die sog. chronische Transplantatnephropathie [58]. Die invasive Biopsie stellt den Goldstandard in der Diagnostik dieses Krankheitsbildes dar. Ihr Befund kennzeichnet sich histopathologisch durch mikrovaskuläre sowie glomeruläre Schäden, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrosierung [59]. Die Bestimmung und Quantifizierung der letztgenannten pathophysiologischen Gewebeveränderung ist Ziel bei der Entwicklung neuer sonographischer Verfahren, die die Gewebeelastizität messen. Das Grundprinzip dieser Technik besteht darin, das Ausmaß der Gewebeverformung nach Applikation einer mechanischen Stimulation – in Form eines kontrollierten Schallkopfdruckes oder von Vibrationen - sichtbar zu machen und in die bestehende sonographische Bildgebung zu implementieren. Bei der Anwendung dieses Verfahrens in anderen Organgebieten haben sich bereits signifikante Ergebnisse gezeigt. Bei der Diagnostik von malignem Gewebe in Prostata und Brust, sowie bei der Detektion der Leberfibrose konnten vielversprechende Erfolge dargelegt werden.

Sollte die sonographische Elastographie zuverlässig den Grad der Fibrose, der mit einer chronischen Transplantatnephropathie einhergeht, beurteilen können, würde sie einen wertvollen Beitrag zur postoperativen Diagnostik nach Nierentransplantation leisten. Zwar ist die sonographische Untersuchung bereits Bestandteil bei der Evaluation der Transplantatsfunktionsweise (u.a. in Form von PD und RI-Messung), die Biopsieentnahme mit ihren Risiken eines invasiven Verfahrens stellt jedoch bislang den diagnostischen Endpunkt bei der Beurteilung von Komplikationen dar.

Bisherige Studien zeigten bei der Untersuchung des Nierentransplantats mittels bestimmter Elastographieverfahren (transiente Elastographie (TE) [55] bzw. ARFI [56,57]) uneinheitliche Ergebnisse.

In dieser Arbeit sollen erstmals zwei weitere Ultraschall-Elastographieverfahren, die Real-time Elastographie (RTE) sowie das Tissue Strain Imaging (TSI) als off-line Technik, dahingehend untersucht werden, ob sie eine sinnvolle Erweiterung bei der Diagnostik der chronischen Transplantatschädigung darstellen. Hierzu wurden die Elastographiedaten von 126 Patienten erhoben und mittels klinischer Parameter sowie histologisch gesicherter Biopsieergebnisse evaluiert.

Folgende Fragen sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit geklärt werden:

- Sind die im Rahmen der Real-time Elastographie bzw. der TSI Elastographie erhobenen Daten dazu geeignet, Rückschlüsse auf den Grad der Fibrose des Nierentransplantats und somit dem Vorliegen einer chronischen Transplantatschädigung zu ziehen?
- 2. Bestehen signifikante Korrelationen zwischen den Elastographiedaten und dem histologisch gesicherten Grad der Fibrose?
- Bestehen signifikante Korrelationen zwischen den Elastographiedaten und den laborchemischen Funktionsparametern des Nierentransplantats (Kreatininspiegel i.S. sowie GFR)?
- 4. Sind die in den beiden Elastographie-Verfahren gewonnenen Daten miteinander vergleichbar bzw. korrelieren diese?
- 5. Korrelieren andere im Ultraschall gewonnene Parameter (wie der Resistance Index (RI), Polabstand, Parenchym-Pyelon-Index (PPI)) mit dem Grad der Fibrose bzw. mit den laborchemischen Funktionsparametern des Transplantats?
- 6. Welche sonographisch erhobenen Elastographiewerte sind in einem Patientenkollektiv mit klinisch und laborchemisch unauffälliger, guter Nierentransplantatfunktion zu erwarten?

3. Methodik

Die Zielstellung der Arbeit ist es, eine umfassende Analyse verschiedener Ultraschallparameter zu erheben und deren Wertigkeit bezüglich einer Bestimmung und Korrelation mit der Transplantatfunktion zu untersuchen.

Dazu wurden im Rahmen der interdisziplinären Nachsorge-Sprechstunde für Nierentransplantierte an der Charité (Radiologie/Nephrologie) prospektiv verschiedene B-Bild, Power-Doppler (PD) sowie Elastographieparameter an insgesamt 126 Patienten im Zeitraum von Juni 2010 bis Dezember 2010 erhoben. Zur Auswertung der Elastographiedaten wird eine standardisierte Dehnungsfeldanalyse der in Real-time und Tissue Strain Imaging Technik erhobenen Daten durchgeführt. Für die Akquise dieser Elastographieparameter kamen High-End Ultraschallgeräte mit differenten Untersuchungsverfahren (TSI, Aplio XG, Toshiba, Otawara, Japan und Real-time, Hi Vison Preirus, Hitachi, Wiesbaden, Deutschland) zur Anwendung.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Einwilligung der Patienten in die elastographische Ultraschalluntersuchung sowie in die damit einhergehende Datenerhebung.

3.1 Elastische Eigenschaften von Gewebe

Gewebe kann durch eine einwirkende Kraft deformiert werden. Wenn es sich nach Beendigung der Applikation der wirkenden Kräfte wieder vollständig auf das Volumen des Originalzustandes ausweiten kann, spricht man von einer elastischen Deformation. Die elastischen Eigenschaften des jeweiligen Gewebes werden dabei durch die relative Längenänderung in Abhängigkeit vom angewandten Druck bzw. Zug bestimmt. Sie finden Ausdruck in der Angabe des sog. Elastizitätsmoduls E, das die Einheit N x m⁻² bzw. kPa besitzt. Umso höher der Elastizitätsmodul eines Materials ist, umso geringer ist seine Längenveränderung bei einer einwirkenden Kraft. D.h. ein Körper mit höherem Elastizitätsmodul ist härter als ein Körper mit niedrigerem Elastizitätsmodul [60]. Für viele Materialien liegt dabei ein proportionales Verhältnis vor: Eine konstant einwirkende Kraft führt zu einer gleichmäßigen Längenzunahme des Körpers, wobei E eine

Proportionalitätskonstante darstellt, die jeweils spezifisch für den vorliegenden Stoff ist. Dieser Zusammenhang findet Ausdruck im Hookeschen Gesetz: $\sigma = E \varepsilon$.³



 Abb. 3: Linearer Zusammenhang von Elastizität und Druck nach Hook. Nach [60].
Abhängig vom verwendeten Material ist die Zunahme der relativen Längenänderung △L / L proportional zum angewandten Druck. Der Elastizitätsmodul E des jeweiligen Materials ist Ausdruck dieser Proportionalitätskonstanten.

Für die meisten biologischen Gewebe gilt dieser lineare Zusammenhang jedoch nicht. Der Elastizitätsmodul ist hier über den Zeitraum der Kraftapplikation nicht konstant, vielmehr ändert er sich bei zunehmender Dehnung. Ursächlich hierfür sind die unterschiedlichen Elastizitätseigenschaften der verschiedenen Bestandteile eines Gewebes; in der Haut bedingt beispielsweise das Kollagen eine exponentielle Kraftzunahme, um eine weitere Ausdehnungszunahme zu erreichen. Zunächst richten sich die nur locker geordneten Elastinfasern parallel zur Krafteinwirkung aus, um dann bei zunehmender Dehnung einen sich steigernden Widerstand zu bilden [61].

³ 🖉 = Spannung (Kraft pro Fläche)

E = Verzerrung (Längenänderung durch ursprüngliche Länge)

E = Elastizitätsmodul



Abb. 4: Nicht linearer Zusammenhang biologischen Gewebes von Elastizität und Druck. Nach [60].

Viele künstliche Materialien wie z.B. Agarose zeigen unter zunehmendem Druck eine lineare relative Längenänderung. Gewebe als biologisches Material weist hingegen nicht lineare elastische Eigenschaften auf. Unter zunehmendem Druck kommt es nach anfänglich überproportionaler relativer Längenzunahme zu einer Abnahme der relativen Längenänderung bzw. zu einer Zunahme des Elastizitätsmoduls.

Zudem gibt es zwei weitere Besonderheiten bei der Evaluation von Gewebeelastizitätseigenschaften zu beachten: Biologisches Material besitzt sog. viskoelastische Eigenschaften, d.h. das Ausmaß der Deformation bei einer konstant einwirkenden Kraft ist zeitabhängig. Die vollständige Dehnung wird bei gleichmäßiger Krafteinwirkung somit erst nach einer bestimmten Relaxationszeit erreicht. Desweiteren hängt der Grad der Längenveränderung von der Angriffsrichtung der deformierenden Kraft ab, da biologisches Gewebe in Abhängigkeit von der Faseranordnung in verschiedenen Raumebenen unterschiedliche Dehnungsausmaße aufweist. Letztere Eigenschaft wird als Anisotropie des Gewebes charakterisiert. All diese Faktoren führen dazu, dass die gemessenen Werte der Elastizität biologischen Gewebes abhängig von Richtung, Dauer und Stärke der applizierten Kraft eine nicht unerhebliche Variationsbreite aufweisen. Deshalb beschränken sich viele Autoren bei der Evaluation und Messung von biologischen Elastizitätseigenschaften auf die Analyse des Elastizitätsmoduls [60]. Dessen Werte liegen für Weichteilgewebe in einem Bereich von 1-100 kPa, für Bindegewebe und Knorpel zwischen 100-1000 kPa und für Knochen über 10⁸ kPa [62].

3.2 Real-time Elastographie (RTE)

An insgesamt 126 Patienten der Studie wurde eine Real-time Elastographiedaten-Erhebung durchgeführt. Bei zwei Patienten eine Darstellung war der Elastizitätseigenschaften aufgrund einer Adipositas per magna und der tiefen Lage der Transplantatniere in der Fossa iliaca nicht möglich. Sieben Patienten waren nicht systematisch in der zur Auswertung herangezogenen nephrologischen Datenbank erfasst worden. Somit konnten letztlich 117 Fälle in der statistischen Auswertung Berücksichtigung finden. Hierzu wurde ein High-End Ultraschallgerät der Firma Hitachi (HITACHI Hi Vision Preirus in Verbindung mit Lineartransducer Typ EUP- L74M 8 MHz, Wiesbaden, Deutschland) genutzt.

Zunächst soll im Folgenden die Methode und Funktionsweise der Real-time Elastographie erläutert werden.

Die Entstehung des Ultraschallbildes erfolgt in zwei Schritten, da sich die Gewebeelastizität nicht direkt aus den reflektierten Ultraschallechos ableiten lässt. Als erstes wird der Umfang der Verschiebung des Gewebes bzw. die Differenz der Verschiebungswerte vor und nach Kompression bestimmt. Aus diesen Parametern wird dann in einem zweiten Schritt ein dreidimensionales Dehnungsfeld rekonstruiert, aus dem Rückschlüsse auf die Elastizität der untersuchten Region sowie eine quantitative Darstellung des Elastizitätsmoduls möglich sind [47].

Um den ersten Schritt dieses Arbeitsprozesses realisieren zu können, wurden in den vergangenen Jahren immer wieder neue Techniken vorgestellt. Ein mögliches Verfahren. die Kreuzkorrelationstechnik. basiert auf der Methode. den Korrelationskoeffizienten der Echosignale zu ermitteln, der vor und nach der Kompression vom Gewebe reflektiert wird. Nachteilig wirkt sich hierbei aus, dass die Genauigkeit der Ergebnisse von Zeitpunkt und Dauer der Signalakquise abhängig ist. Zudem ist der benötigte Rechenprozess derart aufwendig, dass er sich nicht für die Echtzeit-Darstellung der Elastographiedaten eignet [47]. Eine weitere Möglichkeit, das Verschiebungsausmaß des Gewebes zu bestimmen, stellt die Analyse der Phasenverschiebung dar. Hierbei werden die vor und nach der Kompression von Gewebereflexionen Longitudinal-(Kompressions-)wellen generierten miteinander verglichen. Es resultieren schnelle und sichere Ergebnisse, jedoch ist der Aliasing Störeffekt bei stärkeren Verschiebungen zu groß, um eine akkurate Anwendbarkeit zu gewährleisten [47]. Ein weiteres Problem ergibt sich bei der Bestimmung der Amplitude der Frequenzmuster unter Kompression. Sobald weiches Gewebe komprimiert wird, wird es parallel zur Richtung der einwirkenden Kraft gestaucht und dehnt sich senkrecht zu dieser aus. So verändert beispielsweise ein weicher runder Gewebebereich seine Form ellipsenförmig unter Abnahme des messbaren Durchmessers. Ein harter Gewebebereich hingegen wird nicht komprimiert, sondern eher verschoben. Diese Verschiebung kann sowohl in die Tiefe als auch nach lateral erfolgen. Bei dieser lateralen Verschiebung vermindert sich - wie beim weichen Areal auch - der im zweidimensionalen Ultraschallbild messbare Durchmesser einer kreisförmigen Struktur. Eine Differenzierung zwischen elastischen und nicht elastischen Strukturen wird somit erschwert (siehe Abb. 6).



Abb. 5: Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines Gewebeareals ohne Kompression. Nach [63].



Abb. 6: Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines harten Gewebeareals unter Kompression. Laterale Verschiebung des kreisrunden Gewebes, wodurch eine Kompression vorgetäuscht wird. Nach [63].



Abb. 7: Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines weichen Gewebeareals unter Kompression. Tatsächliche Kompression. Nach [63].

Bei der sog. erweiterten kombinierten Autokorrelationsmethode, die in den Untersuchungen dieser Arbeit genutzt wird, können die o.g. Probleme bei der Datenerhebung besser gelöst werden. Wie bei der konventionellen Autokorrelationsmethode auch, werden hier Echofrequenzmuster entlang eines Ultraschallstrahls über die Zeit abgeglichen. Jedoch erfolgt dieser Abgleich gleichzeitig bei mehreren parallel nebeneinander liegenden Ultraschallstrahlen, so dass eine laterale Verschiebung harten Gewebes detektiert werden kann. Wird das Gewebe komprimiert, verschieben sich die Echofrequenzmuster zueinander. Man vergleicht nun den Abstand zwischen zwei Frequenzspitzen und kann daraus Rückschlüsse auf die Dehnbarkeit des Gewebes ziehen: Verringert sich dieser Abstand spricht das für ein elastisches, weiches Gewebe, bleibt er gleich, liegt ein härteres Untersuchungsareal vor (siehe Abb. 8).





Als zweiter Schritt erfolgt dann die Rekonstruktion des Dehnungsfeldes mit Hilfe der 3D-Finite-Elemente-Methode (3D-FEM). Hierbei handelt es sich um ein 3D Gewebemodell, bei dem komplexe geometrische Figuren mittels mathematischer Verfahren in kleinste Partitionen aufgeteilt werden (47).

Der zu untersuchende Gewebeausschnitt wird in viele tausend kleine Würfel aufgeteilt, wobei das Modell davon ausgeht, alle diese Würfel hätten in Ruhe zunächst die gleichen Elastizitätseigenschaften. Erfolgt nun unter Krafteinwirkung eine Kompression, werden die im ersten Schritt erhobenen Verschiebungswerte den einzelnen Würfeln zugeordnet, woraus die Deformation jeder Würfelkante berechnet werden kann. Dies erlaubt wiederum in Zusammenschau der beteiligten Faktoren (wie Stärke, Dauer und Geschwindigkeit des einwirkenden Druckes) eine Berechnung der Elastizität für den betrachteten Gesamtausschnitt [47]. Diese Elastographiewerte werden bei der Realtime Technik abschließend direkt auf das B-Bild überlagert dargestellt. Ein rotes Farbspektrum impliziert dabei das Vorkommen von elastischem Gewebe, ein blaues Farbspektrum spricht für hartes Gewebe.

3.3 Tissue Strain Imaging (TSI)

Das zweite in dieser Arbeit angewandte Verfahren zur Erhebung von Elastographiedaten ist das Tissue Strain Imaging (TSI).

Die Erhebung der TSI Daten erfolgte mittels eines High-End Gerätes der Firma Toshiba (Aplio XG SSA-790A in Verbindung mit Lineartransducer PLT 805 AT 8 MHz, Otawara, Japan) an insgesamt 122 Patienten der interdisziplinären Sprechstunde. Eine ausreichende Datenqualität war bei zwei adipösen Patienten (BMI > 35 kg/m²) nicht zu erreichen. Bei vier Patienten zeigte sich in der systemintegrierten Darstellung des applizierten Schallkopfdruckes kein gleichmäßiger Verlauf und sie wurden in der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Weitere vier Patienten wurden nicht systematisch in der nephrologischen Datenbank erfasst, womit insgesamt 112 Fälle in der statistischen Auswertung Berücksichtigung finden konnten.

Wie bereits unter Punkt 1.9.1.2 dargestellt, handelt es sich bei der TSI Technik um ein off-line Verfahren zur Bestimmung elastographischer Werte. Aufgrund der Komplexität der nötigen Rechenprozesse kann das mit den elastographischen Daten überlagerte B-Bild nicht in Echtzeit abgebildet werden. Vielmehr muss post-examinär eine Auswertung der gewonnenen Utraschallrohdaten erfolgen, die ebenfalls auf der unter Punkt 3.2 beschriebenen Analyse von Frequenzverschiebungen beruht. Die mit dem Schallkopf erzeugte externe Druckeinwirkung wird in Verbund mit einer Geschwindigkeitsanalyse der Ultraschallrohdaten zur Erstellung einer Kompressions- bzw. Dekompressionskurve genutzt. Diese erfasst zusätzlich den zeitlichen Dehnungsverlauf und lässt somit eine Zuordnung der gemessenen Elastographiewerte mit dem entsprechend zeitgleich stattgefundenen Kompressions- bzw. Dekompressionsgrad zu. Zudem wird eine in der Systemplattform integrierte, automatische Winkelkorrektur durchgeführt, die eine Gewebeverschiebung in alle Raumebenen berücksichtigt. Dies ermöglicht eine Abschließend werden die als prozentuale Dehnungsänderung gespeicherten Elastographieparameter dem B-Bild überlagert dargestellt, wobei die farbliche Codierung der der Real-time Elastographie entspricht – rote Areale für elastisches Gewebe, blaue Areale für harte Gewebemuster.

3.4 Erhebung der Ultraschall-(Elastographie-)Parameter und Bildakguise

Zu den im Rahmen der Studie erhobenen Routine-Ultraschallparametern des Nieren-Transplantats gehören: Polabstand, Resistance Index (RI), Parenchym-Pyelon-Index (PPI)⁴ sowie die Einschätzung der Abgrenzbarkeit der Nierenbeckenkelche (gut, mittel, schlecht).

Nachdem diese Daten erhoben wurden, erfolgte die Messung verschiedener Elastographieparameter mit den beiden o.g. US-Elastographieverfahren. Alle Erhebungen dieser Parameter erfolgten durch denselben Untersucher. Die klinischen Funktionsparameter waren diesem zur Zeit der Ultraschallexamination nicht bekannt. Mithin bestand eine Verblindung bezüglich dieser klinischen Daten sowie etwaig vorhandener Biopsieergebnisse.

3.4.1 Real-time Elastographie

Die Untersuchung wurde an dem unter Punkt 3.2 genannten High-End Ultraschallgerät in Verbindung mit einem 8 MHz Linear-Breitbandschallkopf durchgeführt. Zunächst wurde das Nierentransplantat im Längsschnitt anhand des B-Bildes eingestellt. Nun wurde der Elastographiemodus hinzugeschaltet und es erfolgte die Überlagerung des B-Bildes mit der farblichen Codierung der Elastographiedaten. Es erfolgte eine manuelle, standardisierte Kompression und Dekompression der geschallten Region. Dieser Zyklus wurde mehrfach wiederholt, bis ein vollständig überlagertes und qualitativ hochwertiges Bild ausgegeben wurde.

(ventraler Parenchymsaum + dorsaler Parenchymsaum)

28

Berechnung des Parenchym-Pyelon Index:



Abb. 9: Schematische Darstellung des Kompressions-Dekompressionszyklus der Ultraschalluntersuchung.

Es wurden nur Bilder berücksichtigt, die mindestens der Stufe vier der systemintegrierten Qualitätsbeurteilung entsprachen. In dem SO gewonnenen Elastogramm wurde danach die eigentliche Messung der elastischen Eigenschaften des Transplantats durchgeführt. Dafür wurde jeweils im Bereich des Nierenparenchyms sowie im Bereich des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) ein möglichst großer und repräsentativer Ausschnitt in Form einer ROI (region of interest) markiert und eingegrenzt. Innerhalb dieses Messfensters wurden die elastischen Eigenschaften berechnet und graphisch ausgegeben (siehe Abb. 10 und 11).



Abb. 10: Real-time Elastogramm. ROI Messfeld im Nierenparenchym.

- *: Systemintegrierte Qualitätsbeurteilung
- + : Fläche der ROI
- #: Dimensionsloser Elastographiewert in betrachteter ROI



Abb. 11: Real-time Elastogramm. ROI Messfeld im NBKS.

3.4.2 Tissue Strain Imaging

Die TSI Technik wurde mittels des unter Punkt 3.3 genannten High-End Ultraschallgerätes ebenfalls in Verbindung mit einem 8 MHz Linear-Breitbandschallkopf angewandt. Der Untersuchungsablauf gestaltete sich ähnlich dem der Real-time Datenerhebung. Nachdem zunächst der Längsschnitt des Transplantats im B-Bild dargestellt wurde, erfolgte die gleichmäßige Kompression und Dekompression des geschallten Areals über zehn Zyklen. Die während dieser Zeit akquirierten Ultraschallrohdaten wurden auf der Festplatte des US-Gerätes gespeichert und nach Beendigung der Untersuchung ausgewertet. Dazu erfolgte die oben beschriebene offline Analyse der elastischen Eigenschaften des Gewebes jeweils in einer möglichst großen und repräsentativen ROI der parenchymalen Region sowie des NBKS der Niere. Als Grundlage für diese Auswertung wurden nur Darstellungen berücksichtigt, die eine gleichmäßige Druckanwendung sowie einen sinusförmigen Kurvenverlauf erkennen

ließen. Die gemessenen elastischen Eigenschaften wurden zu einem genau definierten Zeitpunkt abgeleitet und stellen somit den Zustand zur Zeit der Dekompression dar.



Abb. 12: TSI Technik. ROI Messfeld im NBKS (1) bzw. im Nierenparenchym (2).

- * : Sinusförmiger Kompressionsverlauf. Das gelbe Rechteck markiert den Zeitpunkt der Elastographiemessung (während der Dekompression).
- # : Zeigt die gleichmäßige Druckapplikation während der Kompressionsphase an.
- ▲: Dimensionsloser Elastographiewert im NBKS
- ▼ : Dimensionsloser Elastographiewert im Parenchym



Abb. 13: TSI Technik. Farbige Überlagerung des B-Bildes mit Elastogramm. ROI Messfeld im NBKS (1) bzw. im Nierenparenchym (2).

3.4.3 Strain-Ratio

Bei der Interpretation des Elastogramms muss beachtet werden, dass die Darstellung keine absoluten Werte anzeigt. Vielmehr kommt es zu einem relativen Vergleich der Elastizitätseigenschaften im jeweils geschallten Bereich, so dass bei jedem Patienten das vollständige Farbspektrum von rot bis blau vorkommen kann [65]. Um die Ergebnisse verschiedener Patienten vergleichen zu können, wurde der Quotient aus den in der NBKS-ROI gemessenen Werten und den Werten der ROI aus dem Nierenparenchym gebildet. Diese sog. Strain-Ratio zeigt an, inwiefern sich die beiden Gewebezonen in Ihrer Elastizität unterscheiden und ermöglicht einen interindividuellen Vergleich des Verhältnisses Härtegrad NBKS zu Härtegrad Nierenparenchym:

Strain-Ratio

ROI 1 (NBKS) ROI 2 (Nierenparenchym) Diese Berechnung wurde sowohl für die mittels der Real-time Technik erhobenen Daten, wie auch für die mit Hilfe der TSI Technik gewonnenen Daten durchgeführt.

3.4.4 Resistance Index (RI)

Zur Erhebung des Resistance Index wurde der arithmetische Mittelwert aus der dreimaligen Messung an unterschiedlichen Segmentarterien im Übergangsbereich von NBKS und Parenchym bestimmt. Seine mathematische Herleitung wurde bereits in der Einleitung erläutert (siehe Punkt 1.8.2).

3.5 Datenbankabfrage

Nach Abschluss der sonographischen Untersuchungen an allen 126 Patienten wurde eine Datenbankabfrage im EDV System der nephrologischen Klinik der Charité gestartet. In dieser sind die klinischen sowie laborchemischen Parameter der an der Charité in Nachsorgebehandlung befindlichen Patienten vermerkt. Insgesamt konnten so die Datensätze von 118 untersuchten Patienten extrahiert werden. Die verbleibenden acht Patienten nutzten regelmäßig die Nachsorgeprogramme anderer deutscher Kliniken und waren somit nicht systematisch in ihrem Verlauf an der Charité erfasst worden. Zur Evaluation mit den gewonnenen US-Parametern wurden u.a. folgende Datensätze aus der Datenbank herangezogen: Alter des Patienten, Geschlecht des Patienten, Spenderart, Alter des Transplantats, Abstand zwischen Transplantation und Untersuchung, kalte Ischämiezeit, gemischte Ischämiezeit (Zeit von der Unterbrechung der Blutversorgung beim Spender bis zur erneuten Perfusion beim Empfänger), eGFR (nach MDRD) zum Zeitpunkt der Untersuchung, Kreatinin im Serum zum Zeitpunkt der Untersuchung, Zeitpunkt der Transplantation und Biopsie sowie das Ergebnis der Biopsie (Banff Kategorie).

3.6 Biopsieergebnisse

In Analogie zu der von Mengel et. al [66] beschriebenen signifikanten Korrelation zwischen der zwei Jahre nach der Transplantation gemessenen Kreatinin Clearance und dem mittels Biopsie bestimmten Fibrosegrad zum Zeitpunkt der Transplantation, wurden in der vorliegenden Studie histologische Ergebnisse berücksichtigt, die einen maximalen zeitlichen Abstand von 24 Monaten zur US-Untersuchung aufwiesen. Insgesamt lagen nach diesem Einschlussverfahren in 19 Fällen histologisch gesicherte Ergebnisse des Transplantat-Fibrosegrades vor.

Die pathologische Beurteilung des Fibrosegrades erfolgte anhand der Banff Klassifikation. Einen Überblick über deren verschiedene Klassifikationsgruppen bietet Tabelle 2.

Banff Klassifikation

Banff Grad I	Milde interstitielle Fibrosierung (6 – 25 % des kortikalen Gebietes)
	sowie milde tubuläre Atrophie (≤ 25 % der kortikal-tubulären Region)
	mit oder ohne Zeichen einer für die Transplantatschädigung
	spezifischen glomerulären bzw. vaskulären Schädigung.
Banff Grad II	Mäßige interstitielle Fibrosierung (26 – 50 % des kortikalen Gebietes)
	sowie mäßige tubuläre Atrophie (26 – 50 % der kortikal-tubulären
	Region) mit oder ohne Zeichen der spezifischen Schädigung wie
	unter Grad I.
Banff Grad III	Hochgradige interstitielle Fibrosierung (> 50 % des kortikalen
	Gebietes) sowie hochgradige tubuläre Atrophie (> 50 % der kortikal-
	tubulären Region) mit oder ohne Zeichen der spezifischen
	Schädigung wie unter Grad I.

Tab. 2: Banff Klassifikation der Nieren-Transplantatschädigung [67].

Um die Biopsieergebnisse vergleichen zu können, wurden die Patienten in drei verschiedene Gruppen geteilt:

Gruppe A beinhaltet alle Patienten, die aufgrund ihres unkomplizierten Verlaufs keine Biopsie benötigt und erhalten haben.

Gruppe B beinhaltet alle Patienten, die histologisch der Banff Klasse I zugeordnet wurden.

Gruppe C beinhaltet alle Patienten, die histologisch den Banff Klassen II und III zugeordnet wurden.

3.7 Grad des Fibroserisikos

Zur weiteren Evaluation erfolgte zudem eine Subgruppierung des Patientenkollektivs nach der Höhe des allgemeinen Fibroserisikos. Hierfür wurden zwei verschiedene Gruppen betrachtet, die sich in ihren laborchemischen Funktionsparametern sowie dem Abstand zwischen Untersuchung und Transplantation unterscheiden. Gruppe 1 stellt dabei ein gesundes Kollektiv (niedriges Fibroserisiko), Gruppe 2 ein Kollektiv mit höherem Fibroserisiko dar:

Gruppe 1:	Kreatininspiegel < 1,5 mg/dl und Abstand zur Transplantation < 6
	Monate (niedriges Fibroserisiko); n = 16
Gruppe 2:	Kreatininspiegel > 2,0 mg/dl und Abstand zur Transplantation > 6
	Monate (höheres Fibroserisiko); n = 18

3.8 Statistik

Zur Statistischen Auswertung kam das Programm SPSS Statistics Version 19 zum Einsatz. Der Zusammenhang zwischen Elastographie-Ultraschall-Parametern und Biopsieergebnissen sowie Elastographie-Ultraschall-Parametern und laborchemischen Funktionsparametern des Nierentransplantats wurde mittels Pearson-Korrelation bzw. Regressionsanalyse betrachtet. Deskriptive statistische Darstellungen erfolgten in Form von Mittelwertangaben mit ihren zugehörigen Standardabweichungen und in Form von Box-Whisker-Plot Darstellungen. Die zentrale Box repräsentiert dabei die Werte von der 25. bis 75. Perzentile (2. und 3. Quartil bzw. Interquartilbereich). Die Linie innerhalb der Box stellt den Median dar. Die Whisker besitzen maximal den 1,5 fachen Interquartilabstand (IQR). Werte außerhalb dieses Bereichs sind gesondert gekennzeichnet. Extremwerte, die außerhalb des 1,5 IQR, aber innerhalb des 3 fachen IQR liegen, sind durch einen Kreis gekennzeichnet. Extremwerte, die außerhalb dars 25 fachen IQR liegen, werden durch einen Stern dargestellt.

Unterschiede zwischen ordinalen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die Multivariat-Analyse wurde im linearen Modell unter Berücksichtigung von Kovariaten durchgeführt. Als signifikant galt dabei ein p-Wert < 0,05.
4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 126 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei die Daten von 118 Patienten in der Ergebnisauswertung Berücksichtigung finden konnten (siehe Methodik Punkt 3.5).

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht des Patientenkollektivs.

	Anzahl erhobener	Minimum	Maximum	Mittelwert ±
	Parameter			Standardabweichung
Alter d. Patienten (Jahre)	118	19	79	54,23 ± 15,01
Geschlecht d. Patienten	118			59 % männlich
Spenderart (hirntot o. lebend)	117			72,3 % Totspende
Alter d. Transplantats (Jahre)	118	9	77	50,17 ± 15,75
Abstand zw. Transplantation und Untersuchung (Tage)	118	7	7077	1510 ± 1690
Kalte Ischämiezeit (min)	117	30	1560	590 ± 363
Gemischte Ischämiezeit (min)	117	25	110	53,5 ± 15,8
GFR (ml/min)	118	4,98	138	45,26 ± 20,42
Kreatinin i. S. (mg/dl)	118	0,64	9,13	1,90 ± 1,16
Parenchym Pyelon Index (PPI)	105	0,47	3,43	1,56 ± 0,51
Polabstand in cm	118	9	14	11,32 ± 1,25
Resistance Index (RI)	118	0,50	1,00	0,73 ± 0,09
TSI Strain-Ratio	112	0,71	8,77	2,25 ± 1,22
(Quotient NBKS/Parenchym)				
Real-time Strain-Ratio	117	0,36	7,83	1,67 ± 1,08
(Quotient NBKS/Parenchym)				

Tab. 3: Übersicht des Patientenkollektivs der Studie.

Im Folgenden werden die jeweiligen Zusammenhänge zwischen den erhobenen Ultraschall-(Elastographie-)Parametern und den Biopsieergebnissen, den laborchemischen Verlaufsparametern Kreatinin i.S. und GFR sowie dem Grad des Fibroserisikos untersucht.

4.1 Biopsiegruppen

Zur Untersuchung der Korrelation zwischen den ermittelten Ultraschall-(Elastographie-) Parametern und den Biopsieergebnissen wurden letztere in folgende ordinale Gruppen aufgeteilt.

Gruppe A: Patienten ohne Biopsieentnahme (n=99)

Gruppe B: Patienten mit Biopsieergebnis Banff-Klassifikation I (n=16)

Gruppe C: Patienten mit Biopsieergebnis Banff-Klassifikation II und III (n=3)

Bei den Patienten der Gruppe 1 war bis zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund des problemlosen klinischen Verlaufs keine Biopsieentnahme notwendig. Für sie wird ein niedriges Fibroserisiko angenommen.

4.1.1 Korrelation zwischen Biopsiegruppen und laborchemischen Parametern

Die Werte des Kreatinin i.S. bzw. der GFR weisen eine signifikante Korrelation mit der Biopsie als Goldstandard der Auswertung auf und eignen sich somit als zusätzliche Evaluationsparameter für die betrachteten Ultraschallvariablen (siehe Abbildungen 14 und 15).



Abb. 14: Box-Whisker-Plot des Kreatinin i.S. hinsichtlich der einzelnen Biopsiegruppen.



Abb. 15: Box-Whisker-Plot der GFR hinsichtlich der einzelnen Biopsiegruppen.

Diese signifikanten Unterschiede bleiben auch nach der multivariaten Korrektur für die folgenden möglichen Einflussvariablen bestehen: Abstand zwischen Transplantation und Untersuchung, Polabstand, Ischämiezeit kalt, Ischämiezeit gemischt, Spenderart, Alter des Transplantats sowie Resistance Index (RI). Eine Übersicht über die Signifikanzniveaus nach der Multivariat-Analyse für genannte Einflussgrößen bietet Tabelle 4.

Gruppenunterschiede	Kreatinin i.S.	GFR
Gruppe A vs. Gruppe B	p = 0,024	p = 0,003
Gruppe A vs. Gruppe C	p = 0,009	p = 0,008
Gruppe B vs. Gruppe C	p = 0,454	p = 0,468

Tab. 4 :Signifikanzniveaus der Mittelwertunterschiede Kreatinin i.S. und GFR nachMultivariat-Analyse.

4.2 Real-time Technik

Um einen interindividuellen Vergleich zwischen den Patienten zu ermöglichen, findet bei der Auswertung der Real-time Elastographiedaten die o.g. Strain-Ratio Anwendung. Als Quotient der gemessenen dimensionslosen Elastographiewerte zwischen NBKS und Nierenparenchym stellt sie einen reproduzierbaren und vergleichbaren semiquantitativen Wert dar. Die Real-time Strain-Ratio konnte in 117 Fällen erhoben werden. Abbildung 16 zeigt die beispielhafte Bestimmung der Real-time Strain-Ratio.



Abb. 16: Real-time-Elastogramm. Zur Berechnung der Realtime Strain-Ratio wurde der Quotient aus dem Elastographiewert des NBKS (*) [Bild oben] und dem Elastographiewert des Nierenparenchyms (#) [Bild unten] gebildet (=1,37).

4.2.1 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Biopsieergebnissen

Zunächst soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der ermittelten Real-time Strain-Ratio und den vorliegenden Biopsieergebnissen besteht.

			Mittelwert Real-time	Mittelwert Real-time	Mittelwert Real-time
Gruppe	BANFF Klassifikation	n	Strain-Ratio	NBKS-Werte	Parenchym-Werte
			± Standardabw.	± Standardabw.	± Standardabw.
А	Patienten ohne Biopsie	98	1,75 ± 1,15	114,93 ± 33,46	79,94 ± 29,06
В	Patienten Banff I	16	1,71 ± 0,86	122,46 ± 32,14	81,59 ± 25,25
С	Patienten Banff II und III	3	1,19 ± 0,44	100,83 ± 23,91	88,33 ± 17,19

Tab. 5:Übersicht der erhobenen Real-time Parameter in Abhängigkeit von der
jeweiligen Biopsiegruppe.



Gruppe Biopsie

Abb. **17**: Box-Whisker-Plot der Real-time Strain-Ratio hinsichlich der einzelnen Biopsiegruppen.

Hinsichtlich der Real-time Strain-Ratio konnten zwischen den Biopsiegruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p^{Gruppe A vs. B} = 0,771; p^{Gruppe A vs. C} = 0,387; p^{Gruppe B vs. C} = 0,314).



Real-time Strain-Ratio vs.Kreatinin i. S.R0,074D2

 R²
 0,006

 p-Wert
 0,212

Tab. 6: Korrelation: Real-time Strain-Ratio / Kreatinin i.S.

Abb. 18: Punktdiagramm Real-time Strain-Ratio vs. Kreatinin i. S.

4.2.2 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Kreatinin i.S.

Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Real-time Strain-Ratio und dem Kreatinin i.S. (Regression: R = 0.074; $R^2 = 0.006$ bei p = 0.212).





Real-time Stra	iin-Ratio vs.
GFR	
R	0,048
R²	0,002
p-Wert	0,305

Tab. 7: Korrelation: Real-time Strain-Ratio / GFR.



Abb. 19: Punktdiagramm Real-time Strain-Ratio vs. GFR.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Real-time Strain-Ratio und der GFR (Regression: R = 0.048; $R^2 = 0.002$ bei p = 0.305) gezeigt werden.

4.2.4 Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Grad des Fibroserisikos

Die Splittung des Kollektivs in eine Gruppe mit geringerem und höherem Fibroserisiko ergab keine signifikanten Unterschiede (p = 0.873) in Bezug auf die Real-time Strain-Ratio:



Abb. 20: Stufendiagramm Real-time Strain-Ratio (Median): Gruppe niedriges Fibroserisiko vs. höheres Fibroserisiko.

4.3 Tissue Strain Imaging Technik (TSI)

Wie bei der Auswertung der Real-time Elastographiedaten auch, findet zur Analyse der TSI-Sonographieparameter die Strain-Ratio als dimensionsloser Quotient zwischen NBKS- und Parenchym-Werten Anwendung. Die TSI Strain-Ratio konnte in 112 Fällen erhoben werden.

Abbildung 21 zeigt exemplarisch die Bestimmung der TSI Strain-Ratio.



Abb. 21: TSI Elastogramm. Zur Berechnung der TSI Strain-Ratio wurde der Quotient aus dem Elastographie Wert des NBKS (*) und dem Elastographiewert des Nierenparenchyms (#) gebildet (=2,67).

4.3.1 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Biopsieergebnissen

Zunächst soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der ermittelten TSI Strain-Ratio und den vorliegenden Biopsieergebnissen besteht.

Gruppe	BANFF Klassifikation	n	Mittelwert TSI Strain-Ratio ± Standardabw.	Mittelwert TSI NBKS-Werte ± Standardabw.	Mittelwert TSI Parenchym-Werte ± Standardabw.
A	Patienten ohne Biopsie	94	2,34 ± 1,29	0,051 ± 0,028	0,024 ± 0,013
В	Patienten Banff I	15	2,14 ± 0,78	0,044 ± 0,026	0,020 ± 0,008
С	Patienten Banff II und III	3	1,14 ± 0,37	0,032 ± 0,014	0,033 ± 0,027

Tab. 8: Übersicht der erhobenen TSI Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligenBiopsiegruppe.



Abb. 22: Box-Whisker-Plot der TSI Strain-Ratio hinsichlich der einzelnen Biopsiegruppen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied der TSI Strain-Ratio zwischen Gruppe A und C (p = 0,024). Dieser statistisch signifikante Unterschied bleibt auch nach multivariater Korrektur für die unter Punkt 4.1.1 genannten Faktoren bestehen. Gruppe B und C unterscheiden sich mit einem p Wert von 0,056. Gruppe A und B zeigen keinen signifikanten Unterschied (p = 0,88).





TSI Strain-Rati	0 VS.
Kreatinin i. S.	
R	0,092
R²	0,008
p-Wert	0,167

Tab. 9: Korrelation: TSI Strain-Ratio / Kreatinin i.S.

Abb. 23: Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. Kreatinin i.S.



4.5.5 Kultelation zwischen 151 Strain-Katio und Grik
--

TSI Strain-Ratio vs. GFR		
R	0,105	
R²	0,011	
p-Wert	0,136	

Tab. 10: Korrelation: TSI Strain-Ratio / GFR.

Abb. 24: Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. GFR.

Es konnten keine signifikante Korrelation zwischen der TSI Strain-Ratio und dem Kreatinin i.S. (Regression: R = 0,092; $R^2 = 0,008$ bei p = 0,167) bzw. zwischen der TSI Strain-Ratio und der GFR (Regression: R = 0,105; $R^2 = 0,011$ bei p = 0,136) nachgewiesen werden. Deskriptiv lässt sich jedoch im Punktdiagramm ein Trend beschreiben: Mit zunehmender TSI Strain-Ratio sinkt der Kreatininspiegel bzw. steigt die GFR (siehe Abbildungen 23 und 24).

4.3.4 Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Grad des Fibroserisikos

Abb. 25: Stufendiagramm TSI Strain-Ratio (Median): Gruppe niedriges Fibroserisiko vs. höheres Fibroserisiko.

Zwischen Gruppe 1 (niedriges Fibroserisiko) und Gruppe 2 (höheres Fibroserisiko) konnte hinsichtlich der TSI Strain-Ratio kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,554).

4.4 Resistance Index (RI)

Der RI konnte in 118 Fällen erhoben und zur Auswertung herangezogen werden. Abbildung 26 zeigt exemplarisch die Messung des RI Wertes an einer Segmentarterie.

Abb. 26: RI Messung. Zur Erhebung des RI wurde an drei verschiedenen Segmentarterien im Bereich des Übergangs von NBKS und Nierenparenchym der RI bestimmt und als Ergebnis der arithmetische Mittelwert herangezogen.

4.4.1 Korrelation zwischen RI und Biopsieergebnissen

Zunächst soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen dem ermittelten RI und den vorliegenden Biopsieergebnissen besteht.

Gruppe	BANFF Klassifikation	n	Mittelwert RI ± Standardabweichung
А	Patienten ohne Biopsie	99	0,71 ± 0,084
В	Patienten Banff I	16	0,80 ± 0,109
С	Patienten Banff II und III	3	0,70 ± 0,040

Tab. 11: Übersicht der erhobenen RI Werte in Abhängigkeit von der jeweiligenBiopsiegruppe.

Abb. 27: Box-Whisker-Plot des Resistance Index (RI) hinsichtlich der einzelnen Biopsiegruppen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied des RI zwischen Gruppe A und B (p = 0,004). Gruppe A und C bzw. Gruppe B und C zeigen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,759 bzw. p = 0,117).

Nach multivariater Korrektur für die potentiellen Einflussgrößen: Abstand zwischen Transplantation und Untersuchung, Polabstand, Ischämiezeit kalt, Ischämiezeit gemischt, Spenderart sowie Alter des Transplantats bleibt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B bestehen (p = 0,01).

4.4.2 Korrelation zwischen RI und Kreatinin i.S.

RI vs. Kreatinin i. S.		
R	0,236	
R ²	0,055	
p-Wert	0,006	

Tab. 12: Korrelation: RI / Kreatinin i.S.

Es besteht eine schwache bis mäßige, signifikante Verbindung zwischen dem RI und dem Kreatinin i.S. (Regression: R = 0,236; $R^2 = 0,055$ bei p = 0,006).

4.4.3 Korrelation zwischen RI und GFR

RI vs. GFR	
R	0,310
R²	0,096
p-Wert	< 0,001

Tab. 13: Korrelation: RI / GFR.

50

Abb. 29: Punktdiagramm RI vs. GFR.

4.4.4 Korrelation zwischen RI und Grad des Fibroserisikos

Abb. 30: Stufendiagramm RI (Median): Gruppe niedriges Fibroserisiko vs. höheres Fibroserisiko.

Zwischen Gruppe 1 (niedriges Fibroserisiko) und Gruppe 2 (höheres Fibroserisiko) konnte hinsichtlich des RI kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,219).

4.4.5 Korrelation zwischen RI und Real-time Strain-Ratio

RI vs. Real-time	Strain-
Ratio	
R	0,014
R²	0,013
p-Wert	0,114

Tab. 14: Korrelation: *RI / Real-time Strain-Ratio.*

Abb. 31: Punktdiagramm RI vs. Real-time Strain-Ratio.

Zwischen RI und Real-time Strain-Ratio (Regression: R = 0,114, $R^2 = 0,013$ bei p = 0,114) konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden.

4.4.6 Korrelation zwischen RI und TSI Strain-Ratio

RI / TSI Strain-Ratio			
R	0,054		
R²	0,003		
p Wert	0,288		

Tab. 15:Korrelation:RI / TSI Strain-Ratio.

Abb. 32: Punktdiagramm RI vs. TSI Strain-Ratio.

Zwischen RI und TSI Strain-Ratio (Regression: R = 0,054, $R^2 = 0,003$ bei p = 0,288) konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden.

4.5 Korrelation zwische	า TSI Strain-Ratio u	and Real-time Strain-Ratio

TSI Strain-Ratio vs.				
Real-time Strain-Ratio				
R	0,342			
R²	0,117			
p Wert	0,005			

Tab. 16: Korrelation: TSI Strain-Ratio / Realtime Strain-Ratio.

Abb. 33: Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. Real-time Strain-Ratio.

Es ergibt sich eine mäßige, signifikante Korrelation zwischen den beiden Elastographieparametern Real-time Strain-Ratio und TSI Strain-Ratio (Regression: R = 0,342, $R^2 = 0,117$ bei p = 0,005).

4.6 Deskriptive Ergebnisse des Normalkollektivs

Bisher sind uns keine Studien bekannt, die das Nierentransplantat systematisch mittels Real-time und/oder TSI Elastographie untersucht haben. Somit liegen keine bekannten Zahlen zur elastographischen Charakterisierung dieses Gewebetyps vor. Im Folgenden sollen deshalb die im Normalkollektiv der Patienten gewonnenen deskriptiven Ergebnisse in Hinblick auf die elastographischen Parameter dargestellt werden. Im Normalkollektiv sind all die Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund des problemlosen klinischen Verlaufs bisher keine Biopsieentnahme erfolgte (RTE n = 98, TSI n = 94).

4.6.1 Real-time Elastographie (RTE)

Der Mittelwert der Real-time Strain-Ratio liegt im Normalkollektiv bei $1,75 \pm 1,15$ (Bereich: 0,35 - 7,38).

Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 1,84 \pm 0,99 (Bereich: 0,35 – 5,83). Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert 1,59 \pm 1,37 (Bereich: 0,40 – 7,38). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist statistisch nicht signifikant (p = 0,32). Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Real-time Strain-Ratio und dem Alter der Patienten (R = 0,043; p > 0,05).

Der Mittelwert der im NBKS gemessenen Real-time Elastographiewerte im Normalkollektiv liegt bei 114,93 ± 33,46 (Bereich: 32,5 – 182,4). Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 118,34 ± 32,72 (Bereich: 37,3 – 182,4).

Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert 109,62 \pm 34,4 (Bereich: 32,5 – 176,4). Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p = 0,24).

Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den im NBKS gemessenen Real-time Elastographiewerten und dem Alter der Patienten (R = 0,025; p > 0,05).

Der Mittelwert der im Nierenparenchym gemessenen Real-time Elastographiewerte im Normalkollektiv liegt bei 79,94 \pm 29,06 (Bereich: 18,2 – 154).

Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 77,06 \pm 28,56 (Bereich: 20,3 – 154). Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert 84,52 \pm 29,68 (Bereich: 18,2 – 147,5). Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern

(p = 0,24).

Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den im Nierenparenchym gemessenen Real-time Elastographiewerten und dem Alter der Patienten (R = 0,017; p > 0,05).

Die deskriptiven Ergebnisse der Real-time Elastographie sind in Tabelle 17 zusammenfassend dargestellt.

4.6.2 Tissue Strain Imaging (TSI)

Der Mittelwert der TSI Strain-Ratio liegt im Normalkollektiv bei 2,34 \pm 1,29 (Bereich: 0,71 – 8,77).

Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 2,18 \pm 0,97 (Bereich: 0,98 – 6,62). Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert 2,58 \pm 1,67 (Bereich: 0,71 – 8,77).

Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist statistisch nicht signifikant (p = 0,17). Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der TSI Strain-Ratio und dem Alter der Patienten (R = 0,109; p > 0,05).

Der Mittelwert der im NBKS gemessenen TSI Elastographiewerte im Normalkollektiv liegt bei 0,051 \pm 0,029 (Bereich: 0,017 – 0,15).

Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert $0,052 \pm 0,028$ (Bereich: 0,017 - 0,139).

Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert $0,049 \pm 0,03$ (Bereich: 0,017 - 0,150).

Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p = 0.68).

Es ergibt sich ein schwacher, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den im NBKS gemessenen TSI Elastographiewerten und dem Alter der Patienten (R = 0,264; p = 0,016).

Der Mittelwert der im Nierenparenchym gemessenen TSI Elastographiewerte im Normalkollektiv liegt bei $0,024 \pm 0,013$ (Bereich: 0,005 - 0,064).

Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 0,025 ± 0,013 (Bereich: 0,008 – 0,064).

Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert $0,022 \pm 0,014$ (Bereich: 0,005 - 0,061). Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p = 0,32).

Es ergibt sich ein schwacher, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den im Nierenparenchym gemessenen TSI Elastographiewerten und dem Alter der Patienten (R = 0.250; p = 0.023).

Die deskriptiven Ergebnisse der TSI Elastographie sind in Tabelle 18 zusammenfassend dargestellt.

4.6.3 Resistance Index (RI)

Der Mittelwert RI liegt im Normalkollektiv bei 0,71 \pm 0,08 (Bereich: 0,50 – 1,00). Bei den männlichen Patienten beträgt der Mittelwert 0,71 \pm 0,07 (Bereich: 0,50 – 0,92). Bei den Patientinnen beträgt der Mittelwert 0,72 \pm 0,10 (Bereich: 0,53 – 1,00). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist statistisch nicht signifikant (p = 0,70). Es ergibt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem RI und dem Alter der Patienten (R = 0,531; p < 0,001).

Die deskriptiven Ergebnisse der RI Bestimmung sind in Tabelle 19 zusammenfassend dargestellt.

Real-time Elastographie

Real-time

Strain-Ratio

	Mittelwert		Unterschied/	
	± Standardabweichung	Dereich	Korrelation	
Normalkollektiv	1,75 ± 1,15	0,35 - 7,38	Ø signifik. Unterschied zw.	
n = 98			Geschlechtern p = 0,32	
männlich	1,84 ± 0,99	0,35 – 5,83		
n = 59				
weiblich	1,59 ± 1,37	0,40 - 7,38		
n = 39			Ø Korrelation zu Alter	
			R = 0,043; p > 0,05	

Real-time

NBKS

		Mittelwert	Porojoh	Unterschied/
		± Standardabweichung	Dereich	Korrelation
	Beide	114 03 + 33 46	32 5 - 182 4	Ø signifik. Unterschied zw.
	Geschlechter	114,35 ± 55,40	52,5 - 102,4	Geschlechtern p = 0,24
	männlich	118,34 ± 32,72	37,3 – 182,4	
	weiblich	109,62 ± 34,4	32,5 – 176,4	
				Ø Korrelation zu Alter
				R = 0,025; p > 0,05
Real-time				

Parenchym

	Mittelwert		Unterschied/	
	± Standardabweichung	Dereich	Korrelation	
Beide	70.04 + 20.06	18.2 154	Ø signifik. Unterschied zw.	
Geschlechter	79,94±29,00	10,2 - 104	Geschlechtern p = 0,24	
männlich	77,06 ± 28,56	20,3 – 154		
weiblich	84,52 ± 29,68	18,2 – 147,5		
			Ø Korrelation zu Alter	
			R = 0,017; p > 0,05	

 Tab. 17: Deskriptive Ergebnisse der Real-time Elastographie im Normalkollektiv.

TSI Elastographie

TSI Strain-

Ratio

	Mittelwert	Bereich	Unterschied/
	± Standardabweichung		Korrelation
Normalkollektiv	2,34 ± 1,29	0,71 – 8,77	Ø signifik. Unterschied zw.
n = 94			Geschlechtern p = 0,17
männlich	2,18 ± 0,97	0,98 - 6,62	
n = 57			
weiblich	2,58 ± 1,67	0,71 – 8,77	
n = 37			
			Ø Korrelation zu Alter
			R = 0,109; p > 0,05

TSI NBKS

	Mittelwert	Bereich	Unterschied/
	± Standardabweichung		Korrelation
Beide	0.051 ± 0.028	0.017 0.15	Ø signifik. Unterschied zw.
Geschlechter	0,031 ± 0,020	0,017 - 0,13	Geschlechtern p = 0,68
männlich	$0,052 \pm 0,028$	0,017 – 0,139	
weiblich	$0,049 \pm 0,03$	0,017 – 0,150	
			Schwache signifikante
			Korrelation zu Alter
			R = 0,264; p = 0,016

TSI

Parenchym

	Mittelwert	Bereich	Unterschied/
	± Standardabweichung		Korrelation
Beide	0.024 ± 0.013	0.005 0.064	Ø signifik. Unterschied zw.
Geschlechter	0,024 1 0,013	0,005 - 0,004	Geschlechtern p = 0,32
männlich	0,025 ± 0,013	0,008 - 0,064	
weiblich	0,022 ± 0,014	0,005 - 0,061	
			Schwache signifikante
			Korrelation zu Alter
			R = 0,250; p = 0,023

 Tab. 18: Deskriptive Ergebnisse der TSI Elastographie im Normalkollektiv.

RI

	Mittelwert ± Standardabweichung	Bereich	Unterschied/ Korrelation
Normalkollektiv n = 99	0,71 ± 0,08	0,50 - 1,00	Ø signifik. Unterschied zw. Geschlechtern p = 0,70
männlich n = 59	0,71 ± 0,07	0,50 – 0,92	
weiblich n = 40	0,72 ± 0,10	0,53 – 1,00	
			Deutliche Korrelation zu Alter R = 0,531; p < 0,001

Tab. 19: Deskriptive Ergebnisse des Resistance Index (RI) im Normalkollektiv.

Die folgende tabellarische Darstellung (Tabelle 20) gibt eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen den weiteren erhobenen (Ultraschall-)Parametern und der klinischen Transplantatfunktion bzw. den Elastographieparametern.

		Kreatinin	GFR	RI	Real-time	TSI Strain	Alter TX
		i.S.			Strain-Ratio	Ratio	
Polabstand in cm	Pearson Ko.	-0,163*	0,171*	-0,095	-0,046	0,069	-0,336*
	p-Wert	0,042	0,034	0,158	0,313	0,237	<0,001
	n	114	114	114	113	109	114
Abgrenzbarkeit der	Pearson Ko.	0,124	-0,125	0,027	-0,045	-0,008	0,096
Nierenbecken-	p-Wert	0,116	0,113	0,399	0,331	0,472	0,177
kelche	n	95	95	95	95	89	95
PPI	Pearson Ko.	0,017	0,022	-0,070	-0,168*	0,034	-0,073
	p-Wert	0,432	0,413	0,241	0,044	0,368	0,229
	n	105	105	102	104	99	105
Geschlecht des	Pearson Ko.	-0,038	-0,069	-0,019	-0,136	0,081	0,095
Spenders	p-Wert	0,343	0,230	0,419	0,071	0,198	0,152
	n	118	118	115	117	112	118
Abstand zwischen	Pearson Ko.	-0,059	-0,067	-0,118	-0,054	-0,018	-0,301*
Transplantation	p-Wert	0,263	0,237	0,104	0,281	,0425	<0,001
und Untersuchung	n	118	118	115	117	112	118
Alter des	Pearson Ko.	0,132	-0,304*	0,535*	0,011	0,148	1
Transplantats	p-Wert	0,077	<0,001	<0,001	0,454	0,60	
	n	118	118	115	117	112	
Lebendspende	Pearson Ko.	-0,149	0,275*	-0,377*	0,073	-0,078	-0,455*
	p-Wert	0,054	<0,001	<0,001	0,219	0,209	<0,001
	n	117	117	114	116	111	117

Tab. 20:Übersicht der Korrelationen weiterer Parameter. Statistisch signifikanteKorrelationen sind mit einem * gekennzeichnet.

5. Diskussion

Für die Erkennung posttransplantativer Nierenfunktionsstörungen kommen unterschiedliche diagnostische Hilfsmittel zum Einsatz. In der klinischen Routine werden hierfür regelmäßige laborchemische Kontrollen u.a. des Kreatinin i.S., der (geschätzten) GFR, der Proteinausscheidung im Urin sowie der Immunsuppressiva-Spiegel durchgeführt [68].

Der Wert von Kontroll-Biopsien in bestimmten festgelegten Abständen nach Transplantation unabhängig von den klinischen Parametern der Nierenfunktion ist umstritten [69,70]. Mit den nicht unerheblichen Risiken einer invasiven Methode behaftet, müssen die Vorteile dieses Verfahrens klar belegt sein, bevor eine flächendeckende, routinemäßige Anwendung stattfinden sollte [71]. Einzelne Studien deuten in diese Richtung, Kontroll-Biopsien werden jedoch bisher überwiegend im Rahmen klinischer Studien durchgeführt und haben ihren Weg in die klinische Praxis noch nicht gefunden [72].

Zur weiteren Standarddiagnostik nach Nierentransplantation gehört die Untersuchung mittels Ultraschall. Mit dieser Technik können einerseits morphologische Auffälligkeiten entdeckt und überprüft werden, andererseits besteht mit den Power-Doppler Funktionen des Widerstandsindex (RI) und der Bestimmuna die Möglichkeit der Perfusionsbeurteilung des Nierentransplantats [73]. Die Verlaufsbeobachtung des RI kann bei der Evaluation der Funktionsleistung des Transplantats nützlich sein [22], ist jedoch relativ unspezifisch und lässt nicht unbedingt zwischen verschiedenen Krankheitsbildern differenzieren [17,74].

Andere schnittbildgebende Verfahren wie die MRT und CT spielen bei der postoperativen Verlaufsbeobachtung nur bei unklaren Fällen und bei speziellen Fragestellungen, wie der Planung einer operativen Intervention nach Komplikationen, eine Rolle [75]. In jedem Fall muss sorgsam abgewogen werden, ob der Einsatz eines potentiell die Nierenfunktion einschränkenden CT-Kontrastmittels indiziert ist. Präoperativ kommen MRT und CT beim Spender einer Lebendniere zur Anwendung, um die exakte Anatomie der variablen Blutversorgung des zu explantierenden Organs darzustellen [76].

Progrediente Auffälligkeiten in allen genannten diagnostischen Modalitäten führen bis heute letztendlich zum Goldstandard der Diagnostik, der invasiven Biopsie. Diese ist nötig, um eine akute oder chronische Schädigung des Transplantats auszuschließen bzw. zu bestätigen und zu kategorisieren, um eine geeignete Therapie einleiten zu können.

Gegenstand aktueller klinischer Forschung sind noninvasive, bildgebende Verfahren, Funktionsdie eine Aussage über den und Schädigungszustand des Nierentransplantats ermöglichen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem neuen sonographischen Ansatz, der ggf. einen Beitrag zu dieser noninvasiven Diagnostik leisten kann: die sonographische Bestimmung der Elastizität. Unterschiedliche Gewebetypen besitzen verschiedene Dehnungseigenschaften, die sich mittels vielfältiger Verfahren bestimmen lassen. Die älteste Form dieser Elastizitätsbestimmung ist die Palpation, die beispielsweise Hinweise auf die maligne Umwandlung bestimmter Areale liefern kann. Doch nicht nur Karzinome zeichnen sich durch eine Zunahme ihrer Steifigkeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe aus, auch andere gewebsspezifische Prozesse wie Alterung, akute und chronische Erkrankungen sowie Fibrosierungen verändern die Elastizitätseigenschaften des Gewebes. Diese wurden erstmals 1991 auch im sonographischen Bild sichtbar gemacht. Ophir et. al [39] fanden die Möglichkeit, mittels komplexer Berechnungen und den durch den Druck des Schallkopfes verursachten Verschiebungen im Gewebe, Rückschlüsse auf den Härtegrad des untersuchten Areals zu ziehen. Dieser Ansatz wurde weiterverfolgt und mündete schließlich in der Entwicklung verschiedener Sono-Elastographie-Techniken. Innerhalb eines betrachteten Gewebeareals werden bei der Real-time Elastographie Ultraschallrohdaten vor und nach einer Kompression durch externe Krafteinwirkung ausgewertet; als deren Resultat wird ein farbig überlagertes Elastogramm der Region ausgegeben. Neben der Real-time Technik wird in der vorliegenden Arbeit die sog. Tissue Strain Imaging Technik untersucht. Sie ermöglicht die Festlegung des Zeitpunktes, zu dem die Elastographieeigenschaften abgeleitet werden und berücksichtigt somit die zeitabhängigen Veränderungen des Dehnungsfeldes. Während mehrerer Kompressions-/Dekompressionszyklen kann somit zum immer gleichen Zeitpunkt eine Elastographiebestimmung vorgenommen werden, was zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt.

Studien der letzten Jahre konnten den Nutzen dieser Technik insbesondere zur Beurteilung und Detektion von Karzinomen der Brust [41,77,78] und der Prostata [43,79] belegen. So fanden beispielsweise Barr et al. [78] in ihrer Studie an insgesamt 578 Patientinnen eine Sensitivität von 98,6 % und eine Spezifität von 87,4 % zur Detektion

von malignen bzw. benignen Läsionen mittels Sonoelastographie. Aufgrund ihrer Ergebnisse plädieren die Autoren für eine breite weitergehende Evaluation dieser Technik und räumen diesem Verfahren zukünftig einen wichtigen Stellenwert in der Beurteilung von Brustläsionen ein. Auch in der Beurteilung des Leberfibrosegrades bei Patienten mit chronischen Hepatitiden zeigen Studien vielversprechende Ergebnisse bei der Verwendung der Real-time Elastographie als diagnostischem Verfahren [50,80].

Die Frage, ob eine Anwendung von sono-elastographischen Techniken auch bei der Beurteilung des Fibrosegrades und somit des (Funktions-)Zustandes bei Nierentransplantaten sinnvoll erscheint, wird derzeit kontrovers beurteilt.

Arndt et al. [55] zeigten in ihrer Studie 2009, dass sich bei 20 bioptierten Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen dem Grad der Fibrose des untersuchten Nierentransplantats und der gemessenen sonographischen Elastographiewerte ergab. Dabei nutzten sie als sonographisches Verfahren die transiente Elastographie (TE), die unter Verwendung von Scherwellen bisher vor allem in der Beurteilung von Leberfibrosierungen Anwendung gefunden hat und sich in ihrer Methodik von der in dieser Arbeit untersuchten Real-time und TSI Technik unterscheidet. Neben der Verwendung von Scherwellen differieren die Techniken insbesondere in der Auswahl der zu untersuchenden Gewebsregion. Verfahrensbedingt wird dem Untersucher bei der TE keine individuelle Bestimmung einer spezifischen ROI ermöglicht. Die sog. Sample Box – also das in der Untersuchung berücksichtigte Areal – ist vielmehr ein vorgegebenes ca. 10 x 25 mm großes Rechteck, dessen Lage bei der Untersuchung nur grob abgeschätzt werden kann.

Der Grad der Fibrosierung wurde in der Studie von Arndt et al. anhand der Banff-Klassifikation für chronische Transplantatschädigung kategorisiert. Desweiteren konnten die Autoren zeigen, dass ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Elastographiewerte hinsichtlich verschiedener, nach GFR klassifizierter Gruppen besteht.

Ähnliche Ergebnisse legten Stock et al. 2010 [56] für die sog. ARFI (acoustic radiation force impulse) Technik vor. Auch sie konnten bei den 18 untersuchten Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Biopsiegruppen hinsichtlich der in ARFI Technik – eines ebenfalls auf Scherwellen basierenden Verfahrens – gemessenen Elastographiewerte zeigen.

Syversveen et al. [57] konnten diese Ergebnisse 2010 in ihrer Studie nicht bestätigen. Sie untersuchten 30 Patienten und konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Banff-Gruppen hinsichtlich der betrachteten ARFI Elastographiedaten beobachten.

Eine kürzlich publizierte Studie von Derieppe et al. [81] konnte am Rattenmodell keine klaren Korrelationen zwischen dem Grad der Fibrose des Nierenparenchyms und den im Ultraschall gemessenen Elastographiewerten herstellen.

Eine weitere Möglichkeit der Untersuchung elastographischer Eigenschaften mittels bildgebender Verfahren besteht in der Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) [82]. Das Verfahren beruht wie die TE bzw. ARFI auf der Induktion von Scherwellen, die langsam durch das Gewebe propagieren und in Schwingung versetzen. Die Fortleitung dieser Wellen ist von der Elastizität des Gewebes abhängig lässt in MRT messen, wodurch Rückschlüsse und sich der auf die Dehnungseigenschaften des untersuchten Areals ermöglicht werden [83]. Diese sog. dynamische MR-Elastographie findet derzeit in mehreren Studien Anwendung und konnte in verschiedenen Organsystemen wie beispielsweise der Leber, Brust und Skelettmuskulatur vielversprechende Ergebnisse zeigen [84–87]. Auch deren Anwendbarkeit bei der Beurteilung von Nierentransplantaten wurde untersucht und als sinnvolle Methode beschrieben [88,89].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind die ersten ihrer Art in Bezug auf die verwendete Ultraschall-Elastographie-Technik. Nach unserer Kenntnis gibt es bisher keine veröffentlichten Ergebnisse für Studien, die das Verfahren der Real-time bzw. der TSI Elastographie am Nierentransplantat untersucht haben.

Zunächst kann festgehalten werden, dass sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis der Transplantat-Biopsie (Banff-Gruppe) und den laborchemischen Nierenfunktionsparametern Kreatinin i.S. und der eGFR ergibt (siehe Abb. 14 und 15). Dieser Zusammenhang besteht auch nach erfolgtem, schrittweisen Ausschluss möglicher Einflussfaktoren durch eine Multivariat-Analyse weiter und fügt sich in eine Reihe von Veröffentlichungen ein, die in den letzten 20 Jahren einen Zusammenhang zwischen verschiedenen klinischen sowie laborchemischen Verlaufsparametern und dem histologisch gesicherten Grad der Fibrose beschrieben haben [90–92].

Real-time Elastographie (RTE).

Die Erhebungsquote der RTE Daten liegt mit 98,4 % sehr hoch. Nur bei zwei Patienten mit erheblicher Adipositas (BMI > 35 kg/m²) gelang die Datenakquise nicht in einer für die Auswertung ausreichenden Qualität.

Die gewonnenen Ergebnisse können keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Banff-Gruppen erkennen lassen. Eine Korrelation zu den im Serum gemessenen Kreatinin-Spiegeln oder der geschätzten GFR lassen sich ebenso wenig ableiten wie bei dem Vergleich zwischen den Gruppen unterschiedlichen Fibroserisikos. Aufgrund der offensichtlich erfolgreichen Anwendung dieser Technik in anderen Organsystemen [49,50] mag dieses Resultat zunächst erstaunen. Teils ist das Fehlen signifikanter Unterschiede möglicherweise in der limitierten Fallzahl insbesondere der betrachteten Biopsiebefunde begründet. Da jedoch auch bei der Betrachtung aller in die Studie eingeschlossener Patienten keine Korrelation zu den laborchemischen Verlaufsparametern hergestellt werden kann, sollte nach Verbesserungsmöglichkeiten der Real-time Technik für deren Einsatz zur Untersuchung von Nierentransplantaten gesucht werden. Mögliche Ansatzpunkte wären beispielsweise die Möglichkeit zur genauen Festlegung des Zeitpunktes der Messdatenableitung. Diese geschieht derzeit sowohl während der manuellen Kompression und Dekompression und erschwert mithin die interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die jetzige systemintegrierte Qualitätsbeurteilung erscheint nicht hinreichend aussagekräftig. Eine Visualisierung des mit dem Schallkopf applizierten Druckes wäre sicher hilfreich, um eine gewisse Objektivierbarkeit bei dem Freihandverfahren zu erlangen. Letztlich muss evaluiert werden, ob sich die Diversität des Nierengewebes ausreichend genau mittels der RTE analysieren lässt.

Tissue Strain Imaging (TSI) Elastographie.

Die Erhebungsquote der TSI Daten liegt bei 94,9% (112 von 118 Fällen). Auch hier konnte bei zwei adipösen Patienten (BMI > 35 kg/m²) keine ausreichende Datenqualität erreicht werden. Vier Patienten zeigten keinen gleichmäßigen Verlauf der Druckapplikation durch den Schallkopf und wurden somit nicht in der Datenauswertung berücksichtigt.

Die mit Hilfe der TSI Technik erhobenen Ergebnisse zeigen teils deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Biopsiegruppen. Der Mittelwert der TSI Strain-Ratio nimmt mit Steigerung des Fibrosegrades und somit der Banff-Gruppe ab. In der Tendenz trifft dies auch für den Mittelwert der Real-time Strain-Ratio zu.

Strain-Ratio = $\frac{\text{ROI 1 (NBKS)}}{\text{ROI 2 (Nierenparenchym)}}$

Folglich muss mit zunehmender Banff Gruppe entweder der im Nierenparenchym gemessene Wert größer oder der im NBKS gemessene Wert kleiner werden. Dies widerspricht zunächst einmal der Erwartung, ein bildmorphologisches Äquivalent für die histologisch gesicherte Zunahme des Fibrosegrades im Nierenparenchym zu erhalten. Eigentlich sollte sich dieser in einer Abnahme des Elastizitätswertes im Nierenparenchym widerspiegeln. Tatsächlich bleibt dieser jedoch relativ stabil bzw. nimmt sogar leicht zu. Vor allem aber nimmt zwischen den einzelnen Biopsiegruppen der Elastizitäts-Mittelwert des NBKS ab, was die kleiner werdende Strain-Ratio erklärt, die in Biopsiegruppe C (Banff II und III) fast gleich eins ist. Die histologisch diagnostizierte Zunahme der Fibrosierung führt somit in der sono-elastographischen Bildgebung zu einer Angleichung der Elastizität von NBKS und Parenchym. Zu hinterfragen ist, ob es sich dabei um eine tatsächliche Abnahme der Dehnbarkeit des Gewebes im NBKS handelt oder ob beispielsweise die Messgenauigkeit des Verfahrens unter einer Zunahme der Fibrosierung im Bereich des Nierenparenchyms leiden könnte und die Analyse des tiefergelegenen NBKS Areals erschwert. Denkbar wäre beispielsweise, dass die Druckankopplung auf das NBKS durch ein kleiner werdendes, fibrosierendes Nierenparenchym verschlechtert wird und somit eine geringere Elastizität des NBKS gemessen wird.

Dabei sei in Erinnerung gerufen, dass es sich bei den in den unterschiedlichen Arealen gemessenen Elastographieparametern um relative Werte handelt (anders als bei der Strain-Ratio), die bei jedem untersuchten Transplantat das volle Spektrum von hart bis weich abbilden können und einen interindividuellen Vergleich dieser relativen Werte als nicht sinnvoll erscheinen lässt. Die abnehmende Strain-Ratio deutet hingegen darauf hin, dass sich mit steigender Banff-Gruppe eine in der Bildgebung messbare Elastizitätsveränderung des gesamten Organs vollzieht. Ob dabei ggf. verfahrensbedingte Artefakte eine Rolle spielen, muss zunächst unbeantwortet bleiben. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Biopsiegruppen sind aufgrund der geringen Fallzahl insbesondere der Ergebnisse in der Biopsiegruppe C (Banff II und III) nicht in allen Fällen als signifikant einzustufen. Eine signifikante Korrelation zu den klinischen

Parametern Kreatinin i.S. sowie geschätzter GFR lässt sich nicht darstellen, dennoch ist der Trend zu erkennen, dass mit abnehmenden TSI Strain-Ratio Werten eine Erhöhung des Kreatinin i.S. Spiegels bzw. eine Erniedrigung der GFR verbunden ist (siehe Abb. 23 und 24).

Untersuchungen zur TSI Elastographie sind in der Literatur nur vereinzelt beschrieben. Thomas et al. zeigten [93,94], dass mit Hilfe dieser Technik eine Steigerung von Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von malignen fokalen Läsionen der Brust zu erreichen ist. Dass dabei die Bildung der Strain-Ratio zwischen verschiedenen Gewebsarealen eine signifikante Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglicht, beschrieben Fischer et al. 2011 [95].

Die bei der Untersuchung des Nierentransplantats gewonnenen TSI Ergebnisse zeigen im Vergleich zur Real-time Elastographie eine bessere Korrelation mit den Banff Biopsiegruppen. Ein Grund dafür könnte insbesondere die Möglichkeit der Festlegung des Messzeitpunktes der Elastographiedaten sein, die zu einer Verbesserung der Datenqualität und einer besseren Vergleichbarkeit der Resultate beiträgt.

Die unter Punkt 4.5 beschriebene signifikante Korrelation zwischen der Real-time und der TSI Elastographie Strain-Ratio zeigt, dass beide Verfahren grundsätzlich zur Messung des Härtegrades von Gewebe einen Beitrag leisten können, jedoch keinesfalls identische Ergebnisse liefern. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Datenerhebung der beiden verschiedenen Elastographieverfahren zwar unmittelbar hintereinander beim selben Patienten durchgeführt wurde, dennoch nicht sicher das exakt gleiche Gewebeareal vermessen wurde. Differierende Resultate werden somit allein schon aufgrund dieser Tatsache nicht zu vermeiden sein.

Resistance Index.

Die ursprüngliche Annahme, dass sich mithilfe des RI akute Transplantatabstoßungen sicher diagnostizieren lassen, wurde schon vor einigen Jahren mehrfach widerlegt [96,97]. In letzter Zeit gibt es jedoch mehrere Arbeiten, die eine Verbindung zwischen der Langzeitfunktion des Transplantats und dem initial erhobenen RI suggerieren. So beschrieben Radermacher et al. 2003 [22], dass ein gemessener RI größer als 0,8 mit einer erhöhten Sterblichkeit und einem erhöhten Risiko der Funktionseinschränkung in den 5 Jahren nach Transplantation einhergeht. Desweiteren wurde in dieser Studie eine Korrelation mit histologischen Ergebnissen von Patienten gefunden, die mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Jahr zur Transplantation bioptiert wurden.

Dieser Zusammenhang zwischen RI und späterer Nierenfunktion wurde in weiteren Studien untersucht und konnte teils verifiziert [98–100], teils aber auch nicht bestätigt werden [101]. Heine et al. [102] wollen den RI als Ausdruck einer allgemeinen Vaskulopathie (auch in anderen Organen) verstanden wissen und halten ihn somit nicht für einen geeigneten Marker des spezifischen Nierenschadens.

Die Erhebung des Resistance Index (RI) in der vorliegenden Arbeit hat gezeigt, dass sich kein klarer Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Banff-Gruppen und den gemessenen RI-Werten ergibt, somit also keine eindeutige Beziehung zwischen Fibrosegrad und RI abgeleitet werden kann. Insbesondere die Biopsiegruppe C (Banff II und III) zeigte einen eher moderat-normalen RI, jedoch muss die kleine Fallzahl in dieser Gruppe berücksichtigt werden.

Andererseits ist der RI der einzige der betrachteten Parameter, der eine – wenn auch schwache bis mäßige – signifikante Korrelation zu den laborchemischen Werten Kreatinin i.S. und GFR zeigt. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach dem schrittweisen Ausschluss möglicher Einflussfaktoren durch eine Multivariat-Analyse bestehen und bestätigt somit bereits publizierte Ergebnisse, die ebenfalls eine Verbindung zwischen RI und Kreatinin i.S. beschreiben [103,104].

Die größte Bedeutung kommt dem RI wohl in der individuellen Verlaufsbeschreibung des einzelnen Patienten zu. Unterschiedliche anatomische und pathologische Faktoren wie interindividuell unterschiedliche Gefäßverhältnisse beeinflussen den dopplersonographischen Wert stark und machen eine Interpretation eines neu gemessenen RI Wertes ohne Kenntnis der Patientenhistorie schwierig [105]. Eine spezifische Aussage über die Funktionsweise der Niere ist bei Betrachtung eines isolierten RI Wertes nicht wohingegen individuelle Erhöhungen RI möglich [106]. des Wertes bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen Warnzeichen für pathologische ein Veränderungen der Niere sein können [107].

Der fehlende Zusammenhang zwischen RI und Real-time bzw. TSI Elastographie Daten erscheint nach Darstellung der bisherigen Ergebnisse konsequent, da die Parameter keine bzw. nur eine schwache bis mäßige Korrelation zum Goldstandard der histologischen Sicherung von Biopsiebefunden und den laborchemischen Verlaufsparametern zeigen.

Beachtenswert ist zudem der signifikante Zusammenhang zwischen RI und dem Alter des Transplantats, der schon publizierte Resultate bestätigt [108], sowie die negative

Korrelationen zwischen Lebendspende und RI (siehe Tabelle 20). Die Höhe des RI ist bei Lebendspenden somit signifikant geringer als bei Totspenden.

Limitationen.

Bei den 118 untersuchten Patienten lag in 19 Fällen ein verwendbares Biopsieergebnis vor. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die Vergleichbarkeit von Biopsie- und Ultraschalldaten ein. Die berücksichtigten Biopsien weisen einen zeitlichen Abstand von maximal 24 Monaten zum Untersuchungsdatum auf. In Analogie zu publizierten Ergebnissen [66] halten wir dieses Einschlusskriterium für sinnvoll, eine gewisse Verminderung der Validität im Vergleich zu einer zeitlich weniger diskriminierten Biopsieentnahme erscheint jedoch möglich.

Die Erhebung der Elastographie-Ultraschalldaten ist bisher noch kein standardisiertes Verfahren. Zwar wurde im Erhebungsprozess darauf geachtet, eine möglichst objektive und wiederholbare Durchführung der Untersuchung zu gewährleisten, dennoch waren Abweichungen hiervon möglich. Zunächst handelt es sich um ein sog. Freihandverfahren, d.h. der applizierte Druck mittels Schallkopf wird vom Untersucher bestimmt. Dies erlaubt einerseits eine einfache klinische Implementierung der Technik, andererseits fehlen klar definierte Druckwerte, wie sie beispielsweise im experimentellen Aufbau zu erreichen wären. Darin begründet liegt eine Interobserver Variabilität, die in der vorliegenden Studie jedoch keiner besonderen Berücksichtigung bedarf, da die Untersuchungen von nur einer Person durchgeführt wurden. Die TSI Technik erlaubt eine Darstellung des applizierten Druckverlaufs und vereinfacht somit die objektive Auswahl von verwendbarem Datenmaterial (siehe Punkt 3.4.2 und Abb. 12). Eine solche Darstellung war in der Real-time Technik zum Zeitpunkt der Studie nicht verfügbar.

Das zu berücksichtigende Gewebegebiet (region of interest – ROI) wurde bei jedem Patienten jeweils im Bereich des NBKS und des Nierenparenchyms neu festgelegt. Dabei wurde ein möglichst großer und repräsentativer Ausschnitt gewählt (siehe Abb. 10, 11 und 13). Nichtsdestotrotz handelt es sich dabei aber immer nur um eine Ausschnittsbetrachtung, deren Unvollständigkeit zu Verfälschungen führen kann. Dieses Problem stellt sich jedoch in dieser Form auch bei anderen Verfahren wie der transienten Elastographie und auch bei der Biopsieentnahme, deren Beurteilungsfeld in der Größe noch limitierter ist und somit immer nur einen kleinen Teil des Nierengewebes evaluieren kann.

Ein Vorteil der angewandten Methode liegt in der Verwendung der semi-quantitativen, objektiven Strain-Ratio als interindividuellem sonographischen Vergleichswert. In Untersuchungen anderer Organsysteme wie beispielsweise der Brust wurden bei der Beurteilung der Elastographiedaten subjektive Kategorisierungen in bestimmte Gruppen in Analogie zum sog. BI-RADS Score der B-Bild Bewertung vorgenommen [93,109,110]. Dabei haben erfahrene Untersucher den Sonographie-Bildern retrospektiv anhand von deskriptiven Kriterien zur Bildbeurteilung einen Score von eins bis fünf zugeteilt. Aufgrund des beschreibenden Charakters dieser Einteilung sind die Ergebnisse somit maßgeblich von der Einschätzung der bewertenden Person geprägt. Dies lässt sich in der vorliegenden Arbeit durch die Einführung der Strain-Ratio als objektiven Zahlenwert vermeiden.

Fazit.

Die sonoelastographische Untersuchung der Transplantatniere ist ein einfach durchzuführendes Untersuchungsverfahren, dessen Erhebung problemlos in die klinische Routineuntersuchung der Patienten integriert werden kann. Vorteilhaft wirkt sich aus, dass konventionelles B-Bild und elastographisches Verfahren dabei in je einem Gerät zusammengeführt wurden und beide Parameter somit fast zeitgleich erhoben werden können. Die dabei gewonnenen Daten können standardisiert durch Berechnung der Strain-Ratio ausgewertet werden.

In Zusammenschau der bisher veröffentlichten Literatur bestätigt sich mit dieser Arbeit die Schlussfolgerung, dass eine eindeutige Aussage bezüglich der Wertigkeit der Nierentransplantatuntersuchung mittels Ultraschall-Elastographie derzeit nicht möglich ist. Eindeutig signifikante sono-elastographische Befundkorrelationen zu den mittels Biopsie gesicherten Fibrosestadien sind mit der limitierten Fallzahl der Studie nur in Teilbereichen nachweisbar. Insbesondere die in TSI Technik erhobenen Ergebnisse lassen jedoch weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven als sinnvoll und empfehlenswert erscheinen. Auch der RI als dopplersonographischer Parameter zeigt keine klare Korrelation zu dem Grad der histologisch gesicherten Nierenfunktionsparametern Kreatinin i.S. sowie der GFR erkennen. Als Goldstandard zur Einschätzung der chronischen Transplantatschädigung kann weiterhin nur die histologische Sicherung durch Biopsieentnahme dienen.

6. Zusammenfassung

Zur Erkennung posttransplantativer Nierenfunktionsstörungen werden derzeit verschiedene diagnostische Verfahren eingesetzt. Vor allem laborchemische Kontrollen sowie (doppler-)sonographische Untersuchungen spielen hier eine entscheidende Rolle. Letztere können auf morphologische Auffälligkeiten hinweisen, wobei die Messung des Index (RI) eine Aussage über die Perfusionsbedingungen Resistance im Nierentransplantat erlaubt und im individuellen Verlauf bei der Funktionsbeurteilung des Organs hilfreich sein kann. Letztlich führen progrediente Auffälligkeiten heute zur Biopsieentnahme als Goldstandard der Diagnostik, die jedoch mit den Risiken eines invasiven Eingriffs verbunden ist. Eine bildgebende, nicht-invasive Möglichkeit der Beurteilung einer chronischen Schädigung des Transplantats wäre für den behandelnden Arzt und den Patienten eine wertvolle Ergänzung der Diagnostik.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem neuen sonographischen Ansatz, der ggf. einen Beitrag zu dieser noninvasiven Diagnostik leisten kann: die sonographische Bestimmung der Gewebeelastizität. Erstmals wurden zwei sono-elastographische Techniken – die Real-time Elastographie (RTE) und die Tissue Strain Imaging Elastographie (TSI) – sowie der RI als dopplersonographischer Parameter auf Ihre Beurteilungsfähigkeit hinsichtlich der Erkennung einer Nieren-Transplantatschädigung überprüft.

Dafür wurde ein Patientenkollektiv bestehend aus 126 Patienten mittels Ultraschall untersucht. In 118 Fällen konnten klinische sowie laborchemische Parameter zur Beurteilung herangezogen werden. In 19 Fällen lagen Biopsieergebnisse über den histologisch gesicherten Grad der Fibrose von I-III nach der Banff Klassifikation vor, die eine Einteilung der Patienten in drei verschiedene Gruppen ermöglichte (A = Normalkollektiv, B = Grad I, milde Fibrose, C = Grad II-III, mäßige bis hochgradige Fibrose). Es folgte die Überprüfung auf signifikante Korrelationen zwischen den erhobenen Ultraschall-(Elastographie)-Parametern und dem histologisch gesicherten Grad der Fibrose sowie den laborchemischen Funktionsparametern des Nierentransplantats (NTX). Desweiteren erfolgte die Beschreibung der Elastographieparameter eines Normalkollektivs, d.h. derjenigen Patienten, die eine unauffällige und gute Transplantatfunktion aufwiesen. Als interindividueller Vergleichswert für die sonographisch erhobene NTX-Elastizität wurde die sog. Strain-Ratio bestimmt.

Der in der TSI Technik erhobene Mittelwert der Strain-Ratio variiert zwischen 2,34 ± 1,29 (Gruppe A), 2,14 ± 0,78 (Gruppe B) und 1,14 ± 0,37 (Gruppe C). Diese Unterschiede sind teilweise statistisch signifikant (p = 0,024 bis p = 0,88). Eine statistisch signifikante Korrelation zu den Parametern Kreatinin i.S. (R² = 0,008) und GFR (R² = 0,011) besteht nicht. Der in der RTE erhobene Mittelwert der Strain-Ratio differiert zwischen den Fibrose-Gruppen von 1,75 ± 1,15 (Gruppe A) über 1,71 ± 0,86 (Gruppe B) bis 1,19 ± 0,44 (Gruppe C). Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Korrelation zu den Parametern Kreatinin i.S. (R² = 0,006) und GFR (R² = 0,002) zeigt sich nicht. Die Mittelwerte des RI variieren zwischen 0,71 ± 0,084 (Gruppe A), 0,80 ± 0,109 (Gruppe B) und 0,70 ± 0,040 (Gruppe C). Der Unterschied zwischen Gruppe A und B ist statistisch signifikant (p = 0,004). Es konnte eine mäßige, signifikante Korrelation zu den Parametern Kreatinin i.S. (R² = 0,055; p = 0,006) und GFR (R² = 0,096; p < 0,001) gezeigt werden. RTE und TSI korrelieren signifikant miteinander (R² = 0,117; p = 0,005).

Obwohl der Nutzen der Ultraschall-Elastographie in anderen Organsystemen belegt wurde, ist eine eindeutige Aussage über ihre Wertigkeit bei der Nierentransplantatuntersuchung derzeit nicht möglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in Übereinstimmung mit der bisher veröffentlichten Literatur nur zum Teil signifikante Korrelationen zwischen den sono-elastographischen Befunden und den durch Biopsie gesicherten Fibrosestadien bzw. Laborparametern. Die in der TSI Technik erhobenen Ergebnisse deuten auf methodische Vorteile gegenüber den anderen untersuchten Verfahren hin und lassen weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv als empfehlenswert erscheinen, um weitere statistisch belastbare Resultate zu erhalten. Auch der RI zeigt keine klare Korrelation zu dem Grad der histologisch gesicherten Fibrose, lässt jedoch einen signifikanten Zusammenhang zu den Nierenfunktionsparametern Kreatinin i.S. sowie der GFR erkennen.

In Zusammenschau dieser Resultate bleibt festzuhalten, dass der Goldstandard zur Einschätzung der chronischen Transplantatschädigung derzeit weiterhin nur die histologische Sicherung durch Biopsieentnahme sein kann, die sono-elastographische Untersuchung als einfaches, nicht-invasives und leicht in die klinische Untersuchung zu implementierendes Verfahren jedoch einen interessanten und weiterzuentwickelnden Ansatz darstellt.
7. Literaturverzeichnis

- Deutsche Stiftung Organspende. Jahresbericht 2010 der DSO [Internet]. Frankfurt; 2010. Verfügbar unter: www.dso.de/pdf/DSO_JB2010_d.pdf. Abgerufen: 31.1.2012.
- 2. Brunkhorst R, Schlitt HJ. [Kidney transplantation. Indications, results, pre- and postoperative care]. Internist. 1996 März;37(3):264–71.
- 3. Gräf H G. Goethe und Schiller in Briefen von Heinrich Voß dem Jüngeren. Leipzig: Reclam, o. Jahrgang: 98.
- 4. Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum. 1955; (6):432–6.
- 5. Geoff W. Joseph Murray: innovative surgeon and pioneer of transplantation. The Lancet. 2011 März;377(9770):987.
- 6. Brosig W, Nagel R. [Kidney transplantation]. Urol. Int. 1966;21(2):97–119.
- 7. Eigler FW. Zur Geschichte der Nierentransplantation in Deutschland. Zentralblatt für Chirurgie. 2002;127(11):1001–8.
- 8. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. Agents and Actions. 1994 Dez;43(3-4):179–86.
- 9. Hermann Christoph Kühn. Das neue deutsche Transplantationsgesetz. MedR Medizinrecht. 1998 Okt;16(10):455–61.
- 10. Schwintowski H. Einwilligungsmodell versus Widerspruchsmodell–Rechtliche Aspekte von Organtransplantationen. Transplantationsmedizin. 2002;(14):120–4.
- 11. Morris PJ, Oliver DO, Williams K, Ting A, Bishop M, Dunnill MS. Renal tranplantation and a positive serological cross-match. The Lancet. 1977 Juni;309(8025):1288–91.
- 12. Schreiber, Hans-Ludwig, Haverich, Axel. Richtlinien für die Warteliste und für die Organvermittlung. Deutsches Ärzteblatt. 2000; 97: A-385–386 [Heft 7]: 385–6.
- 13. Schubert J, Dreikorn K, Seiter H, et al. Nierentransplantation in der Urologie. Der Urologe. 2006 Sep;45(S04):85–9.
- 14. Zhang J, Zhang X. [Vascular anatomy of donor and recipient in living kidney transplantation]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2009 Sep;23(9):1138–42.
- 15. Hamza A, Rettkowski O, Osten B, Fornara P. [Living donor and kidney transplantation]. Urologe A. 2003 Juli;42(7):W961–972.

- 16. Conrad S, Schneider AW, Gonnermann D, Ganama A, Tenschert W, Huland H. [Urologic complications after kidney transplantation. Experiences in a center with 539 recipients]. Urologe A. 1994 Sep;33(5):392–400.
- 17. Fischer T. Funktionelle Bildgebung der Transplantatniere: Einführung der kontrastmittelverstärkten Sonographie in die Beurteilung nephrologischer und chirurgischer Komplikationen der frühen postoperativen Phase [Internet]. 2007. Verfügbar unter: http://www.diss.fu-berlin.de/2007/761. Abgerufen: 2.2.2012.
- Siebels M, Theodorakis J, Schmeller N, et al. Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2003 Dez;18(12):2648 –2654.
- Werner W, Wilhelm S, Pöschel K, Börner R, Schubert J. [Follow-up in kidney transplantation. Which complications are likely?]. MMW Fortschr Med. 2003 Jan;145(1-2):36–9.
- 20. Fahlenkamp D, Raatz D, Schönberger B, Loening SA. Laparoscopic lymphocele drainage after renal transplantation. J. Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 1):316–8.
- 21. Pozniak MA, Dodd GD 3rd, Kelcz F. Ultrasonographic evaluation of renal transplantation. Radiol. Clin. North Am. 1992 Sep;30(5):1053–66.
- 22. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. N. Engl. J. Med. 2003 Juli;349(2):115–24.
- 23. Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al. Prognostic value of the Banff classification. Transpl. Int. 2000;13 Suppl 1:S106–111.
- 24. Townsend RR, Tomlanovich SJ, Goldstein RB, Filly RA. Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. J Ultrasound Med. 1990 Apr;9(4):199–206.
- Flückiger F, Steiner H, Horn S, Ratschek M, Deu E. Farbkodierte Duplexsonographie und Widerstandsindex bei Nierentransplantaten mit Dysfunktion. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2008 März;153(12):692–7.
- 26. Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. AJR Am J Roentgenol. 1989 März;152(3):535–9.
- 27. Hollenbeck M, Hilbert N, Meusel F, Grabensee B. Increasing sensitivity and specificity of Doppler sonographic detection of renal transplant rejection with serial investigation technique. Clin Investig. 1994 Aug;72(8):609–15.
- 28. Phillips AO, Deane C, O'Donnell P, Bewick M, Hillis AN. Evaluation of Doppler ultrasound in primary non-function of renal transplants. Clin Transplant. 1994 Apr;8(2 Pt 1):83–6.

- 29. Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, Chen B, Bia M, Taylor KJ. Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants, with pathologic correlation. Radiology. 1987 Jan;162(Pt 1):39–42.
- 30. Mallek R, Mostbeck G, Kain R, et al. [Vascular kidney transplant rejection--is a duplex sonographic diagnosis possible?]. RöFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 1990 März;152(3):283–6.
- 31. Hollenbeck M, Stuhrmann M, Trapp R, Grabensee B. [Color-coded Doppler ultrasonography in early detection of rejection reactions after allogeneic kidney transplantation]. Dtsch. Med. Wochenschr. 1991 Juni;116(24):921–7.
- 32. Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. Transplant Renal Artery Stenosis. Journal of the American Society of Nephrology. 2004 Jan;15(1):134 –141.
- 33. Fervenza F, Lafayette R, Alfrey E, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. American Journal of Kidney Diseases. 1998 Jan;31(1):142–8.
- 34. Patel NH, Jindal RM, Wilkin T, et al. Renal Arterial Stenosis in Renal Allografts: Retrospective Study of Predisposing Factors and Outcome after Percutaneous Transluminal Angioplasty1. Radiology. 2001 Juni;219(3):663 –667.
- 35. Maia CR, Bittar AE, Goldani JC, Keitel E, Deboni LM, Garcia VD. Doppler ultrasonography for the detection of renal artery stenosis in transplanted kidneys. Hypertension. 1992 Feb;19(2 Suppl):II207–209.
- Gückel C, Krestin GP, Wienand P. [Duplex sonography and magnetic resonance tomography in the clarification of nephrologic complications following kidney transplantation]. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 1989 Nov;151(5):547–52.
- 37. Schenk J-P, Hansmann J, Hallscheidt P, et al. Radiodiagnostik der Transplantatniere. Der Radiologe. 1999 Mai;39(5):404–14.
- Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2003 Mai;175(5):623–30.
- 39. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging. 1991 Apr;13(2):111–34.
- 40. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. Radiology. 1997 Jan;202(1):79–86.
- 41. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. Ultrasound Q. 2011 Sep;27(3):177–86.
- 42. Thomas A, Fischer T, Frey H, et al. Real-time elastography-an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Sep;28(3):335–40.

- 43. Dudea SM, Giurgiu CR, Dumitriu D, et al. Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. Med Ultrason. 2011 März;13(1):45–53.
- 44. Mehta SH, Buckle GC. Assessment of liver disease (noninvasive methods). Curr Opin HIV AIDS. 2011 Nov;6(6):465–71.
- 45. Konofagou EE. Quo vadis elasticity imaging? Ultrasonics. 2004 Apr;42(1–9):331–
 6.
- 46. de Korte CL, Carlier SG, Mastik F, et al. Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography; feasibility study in vivo. Eur. Heart J. 2002 März;23(5):405–13.
- 47. Frey H. Realtime-Elastographie. Der Radiologe. 2003 Okt;43(10):850–5.
- 48. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. J. Urol. 2005 Juli;174(1):115–7.
- 49. Thomas A, Kümmel S, Fritzsche F, et al. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions? Acad Radiol. 2006 Dez;13(12):1496–504.
- 50. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Herrmann E, et al. Real-Time Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. American Journal of Roentgenology. 2007 März;188(3):758 –764.
- 51. Mengel M. Update der Banff-Klassifikation. Der Nephrologe. 2010 Sep;5(6):494– 500.
- 52. Pesavento A, Lorenz A, Siebers S, Ermert H. New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound. Physics in Medicine and Biology. 2000 Juni;45(6):1423–35.
- 53. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008 Apr;134(4):960–74.
- 54. Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. Ultraschall Med. 2009 Okt;30(5):478–84.
- 55. Arndt R, Schmidt S, Loddenkemper C, et al. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography--a pilot study. Transpl. Int. 2010 Sep;23(9):871–7.
- 56. Stock KF, Klein BS, Vo Cong MT, et al. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010;46(2-3):139–48.

- 57. Syversveen T, Brabrand K, Midtvedt K, et al. Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification--a pilot study. Transpl. Int. 2011 Jan;24(1):100–5.
- 58. Jevnikar AM, Mannon RB. Late Kidney Allograft Loss: What We Know about It, and What We Can Do about It. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 März;3(Supplement 2):S56–S67.
- 59. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N. Engl. J. Med. 2002 Feb;346(8):580–90.
- 60. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. RöFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2003 Mai;175(5):623–30.
- 61. Daly CH. Biomechanical properties of dermis. J. Invest. Dermatol. 1982 Juli;79 Suppl 1:17s–20s.
- 62. Fung, Y. C.: Biomechanics : Mechnical Properties of Living Tissues. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 1993: 548.
- 63. Farrokh, H., Degenhardt, F. Real-time Sonoelastographie in der Mammadiagnostik. [Internet]. Zürich, Mammasymposium; 2006. Verfügbar unter: www.brustcentrum.ch/file/303/farrokh.pdf. Abgerufen: 20.3.12.
- 64. Beier, S. Standardisierte Dehnungsfeldanalyse am Brustphantom und Einführung des Gewebedopplerverfahrens zur Differenzierung mammasonographischer Herdbefunde [Internet]. Verfügbar unter: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_00000020335. Abgerufen: 2.3.2012.
- 65. Janssen J. (E)US-Elastografie: Heutiger Stand und Perspektiven. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008 Juni;46(6):572–9.
- 66. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. Am. J. Transplant. 2007 Feb;7(2):356–65.
- 67. Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. Am. J. Transplant. 2010 März;10(3):464–71.
- 68. Josephson MA. Monitoring and Managing Graft Health in the Kidney Transplant Recipient. CJASN. 2011 Jan;6(7):1774–80.
- 69. Wilkinson A. Protocol transplant biopsies: are they really needed? Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Jan;1(1):130–7.
- 70. de Fijter JW. Rejection and function and chronic allograft dysfunction. Kidney Int. Suppl. 2010 Dez;(119):S38–41.

- 71. Thaunat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel M-F. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? Transplantation. 2007 Sep;84(6):671–6.
- Szederkényi E, Iványi B, Morvay Z, et al. Treatment of Subclinical Injuries Detected by Protocol Biopsy Improves the Long-Term Kidney Allograft Function: A Single Center Prospective Randomized Clinical Trial. Transplantation Proceedings. 2011 Mai;43(4):1239–43.
- 73. Fischer T, Ebeling V, Giessing M, et al. Eine neue Methode zur standardisierten Diagnostik nach Nierentransplantation. Der Urologe A. 2006;45(1):38–45.
- Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussière J, Potaux L, Grenier N. Color Doppler Sonography in Early Renal Transplantation Follow-up: Resistive Index Measurements Versus Power Doppler Sonography. AJR. 1998 Jan;171(6):1611– 5.
- 75. Rajiah P, Lim Y, Taylor P. Renal transplant imaging and complications. Abdominal Imaging. 2006;31(6):735–46.
- Fleury N, Vallée J-P, Hadaya K, Bühler L, Martin P-Y, Iselin CE. Magnetic resonance imaging as the sole radiological assessment for living donor nephrectomy. Urol. Int. 2010;84(1):56–60.
- 77. Thomas A, Warm M, Hoopmann M, Diekmann F, Fischer T. Tissue Doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions. Acad Radiol. 2007 Mai;14(5):522–9.
- 78. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. J Ultrasound Med. 2012 Feb;31(2):281–7.
- 79. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. J. Urol. 2012 Juni;187(6):2039–43.
- 80. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. Eur J Radiol. 2012 Jan;81(1):e31–36.
- 81. Derieppe M, Delmas Y, Gennisson J-L, et al. Detection of intrarenal microstructural changes with supersonic shear wave elastography in rats. European Radiology. 2012;22(1):243–50.
- 82. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. Science. 1995 Sep;269(5232):1854–7.
- Bishop J, Poole G, Leitch M, Plewes DB. Magnetic resonance imaging of shear wave propagation in excised tissue. J Magn Reson Imaging. 1998 Dez;8(6):1257– 65.

- 84. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. J Magn Reson Imaging. 2012 Juni;35(6):1356–64.
- 85. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. Radiology. 2006 Aug;240(2):440–8.
- 86. Siegmann KC, Xydeas T, Sinkus R, Kraemer B, Vogel U, Claussen CD. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast-initial clinical results. Eur Radiol. 2010 Feb;20(2):318–25.
- 87. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. Clin Anat. 2010 Juli;23(5):497–511.
- Lee CU, Glockner JF, Glaser KJ, et al. MR Elastography in Renal Transplant Patients and Correlation with Renal Allograft Biopsy: A Feasibility Study. Academic Radiology [Epub ahead of print]. Verfügbar unter: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633212001432. Abgerufen: 16.5.2012.
- Warner L, Yin M, Glaser KJ, et al. Noninvasive In vivo assessment of renal tissue elasticity during graded renal ischemia using MR elastography. Invest Radiol. 2011 Aug;46(8):509–14.
- Schück O, Viklický O, Voska L, et al. Predicting of histopathological grade of chronic allograft nephropathy from renal function and proteinuria. Ann. Transplant. 2003;8(3):5–7.
- 91. Vazquez-Martul E, Mosquera JM, Rivera CF, Hernandez AA, Pertega S. Histological features with clinical impact in chronic allograft nephropathy: review of 66 cases. Transplant. Proc. 2004 Apr;36(3):770–1.
- 92. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ. Impact of the Banff '97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. Transplantation. 2000 März;69(6):1123–7.
- 93. Thomas A, Warm M, Hoopmann M, Diekmann F, Fischer T. Tissue Doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions. Acad Radiol. 2007 Mai;14(5):522–9.
- 94. Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. Acad Radiol. 2010 Mai;17(5):558–63.
- 95. Fischer T, Peisker U, Fiedor S, et al. Significant Differentiation of Focal Breast Lesions: Raw Data-Based Calculation of Strain Ratio. Ultraschall in der Medizin -European Journal of Ultrasound [Epub ahead of print]. 2011 Mai 25; Verfügbar unter: https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1273222. Abgerufen: 7.6.2012.

- 96. Chow L, Sommer FG, Huang J, Li KC. Power Doppler imaging and resistance index measurement in the evaluation of acute renal transplant rejection. J Clin Ultrasound. 2001 Dez;29(9):483–90.
- 97. Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T, Warrens AN. Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction-time to stop measuring the resistive index? Transpl. Int. 2003 Sep;16(9):648–52.
- 98. Elster EA, Hale DA, Mannon RB, et al. Surgical transplant physical examination: correlation of renal resistance index and biopsy-proven chronic allograft nephropathy. J. Am. Coll. Surg. 2005 Apr;200(4):552–6.
- 99. Akgul A, Ibis A, Sezer S, et al. Early assessment of renal resistance index and long-term renal function in renal transplant recipients. Ren Fail. 2009;31(1):18–24.
- Pape L, Mengel M, Offner G, Melter M, Ehrich JHH, Strehlau J. Renal arterial resistance index and computerized quantification of fibrosis as a combined predictive tool in chronic allograft nephropathy. Pediatr Transplant. 2004 Dez;8(6):565–70.
- de Vries APJ, van Son WJ, van der Heide JJH, et al. The predictive value of renal vascular resistance for late renal allograft loss. Am. J. Transplant. 2006 Feb;6(2):364–70.
- 102. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2005 Aug;68(2):878–85.
- Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW. Duplex Doppler US in patients with medical renal disease: resistive index vs serum creatinine level. Clin Radiol. 1992 Feb;45(2):85–7.
- Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. Am. J. Kidney Dis. 2005 Okt;46(4):603–9.
- 105. Krumme B. Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. Nephron Clin Pract. 2006;103(2):c24–28.
- 106. Salgado O, García R, Henríquez C, Rosales B, Sulbarán P. Severely elevated intrarenal arterial impedance and abnormal venous flow pattern in a normal functioning kidney graft. Transplant. Proc. 2003 Aug;35(5):1772–4.
- 107. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We Stand? AJR. 2003 Jan;180(4):885–92.
- 108. Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. Nephrol. Dial. Transplant. 2011 Okt;26(10):3256–62.

- 109. Tan SM, Teh HS, Mancer JFK, Poh WT. Improving B mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography—A clinical approach. The Breast. 2008 Juni;17(3):252–7.
- 110. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. Breast Cancer Res. Treat. 2012 Mai;133(1):23–35.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Fischer für die Überlassung des Dissertations-Themas sowie die Möglichkeit der intensiven Nutzung des Ultraschall-Labors zur Patientenuntersuchung. Die zahlreichen Besprechungen bei einer guten Tasse Kaffee waren immer äußerst konstruktiv und sehr hilfreich bei der Bearbeitung und haben mir eine zügige Fertigstellung der Arbeit ermöglicht.

Bei Herrn Dr. Slowinski möchte ich mich herzlich für die Möglichkeit bedanken, ihn bei statistischen Nachfragen kontaktieren zu können; seine Ausführungen haben die Ergebnisinterpretation fortdauernd vorangebracht.

Vor allem möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium sowie die Zeit zum Ausarbeiten dieser Arbeit ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Selbständigkeitserklärung

Ich - Johannes Kahn - erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Kompressions-Sonoelastographie zur Beurteilung der chronischen Transplantatschädigung bei nierentransplantierten Patienten" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

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

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abb. 1:	Anzahl der Nieren-Transplantationen in Deutschland.	7
Abb. 2:	Warteliste und Transplantationen 2001-2010.	10
Abb. 3:	Linearer Zusammenhang von Elastizität und Druck nach Hook.	21
Abb. 4:	Nicht linearer Zusammenhang biologischen Gewebes von	22
	Elastizität und Druck.	
Abb. 5:	Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines	24
	Gewebeareals ohne Kompression.	
Abb. 6:	Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines	24
	harten Gewebeareals unter Kompression.	
Abb. 7:	Schematische Darstellung der Ultraschalluntersuchung eines	25
	weichen Gewebeareals unter Kompression.	
Abb. 8:	Frequenzmusteränderung bei Kompression.	26
Abb. 9:	Schematische Darstellung des Kompressions-	29
	Dekompressionszyklus der Ultraschalluntersuchung.	
Abb. 10:	Real-time Elastogramm. ROI Messfeld im Nierenparenchym.	30
Abb. 11:	Real-time Elastogramm. ROI Messfeld im NBKS.	31
Abb. 12:	TSI Technik. ROI Messfeld im NBKS (1) bzw. im	32
	Nierenparenchym (2).	
Abb. 13:	TSI Technik. Farbige Überlagerung des B-Bildes mit Elastogramm.	33
Abb. 14:	Box-Whisker-Plot des Kreatinin i.S. hinsichtlich der einzelnen	38
	Biopsiegruppen.	
Abb. 15:	Box-Whisker-Plot der GFR hinsichtlich der einzelnen	39
	Biopsiegruppen.	
Abb. 16:	Real-time-Elastogramm. Berechnung der Strain-Ratio.	40
Abb. 17:	Box-Whisker-Plot der Real-time Strain-Ratio hinsichlich der	41
	Einzelnen Biopsiegruppen.	
Abb. 18:	Punktdiagramm Real-time Strain-Ratio vs. Kreatinin i. S.	42
Abb. 19:	Punktdiagramm Real-time Strain-Ratio vs. GFR.	42
Abb. 20:	Stufendiagramm Real-time Strain-Ratio (Median): Gruppe	43
	niedriges Fibroserisiko vs. höheres Fibroserisiko.	

		Seite
Abb. 21:	TSI Elastogramm. Berechnung der Strain-Ratio.	44
Abb. 22:	Box-Whisker-Plot der TSI Strain-Ratio hinsichlich der einzelnen	45
	Biopsiegruppen.	
Abb. 23:	Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. Kreatinin i.S.	46
Abb. 24:	Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. GFR.	46
Abb. 25:	Stufendiagramm TSI Strain-Ratio (Median): Gruppe	47
	niedriges Fibroserisiko vs. höheres Fibroserisiko.	
Abb. 26:	RI Messung.	48
Abb. 27:	Box-Whisker-Plot des Resistance Index (RI) hinsichtlich der	49
	einzelnen Biopsiegruppen.	
Abb. 28:	Punktdiagramm RI vs. Kreatinin i. S.	50
Abb. 29:	Punktdiagramm RI vs. GFR.	50
Abb. 30:	Stufendiagramm RI (Median): Gruppe niedriges Fibroserisiko	51
	vs. höheres Fibroserisiko.	
Abb. 31:	Punktdiagramm RI vs. Real-time Strain-Ratio.	52
Abb. 32:	Punktdiagramm RI vs. TSI Strain-Ratio.	52
Abb. 33:	Punktdiagramm TSI Strain-Ratio vs. Real-time Strain-Ratio.	53

Tabellen:

Tab. 1:	Indikationen für eine Nierentransplantation.	8
Tab. 2:	Banff Klassifikation der Nieren-Transplantatschädigung.	35
Tab. 3:	Übersicht des Patientenkollektivs der Studie.	37
Tab. 4:	Signifikanzniveaus der Mittelwertunterschiede Kreatinin i.S.	39
	und GFR nach Multivariat-Analyse.	
Tab. 5:	Übersicht der erhobenen Real-time Parameter in Abhängigkeit von	41
	der jeweiligen Biopsiegruppe.	
Tab. 6:	Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und Kreatinin i.S.	42
Tab. 7:	Korrelation zwischen Real-time Strain-Ratio und GFR.	42
Tab. 8:	Übersicht der erhobenen TSI Parameter in Abhängigkeit von der	45
	jeweiligen Biopsiegruppe.	
Tab. 9:	Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Kreatinin i.S.	46

			Seite
Tab. 1	0:	Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und GFR.	46
Tab. 1	1:	Übersicht der erhobenen RI Werte in Abhängigkeit von der	49
		jeweiligen Biopsiegruppe.	
Tab. 1	2:	Korrelation zwischen RI und Kreatinin i.S.	50
Tab. 1	3:	Korrelation zwischen RI und Kreatinin GFR.	50
Tab. 1	4:	Korrelation zwischen RI und Real-time Strain-Ratio.	52
Tab. 1	5:	Korrelation zwischen RI und TSI Strain-Ratio.	52
Tab. 1	6:	Korrelation zwischen TSI Strain-Ratio und Real-time Strain-Ratio.	53
Tab. 1	7:	Deskriptive Ergebnisse der Real-time Elastographie im Normalkollektiv.	57
Tab. 1	8:	Deskriptive Ergebnisse der TSI Elastographie im Normalkollektiv.	58
Tab. 1	9:	Deskriptive Ergebnisse des Resistence Index (RI) im Normalkollektiv.	59
Tab. 2	20:	Übersicht der Korrelationen weiterer Parameter.	60