

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Abteilung für Nephrologie
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann)

Elastizitäts-Quantifizierung mittels
Acoustic Radiation Force Impulse
Elastographie: Werte in nephrologischen
Normkollektiven und erste Erfahrungen
bei Nierenerkrankungen

Bettina Sylvia Klein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann
2. apl. Prof. Dr. Ch. Lersch

Die Dissertation wurde am 04.04.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern Hans und Evelyn Klein

1	Einleitung	5
1.1	Evolution der diagnostischen Ultraschallverfahren: vom A-Scan zur Ultraschall-Elastographie	5
1.2	Ausgewählte elastographische Verfahren und ihr Nutzen im Bereich der Abdomensonographie	7
1.2.1	Transiente Elastographie (FibroScan®)	7
1.2.2	Real-time Tissue Elastography	8
1.3	„Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI) als innovatives Verfahren	9
1.3.1	Technische Grundlagen	9
1.3.2	Bislang publizierte Ergebnisse	12
1.4	Bisheriger Stand des diagnostischen (Ultraschall)-Spektrums und mögliche Erweiterungen durch die Acoustic Radiation Force Impulse Technologie bei speziellen nephrologischen Fragestellungen	13
1.4.1	Allgemeines	13
1.4.2	Native Nieren	14
1.4.3	Transplantatnieren	15
1.4.3.1	Stabile Transplantatfunktion	15
1.4.3.2	Chronischer Transplantatschaden	15
1.4.3.3	Akute Abstoßung	17
1.5	Fragestellungen	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenkollektive und Datenakquisition	20
2.1.1	Allgemeines	20
2.1.2	Kollektiv A1: Pilotstudie zur Durchführbarkeit an Eigennieren	20
2.1.3	Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv	21
2.1.4	Kollektiv B: Transplantatnieren	21
2.2	Technische Merkmale	22
2.2.1	Ultraschallgerät	22
2.2.2	Doppler-Messungen und Bestimmung der RI-Werte	23
2.2.3	Praktisches Vorgehen bei den ARFI-Messungen	23
2.3	Untersuchungsprotokolle	24
2.3.1	Durchführbarkeit an Eigennieren	24
2.3.2	Eigennieren-Normkollektiv	25
2.3.3	Transplantatnieren	25
2.4	Pathologie	26
2.4.1	Biopsien an den Transplantatnieren	26
2.4.2	Histologie	26
2.5	Statistik	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Kollektiv A1: Durchführbarkeit an Eigennieren	29
3.2	Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv	30
3.3	Kollektiv B1: Patienten mit stabiler Transplantatfunktion	34
3.4	Kollektiv B2: Pilotkollektiv mit Transplantatnierenbiopsie	36
3.5	Kollektiv B3: Folgekollektiv mit Transplantatnierenbiopsie	39
3.6	Kollektiv B4: Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten	44
4	Diskussion	47
4.1	ARFI-Durchführbarkeit an Eigennieren und Normkollektive für Eigen- und Transplantatnieren: erste Erfahrungen mit der Anwendbarkeit der neuen Methode und Vergleich mit Ergebnissen bei der Untersuchung der Leber	47
4.2	ARFI an Transplantatnieren mit Biopsie: Korrelation mit dem histologischen Ergebnis	52

4.3	Perspektiven für ARFI bei der Evaluierung von Eigennieren und Transplantatnieren.....	55
	Zusammenfassung.....	56
5	Literaturverzeichnis.....	58
6	Abkürzungsverzeichnis.....	64
7	Danksagung.....	65

1 Einleitung

1.1 Evolution der diagnostischen Ultraschallverfahren: vom A-Scan zur Ultraschall-Elastographie

Mit der Entdeckung des *reziproken piezoelektrischen Effektes* durch die Gebrüder Pierre und Jaques Curie im Jahr 1880 in Paris war der erste Meilenstein für unsere heutige Ultraschall-Technologie gelegt (Frentzel-Beyme 2005). Durch weitere Forschungen wurde das Basiswissen für die gezielte Erzeugung von Ultraschallwellen geschaffen. Darauf aufbauend entwickelte der Physiker Alexander Behm Anfang des letzten Jahrhunderts das Echolot und S. Sokolov arbeitete an Materialprüfverfahren zur zerstörungsfreien Werkstoffprüfung mittels Ultraschall nach dem Durchschallungsverfahren. Bis zum Einzug der Ultraschall-Technologie in den medizinischen Bereich war es jedoch noch ein weiter Weg.

Dem österreichischen Neurologen K.T. Dussik ist die Entwicklung des *Hyperphonographen* und der erstmalige Einsatz von Ultraschall für die medizinische Diagnostik zuzuschreiben (Dussik 1942). Die von ihm verwendete Durchschallungsmethode konnte sich jedoch in der klinischen Praxis nicht durchsetzen. Mit der Entwicklung des ersten Impulsochoverfahrens setzten G. Ludwig und F. Struthers einen weiteren Meilenstein in der Geschichte des medizinischen Ultraschalls: bereits 1949 gelang es ihnen, mit der Methode des „eindimensionalen amplitudenmodulierten A-Scans“ Gallensteine mit einer Sensitivität in vivo von ca. 85 % zu diagnostizieren (Frentzel-Beyme 2005).

Im Laufe der Zeit wurden die Dimensionen des diagnostischen Ultraschalls zunehmend erweitert, wenn auch die Untersuchungsbedingungen zunächst noch abenteuerlich anmuten mögen: das um 1950 von D. Howry und R. Bliss entwickelte Compound-Verfahren war die Grundlage für die erstmalige Herstellung zweidimensionaler Ultraschall-Schnittbilder. Für die Untersuchungen musste der Patient in einem Wasserbad liegen, wobei der Ultraschall-Scanner im Wasser automatisch einen Halbkreis fuhr und der Schallkopf gleichzeitig in einem bestimmten Winkelgrad hin- und herbewegt wurde („compound“) (Frentzel-Beyme 2005). Weil man für das erste Modell des Wasserbad-Scanners als Behältnis eine Viehtränke verwendete, machte dieses Gerät als „cattle tank scanner“ Geschichte (Howry, Bliss 1952). Der 1957 von I. Donald und T. Brown entwickelte Kontakt-Compound-Scanner war ein weiterer bedeutender Schritt in Richtung moderner Ultraschall-Technologie: der Schallkopf konnte direkt auf die Haut des Patienten aufgesetzt und manuell gesteuert werden, die Verwendung

eines Wasserbades war nun obsolet (Donald, Macvicar et al. 1958); als erstes „Ultraschallgel“ wurde Olivenöl verwendet.

Die Compound-Scanner lieferten zunächst noch sogenannte bistabile Darstellungen, bei der nur Bilder in schwarz-weiß erzeugt werden konnten. Die heute geläufige sonographische Darstellung im B-Bild (B = brightness) wurde schließlich durch die Entwicklung der Grauabstufung, der sogenannten Grey-scale-Technik durch G. Kossoff und W. Garrett 1972 möglich (Kossoff 1974).

1965 wurde mit der Vorstellung des ersten Echtzeitgerätes (Vidoson, Siemens) die Ära der Realtime-Sonographie eingeleitet (Knöttner 2006). Es wurde weiter am Ausbau der diagnostischen Möglichkeiten gearbeitet. In der Folge erweiterten Doppler- und farbkodierte Duplexsonographie die Indikationsbereiche des diagnostischen Ultraschalls und verbesserten neben der Gefäßdiagnostik u.a. auch die Evaluation von Raumforderungen in der Abdomensonographie. Der erste pw („pulse-wave“)-Doppler wurde von der Firma ATL hergestellt und 1975 kommerziell verfügbar gemacht, wenige Jahre später folgte die Duplexsonographie (Woo 2006).

In der neueren Zeit revolutionierte insbesondere die Entwicklung der Kontrastmittelsonographie die Möglichkeiten der sonographischen Diagnostik und verbesserte u.a. die sonographische Abklärung von Leber Raumforderungen entscheidend (Strobel, Seitz et al. 2008). Neben der ständigen Weiterentwicklung von Kontrast und Auflösung im B-Bild wurden weitere diagnostische Dimensionen mit der Entwicklung des 3D-Ultraschalls durch O. von Ramm und S. Smith 1987 erschlossen (von Ramm, Smith 1987). Mittlerweile ermöglicht der 4D-Ultraschall die Verfolgung einer Bewegung innerhalb eines 3D-Bildes in Echtzeit.

Eine weitere Neuerung der letzten Jahre stellt die Miniaturisierung der Ultraschallgeräte dar. Mittlerweile sind Geräte im Taschenformat erhältlich, die zwar in der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zu High-End-Geräten deutliche Einbußen zeigen, aufgrund von Handlichkeit und Zeitersparnis jedoch einen denkbaren Nutzen beispielsweise in der präklinischen Notfallmedizin sehen lassen (Stock, Klein et al. 2008).

Das Spektrum an Weiterentwicklungsmöglichkeiten war jedoch längst noch nicht ausgeschöpft. Die Sono-Elastographie – die nichtinvasive qualitative bzw. quantitative Beurteilung von Gewebe-Elastizitäts-Eigenschaften mittels Ultraschall – hat den Rahmen für völlig neue Aspekte der sonographischen Diagnostik geöffnet. Im Folgenden sollen zwei ausgewählte elastographische Verfahren näher vorgestellt werden, um auf dieser Grundlage anschließend die Besonderheiten des „Acoustic

Radiation Force Imaging“ (ARFI-Bildgebung bzw. ARFI-Elastographie) im Vergleich zu älteren Methoden erläutern zu können.

1.2 Ausgewählte elastographische Verfahren und ihr Nutzen im Bereich der Abdomensonographie

1.2.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)

Das nach aktueller Studienlage wohl am besten untersuchte elastographische Verfahren stellt der FibroScan® (= Transiente Elastographie) der Firma Echosens (Paris, Frankreich) dar. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive Methode, die vor allem für die Evaluation der Leberfibrose durch Messung von Gewebe-Elastizitätseigenschaften konstruiert wurde (Sandrin, Fourquet et al. 2003). Abbildung 1 zeigt den Aufbau eines FibroScan®-Gerätes mit Sonde.



Abbildung 1: FibroScan®¹

Durch ein Vibrationsmodul erzeugte Vibrationen werden mittels einer Sonde auf die Hautoberfläche übertragen, wodurch es zur Erzeugung einer elastischen Scherwelle kommt, die sich in dem darunter gelegenen Lebergewebe ausbreitet.

Die Geschwindigkeit dieser Scherwelle wird mittels gepulsten Ultraschallwellen gemessen und steht in direktem Zusammenhang zur Gewebeelastizität (Castera, Forns et al. 2008). Hierbei handelt es sich um ein eindimensionales Verfahren, wobei das

¹ mit freundlicher Genehmigung der Firma Echosens

Gerät einen quantitativen Wert (Einheit kPa) liefert, der den Grad der Steifigkeit des untersuchten Gewebes wiedergibt. Eine Bilderzeugung ist jedoch nicht möglich, die Messung erfolgt quasi „blind“, indem das Gerät an einer bestimmten Stelle im Interkostalraum aufgesetzt wird. Der FibroScan® misst die Lebersteifigkeit in einer festgesetzten Eindringtiefe von wenigen Zentimetern unterhalb des Hautniveaus.

Bislang ist die Leberbiopsie der durch nichts zu ersetzende Goldstandard für die Sicherung des hepatischen Fibrosegrades. Die nach der Einführung elastographischer Verfahren durchgeführten Studien waren von der Hoffnung getragen, dem Patienten durch ein nicht-invasives Verfahren zur Abschätzung des Leberfibrosegrades die mit potenziellen Nebenwirkungen assoziierte Leberbiopsie im günstigsten Fall ersparen zu können. So wurde auch die Evaluation des potenziellen diagnostischen Nutzens der Transienten Elastographie (TE) nach ihrer Einführung Gegenstand zahlreicher Studien. In der Tat zeigte sich eine starke Korrelation zwischen mittels TE gemessenen Elastizitätswerten und dem Metavir Fibrosescore bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (Ziol, Handra-Luca et al. 2005). Insgesamt erwies sich die TE bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion als nützlich in der Erkennung von signifikanter Fibrose oder dem Ausschluss von fortgeschrittener Fibrose (Vizzutti, Arena et al. 2009). Eine schrittweise Unterscheidung der verschiedenen Fibrorestadien war jedoch nicht zufriedenstellend möglich. Ferner zeichnete sich die TE zwar durch eine geringe Intra- und Inter-Observer-Variabilität aus (Fraquelli, Rigamonti et al. 2007), dennoch gab es Umstände, unter denen die Reproduzierbarkeit der TE-Werte signifikant verringert war, dies war vor allem bei adipösen Patienten der Fall (Foucher, Castera et al. 2006; Castera, Foucher et al. 2010).

1.2.2 Real-time Tissue Elastography

Ein weiteres interessantes, elastographisches Verfahren stellt die Real-time-Elastographie (RTE) dar. Die erste kommerziell verfügbare Implementierung dieser Methode wurde von der Firma Hitachi vorgestellt (Hitachi Real-time Tissue Elastography). Das Verfahren unterscheidet sich in einigen wesentlichen Punkten von anderen elastographischen Prinzipien wie der TE. Zum einen ist die Methode in ein Ultraschallsystem integriert und wird mit konventionellen Ultraschallsonden durchgeführt (Friedrich-Rust, Ong et al. 2007). Zum anderen wird der mechanische Stimulus hier mittels manueller Kompression des Gewebes durch die Ultraschallsonde

erzeugt. Echosignale vor und während leichter Kompression werden verglichen und analysiert. Mittels komplexer Rechenmodelle werden Elastizitätswerte ermittelt (Frey 2003). Im Gegensatz zum FibroScan® werden diese nicht als numerische Werte angegeben, sondern dienen der Erstellung eines elastographischen Bildes, das Elastizitätswerte farbkodiert in Echtzeit wiedergibt. Primäre Zielsetzung dieses Verfahrens war es folglich nicht, quantitative Werte zur Beurteilung des Fibrosegrades zu ermitteln, sondern die Darstellung pathologischer Läsionen innerhalb von Organen gegenüber dem B-Bild zu verbessern.

Vielversprechende Ergebnisse dieses neuen Bildgebungsverfahrens zeigten sich in Studien u.a. bei Raumforderungen der Brust (Itoh, Ueno et al. 2006; Thomas, Fischer et al. 2006), der Schilddrüse (Lyshchik, Higashi et al. 2005; Rago, Santini et al. 2007) und der Prostata (Miyanaga, Akaza et al. 2006; Tsutsumi, Miyagawa et al. 2007). Bei der intraoperativen Darstellung von Lebertumoren mittels RTE konnte wichtige Information über ihre Beschaffenheit gewonnen werden (Kato, Sugimoto et al. 2008).

Schließlich gab es Bestrebungen, die im farbkodierten Elastographie-Bild enthaltenen quantitativen Informationen über die Steifigkeit von Gewebe entsprechend dem FibroScan® auch in einen numerischen Wert umzusetzen. Hierfür mussten komplexe Gleichungen entwickelt werden, welche auf der Grundlage der Farbpixel im RTE-Bild einen Elastizitätsscore berechnen ließen. Erste Untersuchungen zeigten eine gute Korrelation von in der RTE ermittelten Elastizitätswerten und dem histologischen Fibrosescore bei chronischer Hepatitis B und C (Friedrich-Rust, Ong et al. 2007).

1.3 „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI) als innovatives Verfahren

1.3.1 Technische Grundlagen

Die „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI)-Technologie ist ein neues elastographisches Verfahren, welches durch einige wesentliche Unterschiede und Neuerungen im Vergleich zu den oben beschriebenen Methoden charakterisiert ist und bisherige Möglichkeiten vereint und erweitert.

Dieses Verfahren ist in ein Ultraschallgerät integriert und kann mit konventionellen Ultraschallköpfen durchgeführt werden. Die Art der Erzeugung des mechanischen

Stimulus, der hierbei auf das untersuchte Gewebe einwirkt, stellt eine wesentliche Änderung im Vergleich zu bisherigen elastographischen Verfahren dar.

Auf Knopfdruck am Ultraschallgerät wird dabei über den Schallkopf zunächst ein akustischer Kurzimpuls („push pulse“) in das zu untersuchende Gewebe ausgesandt (Nightingale, Soo et al. 2002). Der akustische Impuls hat hierbei der „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI)-Technologie ihren Namen gegeben. Diese neue Methode wird als Ausgangspunkt sowohl zur Darstellung qualitativer als auch quantitativer Gewebe-Elastizitäts-Eigenschaften verwendet. Die qualitative Darstellung der relativen Gewebeelastizität (**ARFI-Imaging**) erfolgt anhand eines Grauwertbildes. Bei der quantitativen Bestimmung der mechanischen Steifigkeit von Gewebe (**ARFI-Quantification**) wird ein numerischer Wert erzeugt. Ausgehend von dem erzeugten akustischen Kurzimpuls ist das weitere methodische Vorgehen bei ARFI-Imaging und ARFI-Quantification unterschiedlich.

ARFI-Imaging nutzt die Tatsache, dass der akustische Kurzimpuls im Untersuchungsobjekt zu lokalisierten Gewebeverschiebungen im Mikrometerbereich führt. Der Grad dieser Gewebe-Verschiebung hängt dabei von der spezifischen Steifheit des untersuchten Gewebes ab. Beispielsweise erfährt Weichteilgewebe eine größere Verschiebung als sehr steifes Gewebe, das sich nur geringfügig oder sogar gar nicht verschiebt. In einem Messfeld („region-of-interest“) wird aus dem Vergleich des Ausgangsbildes vor dem akustischen Kurzimpuls mit dem Bild nach Gewebeverschiebung durch Kreuzkorrelationsberechnungen ein qualitatives Grauwertbild (= Elastogramm) der relativen Gewebesteifigkeit erzeugt.

Wie bei ARFI-Imaging erzeugen bei ARFI-Quantification akustische Kurzimpulse Mikrometer-große Gewebeverschiebungen. Diese Gewebeverschiebungen führen wiederum zur Ausbreitung von Transversalwellen („Scherwellen“), die von der Region der Erregung wegführen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Transversalwellen (shear wave velocity = SWV) wird in einem Messfeld („region-of-interest“) mittels Ultraschallwellen detektiert und in der Einheit Meter/Sekunde (m/s) angegeben. Je steifer das Gewebe, desto schneller die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle (Nightingale, McAleavey et al. 2003).

Die Scherwellengeschwindigkeit wird in einem zentralen Fenster von 5 mm axialer Länge und 4 mm Breite innerhalb der „region-of-interest“ (ROI) bestimmt. Die ROI kann manuell innerhalb des zu untersuchenden Gewebes und bis zu einer maximalen Eindringtiefe von 5,5 Zentimetern platziert werden (Friedrich-Rust, Wunder et al. 2009).

Wenn vom Gerät keine valide Messung bestimmt werden konnte, wird statt eines Messwertes das „X-X-X-X“ Symbol angezeigt. Dies bedeutet, dass das intern durch den Scherwellen-Berechnungsalgorithmus festgelegte Konfidenzlevel unterhalb 0,8 auf einer Skala zwischen 0 und 1 lag. Die individuellen Scherwellenberechnungen zwischen verschiedenen Ultraschall-Detektor-Wellen variieren zu sehr, um ein verlässliches Ergebnis zu liefern. Dies dient als Qualitätsfaktor, um invalide Messungen zu vermeiden (Lupsor, Badea et al. 2009).

Während die Erzeugung von Elastogrammen mittels ARFI-Imaging schon seit ein paar Jahren in der klinischen Anwendung evaluiert wird, ist ARFI-Quantification ein neuartiges Verfahren, zu dem es noch wenig Erfahrung gibt. Beide ARFI-Technologien sind nun erstmals in einem High-End-Gerät (*Siemens Acuson S2000™*) implementiert und kommerziell verfügbar: *Virtual Touch™ tissue imaging* und *Virtual Touch™ tissue quantification*.

Die Integration in ein konventionelles Ultraschallsystem bietet den Vorteil, dass die Platzierung des Mess-Areals unter B-Bild-sonographischer Sicht erfolgen kann und zeitgleich mit dem Routine-Ultraschall ohne Wechsel des Gerätes möglich ist, was den wesentlichen Unterschied zu Verfahren wie dem FibroScan® darstellt. Während bei den bisher erwähnten elastographischen Verfahren die Impulserzeugung zur Deformierung des Gewebes mittels Vibrator (FibroScan®) bzw. manueller Kompression durch eine Ultraschallsonde (RTE) erfolgt, wird bei der ARFI-Technologie ein Untersucher-unabhängiger Ultraschall-Kurzimpuls verwendet.

Die beiden ARFI-Methoden („Virtual Touch™ tissue imaging“ und „Virtual Touch™ tissue quantification“) sind CE-zertifiziert. Es sind relativ große Ultraschall-Intensitäten nötig, um Gewebe zu komprimieren (ca. 1000 W/cm²). Diese müssen jedoch nur für einen Bruchteil einer Millisekunde appliziert werden, sodass die Summe an akustischer Energie relativ gering ist und die Temperatur des Gewebes bei einer ARFI-Untersuchung um weniger als 0,7 °C ansteigt (Nightingale, Soo et al. 2004). Allgemein werden laut K. Nightingale Temperaturerhöhungen von weniger als 1 °C bei diagnostischen Ultraschalluntersuchungen als akzeptabel angesehen. Auch der mechanische Index liegt unterhalb des für diagnostische Bildgebung empfohlenen Limits von 1,9. Deshalb ist bei der Anwendung von ARFI davon auszugehen, dass das Risiko gegenüber einer konventionellen Ultraschalluntersuchung nicht erhöht ist. Bislang sind auch keinerlei Nebenwirkungen dieser neuen Methode bekannt.

1.3.2 Bislang publizierte Ergebnisse

Die Anwendung des Prinzips des ARFI-Imaging zur Erkennung mechanischer Eigenschaften von Gewebe wurde in verschiedenen klinischen Bereichen untersucht. Unter anderem wurde die Methode bei der Materialcharakterisierung atherosklerotischer Plaques (Dumont, Behler et al. 2006; Behler, Nichols et al. 2009), zur Untersuchung der Steifigkeit von Myokard (Hsu, Bouchard et al. 2007) und zur Überwachung der Ausdehnung thermischer Läsionen bei der Radiofrequenzablation der Leber im Tierversuch eingesetzt (Fahey, Hsu et al. 2006).

Außerdem zeigten sich weitere interessante Ergebnisse, die einen potenziellen Nutzen von ARFI-Imaging für Fragestellungen im Abdomen erkennen lassen: es konnten thermisch und chemisch induzierte Läsionen in Geweben ex vivo dargestellt werden, welche zuvor im konventionellen B-Bild nicht gesehen worden waren (Fahey, Nightingale et al. 2004).

Bei der Anwendung von ARFI-Imaging zur Darstellung abdomineller Organe zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen anatomischen Strukturen im B-Mode und den mittels ARFI-Technik erzeugten Ultraschall-Bildern (Fahey, Nightingale et al. 2005). Eine erste Studie lieferte Hinweise darauf, dass durch ARFI-Imaging im Vergleich zum B-Bild auch die Darstellung von Leber- und Nierentumoren verbessert werden kann (Fahey, Nelson et al. 2008).

Entsprechend anderen quantitativen elastographischen Verfahren wurde der Einsatz von ARFI zur Beurteilung der Gewebeelastizität zunächst vor allem bei hepatologischen Fragestellungen untersucht.

In einer ersten in-vivo-Studie an den Lebern gesunder Probanden korrelierten die ARFI-Messungen gut mit den Messwerten des aktuellen elastographischen „Goldstandards“ FibroScan® (Nightingale et al. 2006). Bei Untersuchungen an Patienten mit chronischer Hepatitis B und C zeigte sich eine gute Korrelation zwischen mittels ARFI erhobenen Scherwellengeschwindigkeiten und dem histologischen Fibrosescore (Takahashi, Ono et al. 2010; Fierbinteanu-Braticevici, Andronescu et al. 2009). Eine aktuelle Metaanalyse von neun publizierten Studien bestätigte eine gute diagnostische Genauigkeit von ARFI bei der nichtinvasiven Bestimmung des Leberfibrosegrades (Friedrich-Rust, Nierhoff et al. 2012).

Die in einer Studie ermittelte Interobserver-Übereinstimmung der ARFI-Messwerte für die Leber war sehr gut (Boursier, Isselin et al. 2010).

Beim Vergleich von ARFI und TE zur nichtinvasiven Einschätzung des Fibrosescores an Patienten mit chronischer viraler Hepatitis waren die beiden Methoden in ihrer diagnostischen Genauigkeit vergleichbar (Friedrich-Rust, Wunder et al. 2009). Bei der Vorhersage früher Fibrosestadien war die TE der ARFI-Messung in einer Studie jedoch überlegen (Lupsor, Badea et al. 2009).

Der Einsatz von ARFI bei der Evaluation der nichtalkoholischen Steatohepatitis wurde in ersten Studien untersucht und zeigte ebenfalls vielversprechende Ergebnisse (Osaki, Kubota et al. 2010; Yoneda, Suzuki et al. 2010).

Erste Erfahrungen zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit ARFI-Quantification wurden ebenfalls gesammelt. In einer Studie unterschieden sich fokale Leber Raumforderungen hinsichtlich ihrer ARFI-Elastizitätswerte, eine Differenzierung hinsichtlich ihrer Dignität war jedoch nicht möglich (Heide, Strobel et al. 2010), wohingegen in einer anderen Studie die Unterscheidung maligner Lebertumoren von Hämangiomen gelang (Cho, Lee et al. 2010).

In einer Pilotstudie bestimmten wir mittels ARFI-Quantification die Scherwellengeschwindigkeiten in Nierentumoren und erhielten durch ARFI-Imaging zusätzliche Informationen über die Begrenzung von Raumforderungen innerhalb der Niere (Clevert, Stock et al. 2009).

1.4 Bisheriger Stand des diagnostischen (Ultraschall)-Spektrums und mögliche Erweiterungen durch die Acoustic Radiation Force Impulse Technologie bei speziellen nephrologischen Fragestellungen

1.4.1 Allgemeines

Die eben vorgestellten Studien analysieren den potenziellen Nutzen der ARFI-Technologie vor allem bei Fragestellungen im Bereich der Hepatologie. Hinsichtlich des Einsatzes von ARFI-Quantification bei nephrologischen Fragestellungen lagen bislang keinerlei publizierte Erkenntnisse vor.

Ultraschall ist aus der Nephrologie nicht mehr wegzudenken, beispielsweise wenn es um den Ausschluss einer Hydronephrose bei Verdacht auf postrenales Nierenversagen geht. Bei einigen Fragestellungen wie z.B. der Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion am Nierentransplantat ist die Sonographie hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft jedoch an ihre Grenzen gestoßen. Die erstmalige

Verfügbarkeit einer Methode, die zeitgleich die Untersuchung mittels B-Bild und Dopplersonographie sowie zusätzlich die elastographische Quantifizierung der Gewebeeigenschaften ermöglicht, liefert den Ansatzpunkt für die potenzielle Erweiterung bisheriger diagnostischer Möglichkeiten.

Die vorliegende Arbeit wird sich hierbei auf den Einsatz von ARFI-Quantification an Eigennieren und Transplantatnieren fokussieren. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über den bisherigen Einsatz der Sonographie an Niere und Transplantatnieren bei speziellen nephrologisch relevanten Fragestellungen gegeben werden, um anschließend zu erläutern, welche Fragen mittels ARFI-Quantification in dieser Arbeit behandelt wurden.

1.4.2 Native Nieren

Die Einsatzgebiete der Sonographie für die Evaluierung der nativen Niere sind vielfältig. Hilfreiche Dienste erweist die sonographische Diagnostik bei der Beurteilung angeborener Nierenanomalien wie z.B. einer Nierenagenesie oder einer Hufeisenniere, der Detektion von Nieren- und Uretersteinen, der Abklärung fokaler Erkrankungen wie Nierenzysten und Nierentumoren sowie der Perfusionsbeurteilung beispielsweise bei Niereninfarkten. Die Stufendiagnostik mittels B-Bild, Farbduplex, pw-Doppler, Powerdoppler und Kontrastmittelultraschall ermöglicht in vielen Fällen eine Eingrenzung der differentialdiagnostischen Erwägungen (Stock 2009).

Diffuse Erkrankungen des Nierenparenchyms können mittels sonographischer Verfahren nicht zufriedenstellend genau voneinander unterschieden werden. Nierengröße, Echogenität des Nierenparenchyms und Widerstandindizes (RI-Werte) sind hilfreiche Hinweise zur Beurteilung einer Nierenschädigung, die zugrundeliegende Ursache einer diffusen Parenchymveränderung kann jedoch nicht verlässlich ermittelt werden (Radermacher 2003). Eine eindeutige Klärung der Ätiologie ist meist nur durch eine sonographisch gesteuerte Nierenbiopsie möglich.

Besonders der Resistance-Index (= resistive index = RI-Wert) erschien ursprünglich als ein vielversprechender Marker zur Evaluation der Ursachen einer Nierendysfunktion (Tublin, Bude et al. 2003). Anfängliche, aussichtsreiche Ergebnisse, die auf eine Unterscheidungsmöglichkeit glomerulärer und nicht-glomerulärer Nierenerkrankungen mittels RI-Werten hindeuteten (Platt, Ellis et al. 1990), konnten in späteren Studien nicht bestätigt werden (Mostbeck, Kain et al. 1991).

Bei der sonographischen Untersuchung der Eigennieren gibt es grundsätzlich verschiedene mögliche Untersuchungspositionen. Die Standardschnitte sind beim sich in Rückenlage befindenden Patienten die Flankenschnitte links und rechts (Stock 2009). In bestimmten Situationen ist jedoch die Untersuchung des Patienten in Seiten- oder Bauchlage nötig und zielführend. Durch die begrenzte Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes ist davon auszugehen, dass nicht jede Untersuchungsposition gleich geeignet für die Durchführung von ARFI-Messungen an nativen Nieren ist. Bevor weitergehende Studien hinsichtlich des Einsatzes von ARFI an Eigennieren bei speziellen nephrologischen Fragestellungen möglich sind, muss zuerst die praktische Anwendbarkeit untersucht werden. Aus diesem Grunde sollte in der vorliegenden Arbeit zunächst die Durchführbarkeit von ARFI-Messungen an Eigennieren analysiert werden sowie eine Bestimmung der am besten geeigneten Untersuchungsposition vorgenommen werden.

Der RI-Wert unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren: er ist altersabhängig und korreliert mit dem Ausmaß der Glomerulosklerose sowie der Arterio- und Arteriolosklerose (Krumme 2006). Mögliche, ARFI-Werte beeinflussende Größen sind bislang unbekannt. Deshalb ist es ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit, mögliche Einflussfaktoren auf ARFI-Messungen bei nierengesunden Probanden zu bestimmen.

1.4.3 Transplantatnieren

1.4.3.1 Stabile Transplantatfunktion

Auch bei Transplantatnieren gibt es Faktoren, die den RI-Wert beeinflussen: Alter des Empfängers und Anzahl der durchgemachten Abstoßungsreaktionen wurden als Einflussgrößen identifiziert (Krumme, Grotz et al. 1997; Restrepo-Schafer, Schwerk et al. 1999). Hinsichtlich der Einflussfaktoren auf ARFI-Messungen gibt es auch bei Nierentransplantaten bislang keine Erkenntnisse, weshalb dies in einem Unterkollektiv bei Nierentransplantaten mit stabiler Funktion untersucht werden soll.

1.4.3.2 Chronischer Transplantatschaden

Ultraschall spielt eine wichtige Rolle in der Evaluation von Nierentransplantaten. Besonderer Nutzen kommt der Sonographie hierbei im Rahmen der B-Bild-Diagnose

von Hydronephrose und Lymphocelen und der Untersuchung vaskulärer Komplikationen mittels Doppler-Ultraschall zu (Friedewald, Molmenti et al. 2005; Thalhammer, Aschwanden et al. 2007; Stock 2009).

Auf der Suche nach nichtinvasiven Methoden zur Differenzierung der Ursachen einer Transplantatdysfunktion wurde auch bald auf den Ultraschall und hierbei vor allem auf die Bestimmung der RI-Werte im Transplantat zurückgegriffen. Nur relativ wenige Studien untersuchten dabei die Rolle von Doppler-Indizes bei der chronischen Transplantatdysfunktion, der klinische Nutzen dieser Parameter zeigte sich in diesem Rahmen begrenzt (Deane 1992).

Der chronische Transplantatschaden ist der häufigste Grund für den Verlust des Nierentransplantates nach dem ersten Jahr nach Transplantation (Vella, Brennan et al. 2011). Die histopathologische Definition des chronischen Transplantatschadens war in den letzten Jahren im Wandel begriffen. In der Revision der BANFF-Klassifikation der Nierentransplantatpathologie im Jahre 2005 wurde der Begriff chronische Allograft-Nephropathie (CAN) abgeschafft und durch die Bezeichnung „interstitielle Fibrose (IF) und Tubulusatrophie (TA) ohne Anhalt für eine spezifische Ätiologie“ ersetzt (Solez, Colvin et al. 2007). Diese neue Definition beschreibt die gemeinsame Endstrecke der tubulären Atrophie und interstitiellen Fibrose als Folge zahlreicher immunologischer und nichtimmunologischer Faktoren, wobei in der neuen Klassifikation jetzt auch spezifische Ursachen einer chronischen Transplantatdysfunktion erfasst wurden.

Die chronische Transplantatdysfunktion manifestiert sich klinisch durch langsamen Kreatininanstieg, steigende Proteinurie und sich verschlechternde arterielle Hypertonie (Vella, Brennan et al. 2011). Hierbei handelt es sich jedoch um späte Symptome des chronischen Transplantatschadens. Der Verlass auf diese klinischen Zeichen führt deshalb meist zur späten Diagnose der chronischen Dysfunktion, was häufig im Verlust des Transplantates gipfelt. Eine frühe nichtinvasive Diagnose wäre also wünschenswert, um rechtzeitige therapeutische Maßnahmen (z.B. Reduktion der Calcineurin-Inhibitor-Dosis, Konversion zu mTOR-Inhibitoren) einleiten zu können, bevor es zur klinisch manifesten Verschlechterung der Transplantatfunktion kommt. Bislang war eine frühe subklinische Diagnose aber nur invasiv mittels Protokoll-Biopsien möglich (Mengel, Chapman et al. 2007). Biopsien bergen jedoch trotz der größten Sorgfalt in der Durchführung die Gefahr von Komplikationen, eine Risiko-Nutzen-Abwägung muss für jeden Patienten individuell vorgenommen werden (Whittier, Korbet et al. 2004).

Die neue ARFI-Technologie könnte die Grundlage für einen neuen Parameter in der nicht-invasiven Evaluation des chronischen Transplantatversagens bieten. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist deshalb die Untersuchung der Assoziation zwischen mittels ARFI-Quantifizierung ermittelten Steifigkeitswerten und dem histologischen Fibrosescore in Nierentransplantaten.

1.4.3.3 Akute Abstoßung

Die akute Abstoßung hat einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben des Nierentransplantates (Opelz, Dohler 2008). Manche Transplantate erreichen ihre volle Funktionsfähigkeit nach einer akuten Abstoßung auch mit maximaler, zielgerichteter Therapie nicht mehr. Akute Abstoßungsreaktionen befördern zudem auf lange Sicht das Entstehen einer chronischen Transplantatdysfunktion (Almond, Matas et al. 1993).

Zu den klinischen Zeichen der akuten Abstoßung zählen verminderte Urinproduktion und ein Anstieg des Blutdrucks, die meisten Abstoßungsepisoden verlaufen jedoch komplett asymptomatisch (Chon, Brennan 2011). Bei akutem Kreatininanstieg ist die Transplantatbiopsie zur definitiven Klärung der zugrundeliegenden Ursache häufig unumgänglich. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass ein Anstieg der Retentionswerte erst relativ spät im Verlauf einer akuten Abstoßungsreaktion auftritt und zu diesem Zeitpunkt normalerweise bereits ein bedeutender histologischer Schaden vorliegt (Chon, Brennan 2011). Auch hier besteht die Möglichkeit der Durchführung von Protokollbiopsien, um eventuell schon die subklinische Abstoßung zu diagnostizieren (Henderson, Nankivell et al. 2011). Wie oben bereits erwähnt muss in diesem Zusammenhang aufgrund möglicher Komplikationen eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Aufgrund der bedeutenden pathophysiologischen Rolle der akuten Abstoßung im Bereich der Nierentransplantation gab es auch hier schon früh Versuche, den Ultraschall als eine nicht-invasive Methode diagnostisch einzusetzen. Insbesondere der RI-Wert wurde in diesem Zusammenhang intensiv hinsichtlich seines möglichen Nutzens zur Unterscheidung der verschiedenen Ursachen einer Transplantatdysfunktion untersucht.

Erste Studien schienen optimistisch zu stimmen hinsichtlich der Möglichkeit, mittels RI-Werten die akute Abstoßung im Nierentransplantat von der akuten tubulären Nekrose und der Cyclosporintoxizität unterscheiden zu können (Rigsby, Taylor et al. 1986; Rifkin, Needleman et al. 1987). In zahlreichen weiteren Studien ließ sich dies jedoch

nicht bestätigen und der RI-Wert muss heute als ein unspezifischer Marker der Transplantatdysfunktion gesehen werden (Allen, Jorkasky et al. 1988; Genkins, Sanfilippo et al. 1989; Kelcz, Pozniak et al. 1990; Perrella, Duerinckx et al. 1990; Wollenberg, Waibel et al. 2000). Ein RI größer 0,8 konnte jedoch als Marker für eine schlechte Langzeitprognose des Nierentransplantates identifiziert werden (Radermacher, Mengel et al. 2003).

Bislang gibt es keinerlei Studien zu einer möglichen Rolle elastographischer Verfahren in der Diagnostik der akuten Abstoßung im Nierentransplantat. Die vorliegende Arbeit befasst sich deshalb in einem weiteren Punkt mit dem Verhalten von ARFI-Werten bei akuter Abstoßung im Vergleich zu anderen im Biopsat nachgewiesenen Pathologien. Hierbei soll analysiert werden, ob es bei gleichen histologisch nachgewiesenen Fibrosewerten Unterschiede hinsichtlich der ARFI-Werte bei akuter Abstoßung und anderen Ursachen der Transplantatdysfunktion gibt.

1.5 Fragestellungen

In Anlehnung an den oben aufgeführten Stand der wissenschaftlichen Forschung im Hinblick auf die Rolle des Ultraschalls bei der Evaluation der Niere und Transplantatnieren soll sich die Untersuchung des Nutzens der neuen ARFI-Technologie in diesem Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit auf folgende Gesichtspunkte konzentrieren:

- Durchführbarkeit von ARFI-Messungen an Eigennieren sowie Bestimmung der am besten geeigneten Untersuchungsposition in einer Pilotstudie
- ARFI-Messergebnisse sowie mögliche Einflussfaktoren auf ARFI-Messungen bei nierengesunden Probanden
- ARFI-Messergebnisse sowie mögliche Einflussfaktoren auf ARFI-Messungen bei stabiler Transplantatfunktion
- Assoziation zwischen mittels ARFI-Quantifizierung ermittelten Steifigkeitswerten und dem histologischen Fibrosegrad in Nierentransplantaten.
- Verhalten von ARFI-Werten bei verschiedenen Ursachen der akuten Transplantatdysfunktion
- Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten bei stabiler Transplantatfunktion und anschließender akuter Funktionsverschlechterung

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektive und Datenakquisition

2.1.1 Allgemeines

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2010 wurden für die vorliegende Arbeit im Ultraschalllabor der Abteilung für Nephrologie im TU-Klinikum rechts der Isar insgesamt 130 Ultraschalluntersuchungen an 122 Patienten und Probanden durchgeführt. Neun Patienten mussten aufgrund der Ergebnisse der sonographischen Untersuchung aus der Studie ausgeschlossen werden. Diese Patienten stammten allesamt aus dem Eigennieren-Normkollektiv, u.a. hatten technische Limitationen zum Ausschluss aus der Studie geführt (für Details siehe 3.2 Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv). Insgesamt erfüllten somit 113 Patienten die Einschlusskriterien für die entsprechenden Unterkollektive.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Von allen Patienten und Probanden wurde eine Einverständniserklärung eingeholt. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten wurden gemäß den Datenschutzbestimmungen behandelt.

Es erfolgte eine Unterteilung der rekrutierten Probanden und Patienten in ein Kollektiv mit Eigennieren (Kollektiv A) und ein Kollektiv mit Transplantatnieren (Kollektiv B). Die jeweiligen Kollektive wurden weiter wie folgt aufgegliedert:

- Kollektiv A1: Durchführbarkeit an Eigennieren
- Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv
- Kollektiv B1: Patienten mit stabiler Transplantatfunktion
- Kollektiv B2: Pilotkollektiv mit Transplantatnierenbiopsie
- Kollektiv B3: Folgekollektiv mit Transplantatnierenbiopsie
- Kollektiv B4: Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten

2.1.2 Kollektiv A1: Pilotstudie zur Durchführbarkeit an Eigennieren

Für die Durchführbarkeitsstudie wurden anamnestisch nierengesunde Probanden rekrutiert. Neben Alter und Geschlecht des Probanden wurden Größe und Gewicht zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfasst.

2.1.3 Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv

Die Rekrutierung von Probanden für das Eigennieren-Normkollektiv erfolgte in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar. Patienten, die wegen einer Erkrankung im Hals-Nasen-Ohrenbereich behandelt wurden oder sich zu einer Operation in der Hals-Nasen-Ohrenklinik vorstellten, bei der es sich nicht um eine Tumorerkrankung handelte, kamen prinzipiell für das Normkollektiv in Betracht. Des Weiteren mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- normale Nierenwerte (normale GFR-Werte nach der MDRD-Formel)
- unauffälliger Urinstix, keine Nierenerkrankung in der Anamnese
- B-Bild-morphologisch keine Anzeichen für eine Nierenerkrankung (normale Nierengröße, keine Konkremente, keine Hydronephrose, kein echovermehrtes Nierenparenchym, keine Raumforderungen)
- keine Tumoranamnese jeglicher Art
- anamnestisch kein Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus

Diese Daten werden routinemäßig im Rahmen der präoperativen Vorbereitung in der HNO-Klinik erhoben. Zusätzlich erfolgte die Registrierung von Alter, Geschlecht sowie Körpergröße und Gewicht zur Ermittlung des BMI.

Neben den HNO-Patienten (n = 34) stellten sich Mitarbeiter (n = 5) der nephrologischen Abteilung am Klinikum rechts der Isar als Probanden für das Normkollektiv zur Verfügung. Hierbei erfolgte die Anwendung der gleichen Einschlusskriterien.

2.1.4 Kollektiv B: Transplantatnieren

Für das Kollektiv der Transplantatnieren wurden zum einen Patienten erfasst, die sich zur routinemäßigen sonografischen Verlaufskontrolle bei stabiler Transplantatfunktion in der Abteilung für nephrologischen Ultraschall vorstellten (Kollektiv B1). Einschlusskriterium war hierbei eine über mindestens drei Monate bestehende, anhand Kreatinin, GFR und Ausscheidungsfunktion bemessene, stabile Transplantatfunktion. Im Verlaufskollektiv lagen die Zeitintervalle nach Transplantation für die erste Ultraschalluntersuchung und den Einschluss in das Studienkollektiv zwischen 0,8 und 4,3 Monaten.

Folgende Patientenparameter wurden erfasst: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI, zugrundeliegende nephrologische Grunderkrankung, Zahl der

noch vorhandenen Eigennieren, verstrichene Zeit nach Transplantation, Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation, Alter des Transplantates (berechnet aus Alter des Spender plus verstrichene Zeit nach Transplantation), Leichen- oder Lebendspende, kalte und warme Ischämiezeit, Anzahl der bis zum Untersuchungszeitpunkt stattgefundenen Abstoßungsreaktionen, Kreatinin, Harnstoff und GFR.

Zum anderen wurden für das Kollektiv der Transplantatnieren Patienten erfasst, die aufgrund einer akuten oder chronischen Verschlechterung der Transplantatfunktion zur Ursachenabklärung mittels Transplantatnierenbiopsie in der Abteilung für Nephrologie im Klinikum rechts der Isar aufgenommen wurden. Das zum Einschluss in das Kollektiv zulässige Zeitfenster zwischen Ultraschalluntersuchung und Transplantatnierenbiopsie wurde auf maximal drei Tage festgelegt.

Es wurden die gleichen Patienten- und Transplantatparameter erhoben wie bei den Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. Darüber hinaus wurde festgehalten, wie viele Tage zwischen sonografischer Untersuchung und Transplantatnierenbiopsie lagen.

Zwischen März und Juni 2009 wurde eine Pilotstudie zum Kollektiv von Patienten mit Transplantatnierenbiopsie und ARFI-Messung durchgeführt, wonach eine Unterauswertung mit 18 Patienten und die Erstellung einer ersten Publikation erfolgte (Kollektiv B2). Diese Patientengruppe und die darüber hinaus bis Februar 2010 rekrutierten Patienten bildeten das Folgekollektiv, mit dem eine zweite Auswertung erfolgte (Kollektiv B3). Patienten, die sich im Rahmen unserer Studie zunächst mit stabiler Transplantatfunktion vorgestellt hatten und zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund einer Funktionsverschlechterung des Transplantates biopsiert wurden und bei welchen zu beiden Zeitpunkten ARFI-Messungen erfolgt waren, bildeten das Kollektiv B4.

2.2 Technische Merkmale

2.2.1 Ultraschallgerät

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen für die vorliegende Arbeit wurden mit dem High-End-Ultraschallgerät Siemens Acuson S2000™ (Siemens, Erlangen) unter Verwendung eines Multifrequenz-Konvexschallkopfes (4-1 MHz) durchgeführt. Bei der für die

Messungen mittels ARFI-Technologie verwendeten Software handelte es sich um „Virtual Touch™ tissue quantification“ (Siemens, Erlangen).

2.2.2 Doppler-Messungen und Bestimmung der RI-Werte

Für die Evaluation der Perfusion von Eigennieren und Transplantatnieren wurden Farbdoppler und Powerdoppler verwendet. Es erfolgte die Anpassung von Verstärkung und Pulsrepetitionsfrequenz für jeden Patienten. Die Bestimmung der RI-Werte wurde mittels Pw-Doppler unter Winkelkorrektur vorgenommen, wobei die Messungen in den Arteriae arcuatae im Nierenkortex erfolgten (Abbildung 2a). Es wurden je drei Arterien pro Niere bzw. Transplantatniere gemessen und der RI-Wert systemintern nach folgender Formel berechnet:

$$RI = \frac{\text{maximale systolische Flussgeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Flussgeschwindigkeit}}{\text{maximale systolische Flussgeschwindigkeit}}$$

Aus den drei gemessenen Werten wurde der RI-Mittelwert für jede Niere bzw. Transplantatniere gebildet.

2.2.3 Praktisches Vorgehen bei den ARFI-Messungen

An jeder Niere bzw. Transplantatniere wurden 15 ARFI-Messwerte ermittelt, wobei je 5 Messungen am Oberpol, im Mittelgeschoss und am Unterpol erfolgten. Für die Messungen an den Eigennieren ergaben sich somit 30 ARFI-Werte pro Patient. Das Messareal („region of interest“ = ROI) mit einer Größe von 1 cm wurde knapp unterhalb der Nierenkapsel im Bereich des Nierenkortex platziert (Abbildung 2b). Das Messergebnis wurde als Scherwellengeschwindigkeit in cm/s angegeben. Darüber hinaus wurde bei jeder Messung ermittelt, in welcher Tiefe gemessen in cm unterhalb der Hautoberfläche das Messareal platziert worden war. Die Untersucher wurden dazu angehalten, möglichst wenig Druck mit der Ultraschallsonde auf das zu untersuchende Gewebe auszuüben, um möglichen hierdurch hervorgerufenen Störeinflüssen vorzubeugen. Im Fall von ungültigen Messergebnissen (systemintern durch einen Scherwellen-Berechnungsalgorithmus ermittelt und auf dem Monitor als „x-x-x-x“

Symbol angezeigt) erfolgte eine wiederholte Messung. Bei der Untersuchung der Transplantatnieren befand sich der Patient in Rückenlage, bei den Eigennieren war die Untersuchungsposition des Probanden abhängig vom jeweiligen, im Folgenden dargestellten Untersuchungsprotokoll.

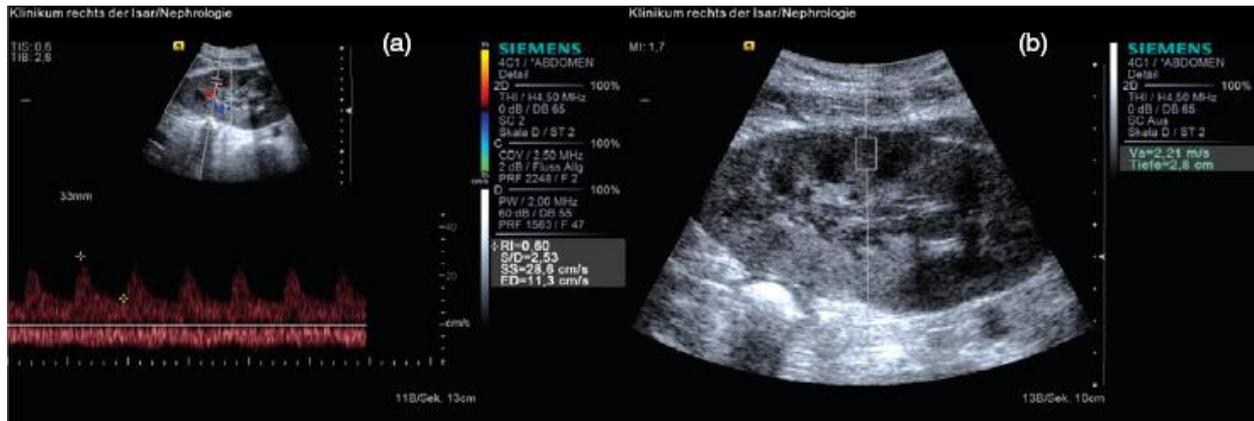


Abbildung 2: a) Beispiel zur Bestimmung von RI-Werten und b) Messung von ARFI-Werten im Transplantat

2.3 Untersuchungsprotokolle

2.3.1 Durchführbarkeit an Eigennieren

Für das Kollektiv zur Beurteilung der Durchführbarkeit des neuen elastografischen Verfahrens wurden die ARFI-Messungen zunächst in Rückenlage des Probanden durchgeführt. Für die Elastizitätsmessung wurden unter der oben bereits beschriebenen Vorgehensweise je 15 Messwerte an beiden Nieren bestimmt. Die Anzahl an Fehlmessungen wurde ebenfalls erfasst. Anschließend erfolgte unter der gleichen Vorgehensweise die Untersuchung der Nieren in Seiten- und Bauchlage. Für jede Untersuchungsposition wurden somit 30 Messwerte bestimmt. Als beste Position des Patienten wurde diejenige definiert, bei der die geringste Streuung der Messwerte auftrat und somit die beste Reproduzierbarkeit der Daten gegeben war.

2.3.2 Eigennieren-Normkollektiv

Die Untersuchung der Probanden für das Eigennieren-Normkollektiv erfolgte mit B-Bild, farbkodierter Duplexsonografie und schließlich mit dem Modus „Virtual Touch™ tissue quantification“ zur Elastizitätsquantifizierung. Im B-Bild wurden die Nieren zunächst auf morphologische Auffälligkeiten wie Raumforderungen, Aufhellung des Nierenparenchyms, Konkremente und Hydronephrose untersucht. Es folgte eine Ausmessung der Nierengröße in Länge und Breite. Anschließend wurden mittels farbkodierter Duplexsonografie die RI-Werte bestimmt, woraufhin die Messung von 15 ARFI-Werten pro Niere mittels „Virtual Touch™ tissue quantification“ vorgenommen wurde. Die Anzahl an Fehlmessungen wurde ebenfalls erfasst. Der gleiche Untersuchungsgang wurde für die zweite Niere wiederholt. Für die gesamte Ultraschalluntersuchung befand sich der Patient aufgrund bestbewährter Praktikabilität in Rückenlage.

2.3.3 Transplantatnieren

Für das Kollektiv der Transplantatnieren wurden im Untersuchungsgang die Ultraschallmodalitäten B-Bild, Hochfrequenzsonde, farbkodierte Duplexsonografie und schließlich „Virtual Touch™ tissue quantification“ angewendet. Mittels B-Bild wurden zunächst die Größe der Transplantatniere bestimmt und eventuelle morphologische Auffälligkeiten beurteilt. Anschließend wurde die Perfusion des Transplantates mittels Doppler-Ultraschall untersucht und es erfolgte die Ermittlung der RI-Werte. Die Messung der ARFI-Werte erfolgte wie oben angegeben mit 15 Messwerten pro Transplantatniere. Abschließend wurde die Morphologie des Transplantates nochmals mittels hochauflösendem Linearschallkopf beurteilt. Bei Patienten mit Verschlechterung der Transplantatfunktion und entsprechender Indikationsstellung erfolgte anschließend die Ultraschall-gesteuerte Transplantatnierenbiopsie.

2.4 Pathologie

2.4.1 Biopsien an den Transplantatnieren

Die Biopsien an den Transplantatnieren wurden ultraschallgesteuert vom Unterpol des Transplantates unter Verwendung einer 16G-Magnumnadel mit einer Hochgeschwindigkeits-Schusspistole durchgeführt. Bei allen im Rahmen dieser Studie eingeschlossenen Patienten verlief die Transplantatbiopsie komplikationslos.

2.4.2 Histologie

Die Transplantatbiopsate wurden im nephropathologischen Referenzinstitut des Instituts für Pathologie der Universität Erlangen untersucht. Die beteiligten Nephrologen waren über das Ergebnis der Ultraschalluntersuchungen und ARFI-Messungen nicht informiert.

Im Biopsat wurde zum einen der Grad der interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie (IFTA) bestimmt und in Prozentzahlen ausgedrückt. Zum anderen erfolgte eine Einordnung der histopathologischen Befunde anhand der BANFF-Klassifikation des chronischen Transplantatschadens in die Fibrosegrade 1, 2 und 3 (BANFF-Kategorie 5; Tabelle 1). In der BANFF-Klassifikation ist Fibrosegrad 0 nicht vorgesehen, wurde jedoch von unserem nephropathologischen Referenzinstitut für alle Biopsate mit IFTA <5% verwendet. Die entsprechenden Fibrosegrade 0, 1, 2 und 3 werden im Folgenden zur besseren Unterscheidung vom prozentualen Fibrosegrad (IFTA) auch als Fibrose-Scores bezeichnet (Tabelle 2). Weitere Pathologien wie die akute T-Zell-vermittelte Abstoßung wurden entsprechend den übrigen BANFF-Kategorien klassifiziert.

Tabelle 1: BANFF-Klassifikation 2007 (inhaltlich übernommen aus: Amann 2010).

BANFF-Kategorien
1. Normal
<p>2. Antibody-mediated rejection (may coincide with categories 3,4,5,6) due to documentation of circulating anti-donor antibody, and C4d or allograft pathology</p> <ul style="list-style-type: none"> – C4d deposition without morphological evidence of active rejection – Acute antibody-mediated rejection (C4d+, circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of acute tissue injury) <p>Type (grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> I. ATN-like – C4d+, minimal inflammation II. Capillary-margination and/or thromboses, C4d+ III. Arterial – v3, C4d+ <p>-Chronic active antibody-mediated rejection</p>
3. Borderline changes: suspicious for acute T-cell-mediated rejection
<p>4. T-cell mediated rejection (may coincide with categories 2,5,6)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Acute T-cell mediated rejection <p>Type IA and type IB</p> <p>Type IIA (v1) and type IIB (v2)</p> <p>Type III (v3)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chronic active T-cell mediated rejection
<p>5. Interstitial fibrosis (IF) and tubular atrophy (TA), no evidence of any specific etiology</p> <p>Grade I: mild IF and TA (<25% of cortical area)</p> <p>Grade II: moderate IF and TA (26–50% of cortical area)</p> <p>Grade III: severe IF and TA (>50% of cortical area)</p>
6. Other: changes not considered to be due to rejection- acute and/or chronic (may coincide with categories 2-5)

Tabelle 2: histopathologische Einteilung des chronischen Transplantatschadens

Fibrose-Score	Histopathologischer Befund (IFTA)	Nierenkortex-fläche (%)
Score 0	keine wesentliche interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie	<5
Score 1	milde interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie	5-25
Score 2	mäßige interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie	26-50
Score 3	schwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie	>50

2.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst in Excel-Tabellen (Microsoft Office 2000 Premium) gespeichert. Anschließend erfolgte eine Übertragung in und Auswertung mittels PASW Statistics 17.0 (Version 17.0.2) für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

Die deskriptiven Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, falls dies geeigneter erschien.

Für das Kollektiv zur Untersuchung der Durchführbarkeit von ARFI-Messungen an Eigennieren (Kollektiv A1) wurden die Variationskoeffizienten der Messwerte in den verschiedenen Untersuchungspositionen (Rücken-/Seiten-/Bauchlage) berechnet. Die Berechnung der durchschnittlichen Anzahl von Fehlmessungen für die verschiedenen Positionen erfolgte prozentual.

Für das Eigennieren-Normkollektiv (Kollektiv A2) wurde die Korrelation zwischen den ARFI-Messergebnissen und potenziellen Einflussfaktoren unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten (ρ) analysiert. Im Anschluss wurde das relative Gewicht der Einflussfaktoren mittels linearer Regression untersucht.

Die Korrelationsanalysen zwischen potenziellen Einflussgrößen und den ARFI-Mittelwerten im Kollektiv B1 mit Patienten mit stabiler Transplantatfunktion wurden ebenfalls unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

Im Pilotkollektiv mit Transplantatnierenbiopsie (Kollektiv B2) wurde zur Analyse des bivariaten Zusammenhangs zwischen Transplantatfibrose, numerischen Elastizitätswerten (ARFI-Messwerte) und Doppler-basierten RI-Werten der Spearman Korrelationskoeffizient (ρ) berechnet.

Im Folgekollektiv B3 mit Transplantatnierenbiopsie fand der Mann-Whitney-U-Test zur Analyse der Subgruppen mit Fibrosegrad 0 bis 3 hinsichtlich des Unterschiedes der ARFI-Werte in den Gruppen mit akuter Abstoßung (A) und anderen Pathologien (B) Anwendung. Der bivariate Zusammenhang zwischen ARFI-Mittelwerten, Fibrosegrad, BANFF-Score und RI-Werten wurde unter Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ermittelt. Für den Vergleich der ARFI-Mediane bei Transplantaten ohne und mit Fibrose wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Für das Kollektiv B4 mit Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten wurden die relativen Veränderungen von ARFI-Werten, RI-Werten und Nierengröße auf prozentualer Basis berechnet.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und als Signifikanzniveau wurde p kleiner oder gleich 0.05 festgelegt. Die angegebenen p -Werte wurden nicht für multiples Testen korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektiv A1: Durchführbarkeit an Eigennieren

Für das Kollektiv zur Untersuchung der Durchführbarkeit von ARFI-Messungen an Eigennieren wurden insgesamt 10 Probanden untersucht, bei denen die Anwendbarkeit des elastographischen Verfahrens in Rücken- /Seiten- und Bauchlage analysiert wurde. Die Probanden waren im Mittel 26,3 Jahre alt ($\pm 6,7$ Jahre), der BMI des Studienkollektivs lag bei durchschnittlich 22,7 ($\pm 2,3$).

Probleme aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes ergaben sich für die Untersuchung des Nierenoberpols. Bei 12 von 20 Nieren (60%) konnten am Oberpol aufgrund der schlechten Untersuchungsbedingungen in mindestens einer Untersuchungsposition keine ARFI-Messungen durchgeführt werden. Dies war für die Rückenlage bei 7 Nieren, für die Seitenlage bei 9 Nieren und für die Bauchlage lediglich bei einer Niere der Fall. Für das Mittelgeschoss waren die Messungen problemlos möglich, der Nierenunterpol war nur in einem Fall in der Rückenlage keiner Untersuchung zugänglich.

Sofern die Ermittlung von 30 Messwerten trotz der Limitationen bei der Beurteilung des Nierenoberpols möglich war (nur bei 5 Patienten in der Rückenlage und 3 Patienten in der Seitenlage), musste in der Rückenlage des Probanden hierfür durchschnittlich 50 mal, in der Seitenlage 45 mal und in der Bauchlage jeweils 51 mal gemessen werden. Dies entspricht einer Quote von jeweils 40%, 33% und 41% Fehlmessungen.

Der Variationskoeffizient mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen betrug für Rückenlage 0,37 (0,24-0,77), für Seitenlage 0,36 (0,24-0,76) und für Bauchlage 0,33 (0,22-0,66). Jeder Wert der Variationskoeffizienten ist im Konfidenzintervall des anderen enthalten. Somit ergibt sich statistisch kein signifikanter Unterschied der Standardabweichungen in den unterschiedlichen Untersuchungspositionen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der ARFI-Messungen in den unterschiedlichen Untersuchungspositionen.

ARFI-Messergebnisse			
Untersuchungsposition	Mittelwert [m/s]	Standardabweichung [m/s]	Variationskoeffizient
Rückenlage: rechte Niere	2,61	0,95	
linke Niere	2,54	0,96	
gesamt	2,57	0,95	0,37 (0,24-0,77)
Seitenlage: rechte Niere	2,62	0,82	
linke Niere	2,43	1,00	
gesamt	2,53	0,92	0,36 (0,24-0,76)
Bauchlage: rechte Niere	2,97	0,88	
linke Niere	3,03	1,07	
gesamt	3,00	0,98	0,33 (0,22-0,66)

3.2 Kollektiv A2: Eigennieren-Normkollektiv

Für das Eigennieren-Normkollektiv wurden insgesamt 39 Probanden (34 HNO-Patienten und 5 Mitarbeiter der Klinik) rekrutiert. Neun Probanden mussten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden, da sich durch die sonographische Untersuchung Ausschlusskriterien ergaben oder ARFI-Messungen aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des Messfeldes nicht möglich waren. Bei sechs dieser Probanden war aufgrund des BMI bzw. anatomisch bedingter Überschreitung der maximalen Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes die ARFI-Messung bei keiner der beiden Nieren möglich. Bei einem Probanden war aus demselben Grunde lediglich die Messung einer Niere möglich, was ebenfalls einen Ausschluss aus dem Kollektiv zur Folge hatte. Ein weiterer Proband wurde aufgrund einer einseitig bestehenden Schrumpfniere von der Auswertung ausgeschlossen. Im Rahmen der Studie wurde bei einem Probanden sonographisch erstmals eine Raumforderung der Niere festgestellt, wobei nach der operativen Entfernung die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms gestellt wurde. Dieser Proband wurde ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit 30 Probanden in die Auswertung aufgenommen werden.

Der durchschnittliche BMI der sieben Probanden, welche aufgrund anatomischer Gegebenheiten ausgeschlossen worden waren, lag bei 35,5 ($\pm 6,1$). Demgegenüber hatten die 30 Probanden, welche in die Auswertung aufgenommen wurden, einen durchschnittlichen BMI von 24,8 ($\pm 3,7$).

Weitere Charakteristika des Studienkollektivs inklusive mittlere RI-Werte für beide Nieren sowie die Anzahl an Fehlmessungen bei der Bestimmung von 15 ARFI-Werten pro Niere bzw. 30 Werten für beide Nieren finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Charakteristika der 30 nierengesunden Probanden.

Patientencharakteristika	Ergebnisse
männlich/weiblich	11/19
Alter (Jahre)	35,4 (28,6-54,2)
BMI	24,8 ($\pm 3,7$)
Nierengröße (cm)	10,8 ($\pm 0,9$)
RI	0,58 ($\pm 0,04$)
Fehlmessungen rechte Niere	11 (± 6)
Fehlmessungen linke Niere	12 (± 7)
Fehlmessungen gesamt	23 (± 11)

Das Geschlechterverhältnis ist in Absolutzahlen angegeben, das Alter der Probanden als Median und Interquartilsabstand. Alle übrigen Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben.

In der darauffolgenden Korrelationsanalyse unter Anwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten (ρ) ergab sich zwischen dem Alter der Probanden und den ARFI-Mittelwerten (berechnet aus 30 Einzelmessungen für beide Nieren pro Proband) eine signifikante negative moderate Korrelation ($\rho = -0,621$; $p = 0,000$; Abbildung 3). Ebenfalls signifikant war die negative moderate Korrelation zwischen dem BMI der Probanden und den ARFI-Mittelwerten ($\rho = -0,417$; $p = 0,022$; Abbildung 4). Alter und BMI waren signifikant positiv korreliert ($\rho = 0,372$; $p = 0,043$; Abbildung 5). Zwischen dem BMI der Probanden und der Anzahl an Fehlmessungen (bestimmt als Anzahl der von der Elastographie-Software als nicht verwertbar deklarierten Messungen bis 30 valide Messwerte erreicht wurden) zeigte sich keine signifikante Korrelation ($\rho = 0,355$; $p = 0,054$). Ebenso war die Korrelation zwischen dem BMI der Probanden und der Standardabweichung der ARFI-Messergebnisse nicht signifikant ($\rho = 0,237$; $p = 0,208$).

In der anschließenden linearen Regressionsanalyse war der Effekt des Probandenalters auf die ARFI-Mittelwerte nach Adjustierung für die Einflussfaktoren BMI sowie Interaktion zwischen Alter und BMI nicht signifikant (Regressionskoeffizient = 0,033; $p = 0,274$). Dieses Ergebnis ist auf die Korrelation zwischen Alter und BMI zurückzuführen. Alter und BMI erbringen jeweils keinen relevanten zusätzlichen Erklärungsgehalt für den ARFI-Mittelwert im Vergleich zum jeweils anderen Parametern alleine. Sie sind somit keine unabhängigen Prädiktoren für die ARFI-Mittelwerte.

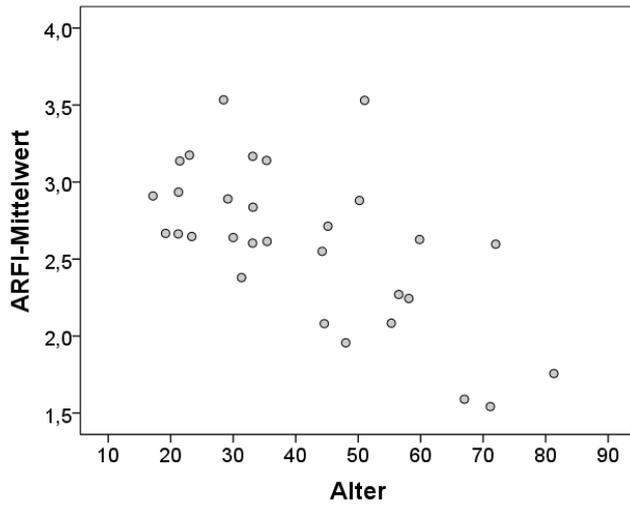


Abbildung 3: Streudiagramm für Probanden-Alter versus ARFI-Mittelwerte bei n = 30 Probanden. Beide Parameter waren signifikant negativ korreliert ($\rho = -0,621$; $p = 0,000$).

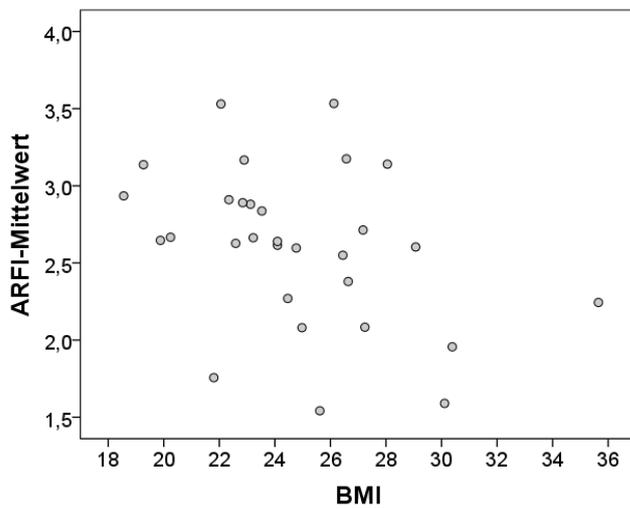


Abbildung 4: BMI versus ARFI- Mittelwerte. Die negative Korrelation der Parameter ist zu erkennen ($\rho = -0,417$; $p = 0,022$).

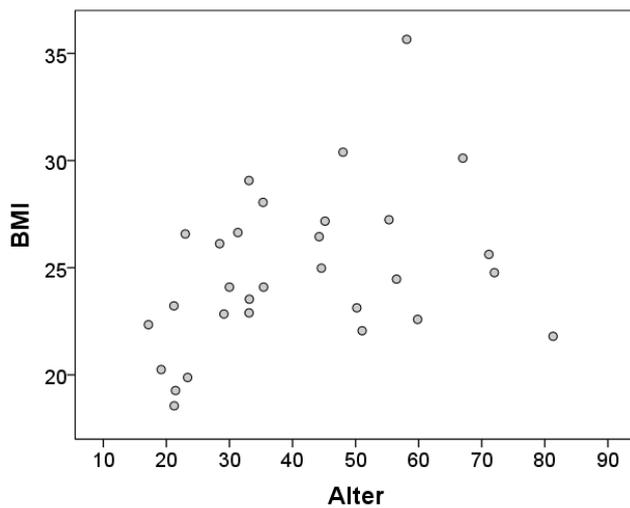


Abbildung 5: Alter versus BMI. Beide Parameter sind signifikant positiv korreliert ($\rho = 0,372$; $p = 0,043$).

Das Studienkollektiv wurde anschließend in drei Gruppen (0, 1, 2) eingeteilt, um die Verteilung der ARFI-Messergebnisse in unterschiedlichen Alterskategorien zu betrachten. Gruppe 0 bestand aus Probanden im Alter ≤ 30 Jahre, Gruppe 1 aus Probanden >30 und <50 Jahre und Gruppe 2 umfasste Probanden im Alter von 50 Jahren und mehr (n in jeder Gruppe jeweils = 10). Die durchschnittlichen ARFI-Messergebnisse in den unterschiedlichen Alterskategorien finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5.: durchschnittliche ARFI-Messergebnisse für die unterschiedlichen Alterskategorien und das Gesamtkollektiv.

ARFI-Messergebnisse			
Alterskategorie	Mittelwert [m/s]	Standardabweichung [m/s]	Range
≤ 30 Jahre (n = 10)	2,92	0,87	2,64-3,53
>30 und <50 Jahre (n = 10)	2,61	1,02	1,96-3,17
≥ 50 Jahre (n = 10)	2,33	1,09	1,54-3,53
Gesamtkollektiv (n = 30)	2,62	1,02	1,54-3,53

Boxplots für die ARFI-Mittelwerte in den unterschiedlichen Alterskategorien zeigt Abbildung 6, wobei in den Altersgruppen 1 und 2 tendenziell niedrigere ARFI-Mittelwerte als in der Gruppe 0 vorliegen.

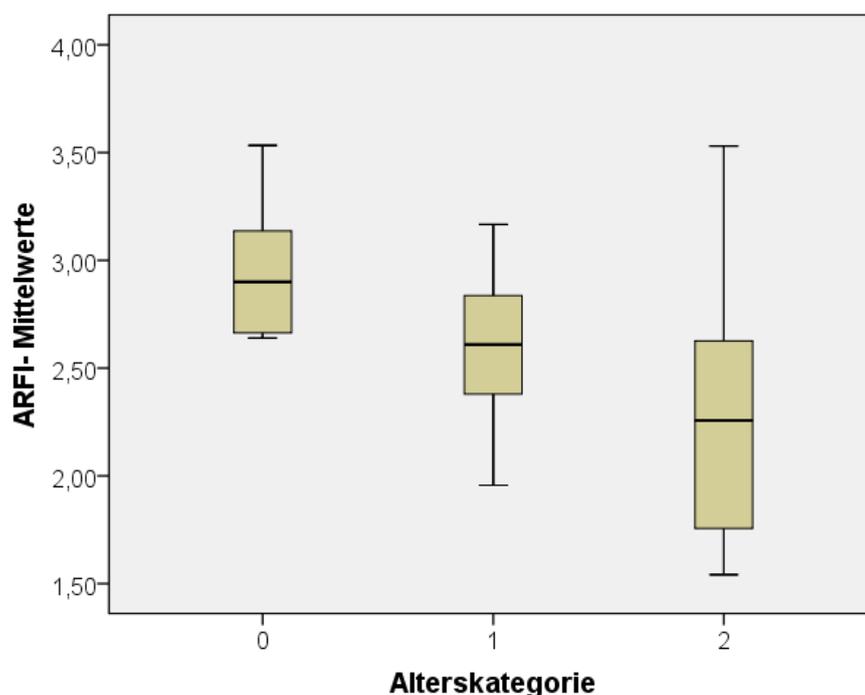


Abbildung 6: Boxplots und Whiskers der ARFI-Mittelwerte in den verschiedenen Alterskategorien: Kategorie 0 (≤ 30 Jahre), Kategorie 1 (>30 und <50 Jahre), Kategorie 2 (≥ 50 Jahre); n ist in jeder Kategorie gleich 10. Die zentrale Box zeigt das 25-75%-Quartil, die dicke Mittellinie repräsentiert den Median. Eine senkrechte Linie erstreckt sich vom minimalen zum maximalen Wert („Whisker“).

3.3 Kollektiv B1: Patienten mit stabiler Transplantatfunktion

In dieses Kollektiv konnten insgesamt 40 Patienten mit seit mindestens drei Monaten bestehender stabiler Transplantatfunktion aufgenommen werden. Wesentliche Patienten, Spender- und Transplantatcharakteristika sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Das Studienkollektiv umfasste 21 männliche und 19 weibliche Patienten. Der BMI der Patienten lag durchschnittlich bei 25,6 ($\pm 5,3$). In 14 Fällen handelte es sich bei den Transplantaten um Lebendspenden, in 26 Fällen um Leichenspenden. Die mittels B-Bild gemessene Transplantatnierengröße wurde im Mittel mit 11,5 ($\pm 1,6$) Zentimetern bestimmt. Die ARFI-Mittelwerte lagen zwischen 1,93 und 4,07 m/s.

Tabelle 6: Charakteristika des Studienkollektivs mit stabiler Transplantatfunktion und Ergebnisse der Korrelationsanalyse.

Charakteristika	Ergebnisse	rho	p-Wert
Empfängeralter (Jahre)	50,4 ($\pm 14,6$)	0,074	0,651
Spender-Alter bei Transplantation (Jahre)	46,5 ($\pm 15,4$)	0,031	0,848
Zeit seit Transplantation (Monate)	24,2 (10,5-44,0)	-0,162	0,318
Alter des Transplantates (Jahre)	49,3 ($\pm 14,7$)	0,011	0,947
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ($\pm 0,5$)	-0,158	0,330
GFR (MDRD) (ml/min)	49,4 ($\pm 11,2$)	0,061	0,719
kalte Ischämiezeit (Stunden)	9,2 ($\pm 6,4$)	-0,015	0,926
warme Ischämiezeit (Minuten)	20,0 (20,0-30,0)	-0,152	0,349
ARFI-Mittelwert (m/s)	2,74 ($\pm 0,79$)	-----	-----
RI-Mittelwert	0,71 ($\pm 0,08$)	-0,009	0,956

Die Zeit seit Transplantation sowie die warme Ischämiezeit sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. Alle übrigen Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Rho und p-Werte sind jeweils für die Korrelation der Charakteristika mit den ARFI-Mittelwerten angegeben.

Die Grunderkrankungen der Patienten des Studienkollektivs, welche die Nierentransplantation erforderlich gemacht hatten, sind in Abbildung 7 aufgeführt.

Zur Bestimmung potenzieller Einflussgrößen auf die mittels ARFI bestimmten Elastizitätswerte wurde eine Korrelationsanalyse unter Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Die in Tabelle 6 aufgeführten Charakteristika des Studienkollektivs wurden hierbei mit den ARFI-Mittelwerten (berechnet aus 15 Einzelmessungen pro Patient) korreliert. Keine der potenziellen Einflussgrößen zeigte eine signifikante Korrelation mit den ARFI-Messergebnissen (zugehörige Korrelationskoeffizienten rho und p-Werte sind in Tabelle 6 zu finden). Lediglich die

zusätzlich durchgeführte Korrelation zwischen den mittleren RI-Werten (berechnet aus drei Einzelwerten je Transplantat) und dem Alter der Transplantatempfänger ergab eine signifikante moderate Korrelation ($\rho = 0,447$, $p = 0,004$). Wie obiger Tabelle zu entnehmen ist, ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen RI- und ARFI-Mittelwerten.

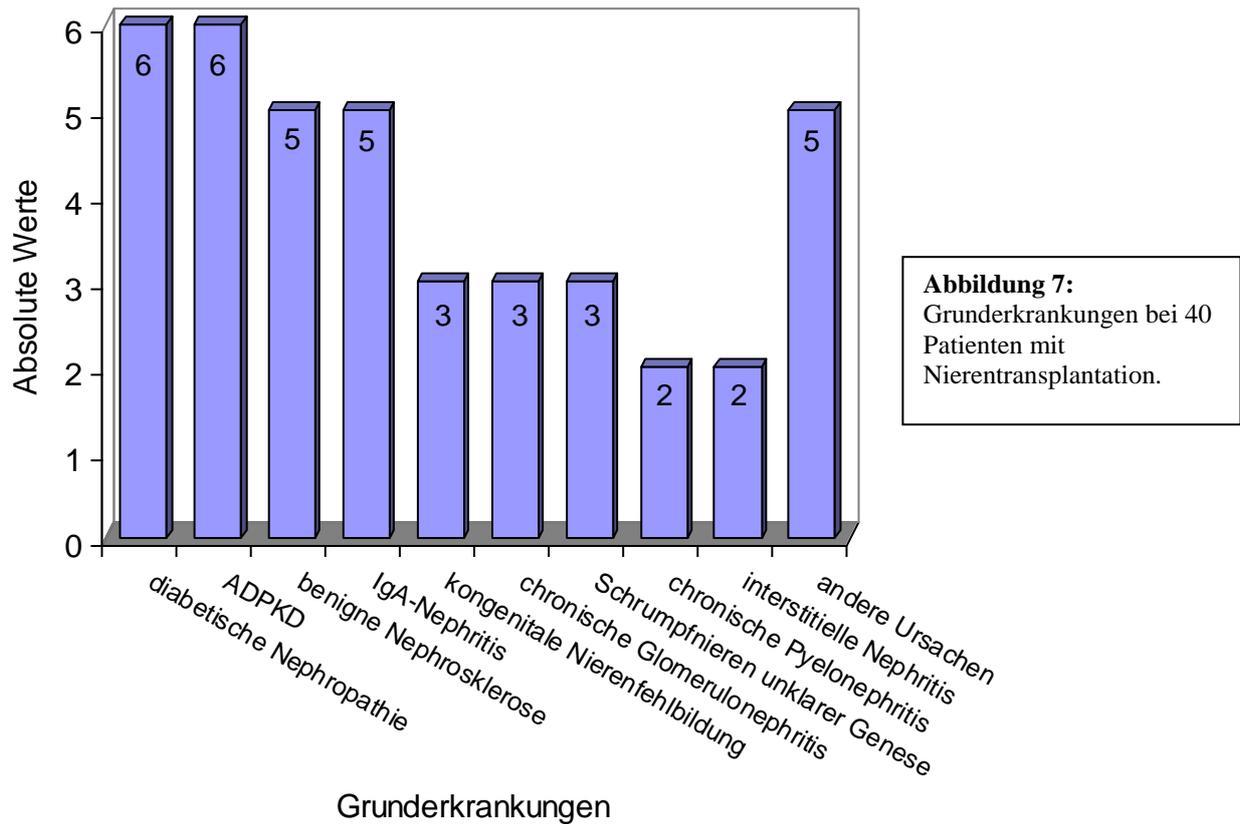


Abbildung 7:
Grunderkrankungen bei 40
Patienten mit
Nierentransplantation.

ADPKD = autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; **andere Ursachen:** Ureterstenose, Refluxnephropathie, Morbus Wegener, AA-Amyloidose, Alport-Syndrom.

3.4 Kollektiv B2: Pilotkollektiv mit Transplantatnierenbiopsie

In die Pilotstudie konnten 18 Patienten (13 männlich, fünf weiblich) eingeschlossen werden (Tabelle 7). Die Patienten waren zwischen 26 und 76 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 54,3 Jahre ($\pm 14,6$ Jahre), das mittlere Gewicht lag bei 76,0 kg ($\pm 11,7$ kg), der mittlere BMI bei 25,5 ($\pm 4,1$). Die mittlere Kreatininkonzentration am Untersuchungstag lag bei 2,6 mg/dl ($\pm 0,8$ mg/dl), die mittlere GFR nach MDRD bei 27,6 mg/dl ($\pm 11,2$ mg/dl). Der Zeitraum nach Transplantation lag im Median bei 22 Monaten (IQR [Interquartilsabstand]: 4,3-54,3 Monate), wobei es sich bei 16 Patienten um Leichenspenden und in zwei Fällen um Lebendspenden handelte. Der Median der kalten Ischämiezeit war elf Stunden (IQR: 6-14 Stunden), der Median der warmen Ischämiezeit betrug 25 Minuten (IQR: 20-30 Minuten). Von den 18 Patienten hatten acht bislang mindestens eine histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion durchgemacht, bei zwei Patienten war eine Abstoßungsreaktion klinisch vermutet, jedoch nicht histologisch gesichert worden.

Bei 14 Patienten waren noch beide Eigennieren vorhanden, bei drei Patienten waren die Eigennieren entfernt worden und bei einem Patienten war der diesbezügliche Status unbekannt.

Tabelle 7: Patientencharakteristika des Pilotkollektivs.

Geschlecht	Alter/Patient (Jahre)	Zeit post TX (Monate)	Grunderkrankung	Fibrosegrad (IFTA) [%]	Fibrose- Score
m	46	7,7	benigne Nephrosklerose	25	1
m	46	1,3	diabetische Nephropathie	25	1
w	39	12,5	benigne Nephrosklerose	0	0
m	32	1,1	Refluxnephropathie	0	0
m	71	22,4	rezidiv. Pyelonephritiden	5	1
m	65	3,2	chronische GN	20	1
w	51	29,4	rezidiv. Pyelonephritiden	70	3
m	58	27,4	unbekannt	15	1
m	69	21,5	rezidiv. Pyelonephritiden	10	1
w	76	118,5	Pyonephrose re; Schrumpfnieren li	0	0
w	42	13,8	IgA-Nephritis	30	2
m	65	1,1	Polyzystische Nieren	5	1
m	68	26,1	diabetische Nephropathie	10	1
m	26	1,8	Idiopath.Nephrotisches Syndrom	0	0
w	41	62,6	IgA-Nephritis	10	1
m	57	113,7	unbekannt	15	1
m	68	78,4	chronische GN	50	2
m	58	73,1	benigne Nephrosklerose	20	1

BANFF-Score = gemäß der BANFF-Klassifikation des chronischen Transplantatschadens, m = männlich, w = weiblich, TX = Transplantation, rezidiv. = rezidivierend, GN = Glomerulonephritis, re = rechts, li = links, idiopath. = idiopathisches.

Bei der histologischen Untersuchung der Transplantatbiopsien und Befundung gemäß der von unserem nephropathologischen Referenzinstitut verwendeten Klassifikation des chronischen Transplantatschadens ergab sich bei vier Patienten der Fibrose-Score 0, bei elf Patienten Score 1, bei zwei Patienten Score 2 und bei einem Patienten Score 3 (Tabelle 8).

Die mittels B-Bild bestimmte Nierengröße wurde durchschnittlich mit 11,8 cm ($\pm 1,3$ cm) gemessen. Der RI-Wert lag in den Gruppen mit unterschiedlichem Fibrosegrad im Mittel bei 0,65 (Score 0), 0,75 (Score 1), 0,75 (Score 2) und 0,71 (Score 3) (Tabelle 8).

Bei der Bestimmung der ARFI-Werte ergaben sich Messergebnisse zwischen 2,1 m/s und 3,3 m/s bei Fibrosegrad 0. Bei Fibrosegrad 1 variierten die mittleren ARFI-Werte zwischen 1,92 und 3,34 m/s, während sie bei Fibrosegrad 2 zwischen 3,07 und 3,39 m/s lagen. Für den Fibrosegrad 3, der nur bei einem Patienten vorlag, ergab sich ein mittlerer ARFI-Wert von 3,23 m/s.

In der statistischen Analyse, welche die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten einbezog, konnte eine signifikante positive moderate Korrelation zwischen den mittleren ARFI-Werten und dem prozentualen Fibrosegrad (IFTA) nachgewiesen werden ($\rho = +0,465$; $p = 0,026$ Abbildung 8). Zwischen den mittleren ARFI-Werten und dem Fibrose-Score ergab sich ein ähnlicher Zusammenhang ($\rho = +0,468$; $p = 0,025$ Abbildung 9), wobei Fibrose-Score 2 und 3 aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den entsprechenden Gruppen ($n = 3$) zusammengefasst wurden.

Ebenso zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den mittleren RI-Werten und dem Fibrosegrad (IFTA) ($\rho = +0,563$; $p = 0,029$). Dahingegen fand sich keine Korrelation zwischen den mittleren ARFI-Werten und den RI-Mittelwerten ($\rho = +0,034$; $p = 0,904$).

Tabelle 8: ARFI- und RI-Mittelwerte des Studienkollektivs.

Fibrose-Score	0	1	2	3
n	4	11	2	1
ARFI-Mittelwert min (m/s)	2.10	1.92	3.07	3.23
ARFI-Mittelwert max (m/s)	3.30	3.34	3.39	3.23
ARFI-Mittelwert gesamt (m/s)	2.49	2.76	3.23	3,23
ARFI-Standardabweichung MW (m/s)	0.49	0.59	0.53	0.66
ARFI-Eindringtiefe MW (cm)	3.20	2.70	2.46	3.46
ARFI-Eindringtiefe Stdd.(cm)	0.70	0.60	0.63	0.14
RI-Mittelwert	0.65	0.75	0.75	0.71

min = minimal, max = maximal, MW = Mittelwert, Stdd. = Standardabweichung.

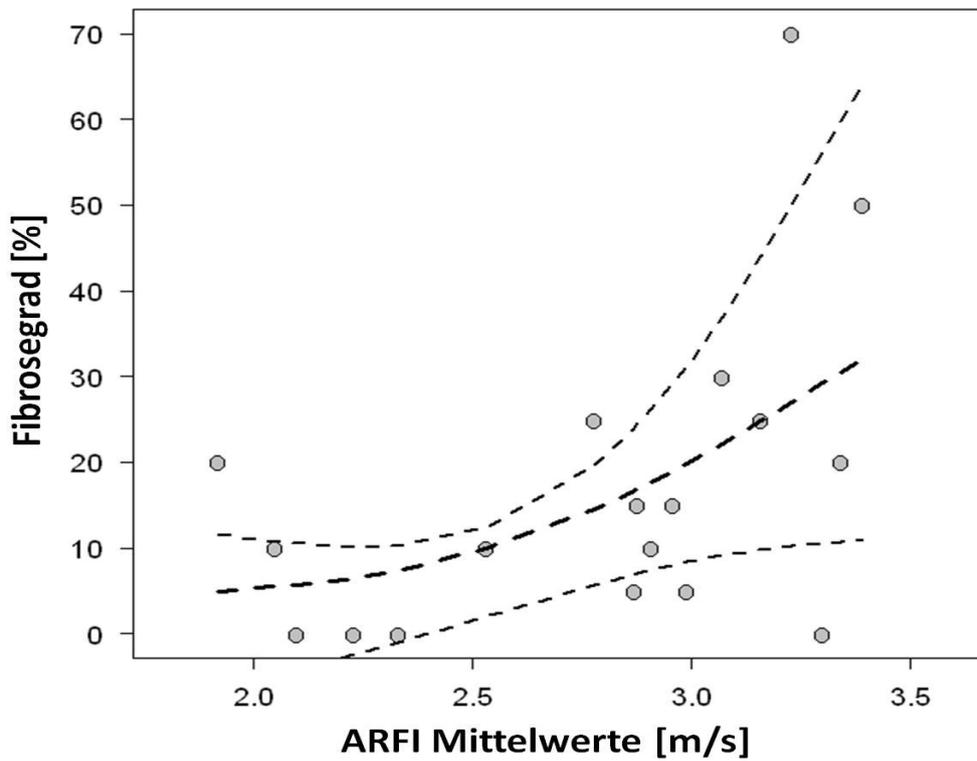


Abbildung 8: ARFI-Mittelwerte und Fibrosegrad (IFTA) bei 18 Patienten mit Transplantatnierenbiopsie. Gestrichelte Linien repräsentieren Glättungssplines mit 95% Bootstrap-Konfidenzbändern.

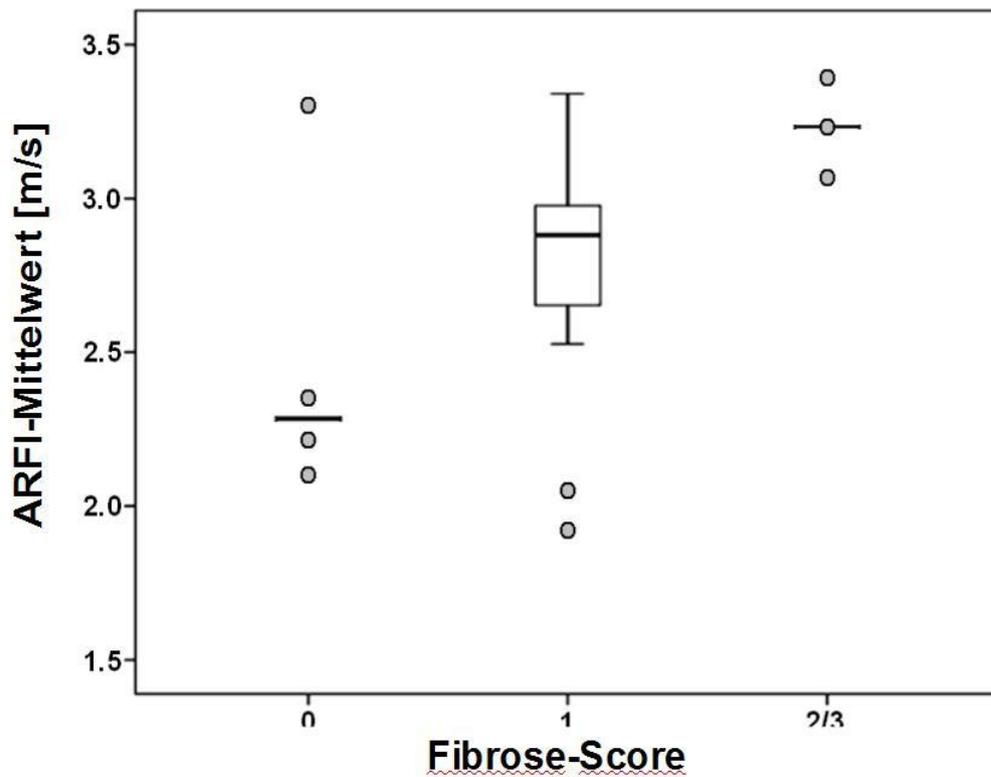


Abbildung 9: mittlere ARFI-Werte (n = 15/Transplantatniere) und Fibrose-Score.

3.5 Kollektiv B3: Folgekollektiv mit Transplantatnierenbiopsie

In das Folgekollektiv mit Transplantatnierenbiopsie konnten insgesamt 33 Patienten aufgenommen werden. Basierend auf dem Ergebnis der histologischen Untersuchung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit histologisch bestätigter akuter Abstoßung und eine zweite Gruppe mit „anderen Pathologien“. Die zugehörigen Biopsieergebnisse sowie Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Gruppen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Beurteilung der Biopsate hinsichtlich der Merkmale des chronischen Transplantatschadens und dementsprechend eine Quantifizierung des Ausmaßes der interstitiellen Fibrose und tubulären Atrophie prozentual (IFTA) sowie eine Einteilung in die Fibrose-Scores 0 bis 3 (Tabelle 10).

Tabelle 9: histologisches Ergebnis bei 33 Patienten mit Transplantatnierenbiopsie gemäß der etablierten BANFF-Klassifikation.

Histologisches Ergebnis	Anzahl der Patienten
akute Abstoßung	18
BANFF IA	8
BANFF IB	1
BANFF IIA	3
BANFF-Borderline	6
andere Pathologien	15
Medikamenttoxizität	3
ATN	4
Medikamenttoxizität + ATN	4
Niereninfarkt	2
Lupusnephritis	1
keine akuten Veränderungen	1

ATN = akute tubuläre Nekrose

„**keine akuten Veränderungen**“ (n=1): Biopsat zeigte chronische tubulointerstitielle Veränderungen entsprechend Fibrosegrad 1 des chronischen Transplantatschadens.

Tabelle 10: Verteilung der Biopsieergebnisse auf unterschiedliche Fibrose-Scores.

Fibrose-Score	akute Abstoßung (n = 18)	andere Pathologien (n = 15)	insgesamt (n = 33)
Score 0	8	3	11
Score 1	6	8	14
Score 2	3	3	6
Score 3	1	1	2

Die Patientencharakteristika in den Gruppen A (akute Abstoßung) und B (andere Pathologien) zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: demographische Daten und Laborbefunde bei den 33 Patienten.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe A+B
männlich/weiblich	12/6	10/5	22/11
Alter (Jahre)	51,1 (±16,8)	52,1 (±13,9)	51,5 (±15,3)
BMI	25,9 (±4,3)	26,3 (±4,5)	26,1 (±4,3)
Spender-Alter bei Transplantation (Jahre)	51,6 (±18,8)	57,9 (±13,1)	54,2 (±16,7)
Zeit seit Transplantation (Monate)	5,6 (2,8-27,1)	12,0 (1,2-91,6)	5,8 (1,9-57,6)
Kreatinin (mg/dl)	3,0 (±1,3)	3,1 (±1,0)	3,0 (±1,1)
GFR (MDRD) (ml/min)	26,5 (±13,8)	23,8 (±10,3)	25,3 (±12,3)
Nierengröße (cm)	12,1 (±1,2)	11,2 (±1,5)	11,7 (±1,4)
kalte Ischämiezeit (Stunden)	10,1 (±4,9)	12,3 (±3,1)	11,0 (±4,3)
warme Ischämiezeit (Minuten)	30,0 (20,0-35,0)	28,0 (20,0-33,8)	30,0 (20,0-35,0)
Lebend-/ Leichenspende	1/17	0/15	1/32

Gruppe A = akute Abstoßung; **Gruppe B** = andere Pathologien; **Patienten-Alter, BMI, Spender-Alter, Kreatinin, GFR, Nierengröße und kalte Ischämiezeit:** Angabe als Mittelwert± Standardabweichung; **Zeit seit Transplantation und warme Ischämiezeit:** Angabe als Median und Interquartilsabstand. Verhältnis männlich zu weiblich sowie Lebend- zu Leichenspende ist in Absolutzahlen angegeben.

Bei vier Patienten des Kollektivs waren beide Eigennieren entfernt worden, ein Patient besaß nur noch eine Eigenniere. Elf Patienten hatten zuvor bereits mindestens eine histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion durchgemacht.

Die Bestimmung der ARFI-Mittelwerte ergab Ergebnisse zwischen 1,96 m/s und 3,04 m/s für Fibrose-Score 0 (n = 11). Für Score 1 (n = 14) lagen die Werte zwischen 1,85 m/s und 3,34 m/s, für Score 2 (n = 6) zwischen 1,32 m/s und 3,47 m/s. In der Gruppe mit Fibrose-Score 3 befand sich jeweils nur ein Patient, wobei die mittleren ARFI-Werte 2,80 m/s (Gruppe B) und 3,27 m/s (Gruppe A) betragen. Durchschnittliche ARFI- und RI-Mittelwerte, aufgeteilt nach Fibrose-Score und Biopsieergebnis, sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: durchschnittliche ARFI- und RI-Mittelwerte (MW) in den Gruppen mit akuter Abstoßung und anderen Pathologien.

Fibrose-Score	akute Abstoßung (Gruppe A)		andere Pathologien (Gruppe B)	
	ARFI-MW	RI-MW	ARFI-MW	RI-MW
0	2,65	0,74	2,13	0,68
1	2,79	0,76	2,36	0,73
2	3,31	0,75	2,36	0,74
3	3,27	0,67	2,80	0,68

Wie bereits im Pilotkollektiv mit Transplantatnierenbiopsie wurde nun im größeren Folgekollektiv eine Korrelationsanalyse mit den ARFI-Mittelwerten (berechnet aus 15 Einzelmesswerten pro Patient), dem histologisch gesicherten, prozentualen Fibrosegrad (IFTA), dem Fibrose-Score (0 bis 3) und dem RI-Mittelwert (berechnet aus drei Einzelwerten pro Patient) vorgenommen. Es erfolgte die Berechnung des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (ρ), wobei die Analysen zum einen getrennt in der Gruppe mit akuter Abstoßung ($n = 18$) und anderen Pathologien ($n = 15$) und schließlich nochmals für das Gesamtkollektiv ($n = 33$) durchgeführt wurden.

Hierbei zeigte sich in der Gruppe mit akuter Abstoßung eine statistisch signifikante moderate Korrelation zwischen den ARFI-Mittelwerten und dem Fibrosegrad (IFTA) ($\rho = 0,620$; $p = 0,006$), ebenso zwischen den ARFI-Mittelwerten und dem Fibrose-Score ($\rho = 0,577$; $p = 0,012$), wobei Fibrose-Score 2 und 3 aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den entsprechenden Gruppen ($n = 4$) zusammengefasst wurden. Die Korrelation zwischen RI-Mittelwerten und IFTA als auch dem Fibrose-Score war nicht signifikant ($\rho = -0,145$; $p = 0,565$ / $\rho = -0,069$; $p = 0,785$). Ebenso wenig fand sich eine signifikante Korrelation zwischen ARFI-Mittelwerten und RI-Mittelwerten ($\rho = 0,083$; $p = 0,745$).

In der Gruppe mit anderen Pathologien konnte keine signifikante Korrelation zwischen ARFI-Mittelwerten und dem Fibrosegrad (IFTA) und ebenso wenig dem Fibrose-Score nachgewiesen werden ($\rho = 0,339$; $p = 0,217$ / $\rho = 0,268$; $p = 0,335$), wobei auch hier bei der Analyse eine Zusammenfassung der Gruppen mit Fibrose-Score 2 und 3 erfolgte ($n = 4$). Die Korrelation zwischen dem RI-Mittelwert und den histologischen Markern IFTA und Fibrose-Score war ebenfalls nicht signifikant ($\rho = 0,127$; $p = 0,665$ /

$\rho = 0,017$; $p = 0,955$). Zwischen ARFI-Mittelwerten und RI-Mittelwerten fand sich in dieser Gruppe ebenso keine signifikante Korrelation ($\rho = -0,218$; $p = 0,453$).

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs war die Korrelation zwischen ARFI-Mittelwert und IFTA schwach und signifikant ($\rho = 0,356$; $p = 0,042$). Keine signifikante Korrelation zeigte sich für den RI-Mittelwert und IFTA bzw. den Fibrose-Score ($\rho = -0,091$; $p = 0,622$ / $\rho = -0,069$; $p = 0,706$), wobei auch hier Fibrose-Score 2 und 3 zusammengefasst wurden ($n = 8$). Die Korrelation zwischen ARFI-Mittelwert und RI-Mittelwert war ebenfalls nicht signifikant ($\rho = 0,049$; $p = 0,729$), ebenso wenig die Korrelation zwischen ARFI-Mittelwert und Fibrose-Score ($\rho = 0,314$; $p = 0,075$).

In einer weiteren Analyse wurden die ARFI-Mediane bei Transplantaten ohne und mit histologisch bestätigter Fibrose mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Fibrose-Score 2 und 3 wurden erneut zusammengefasst, da im Kollektiv nur zwei Transplantate mit Fibrosegrad 3 enthalten waren. Transplantatnieren mit Fibrose-Score 0 unterschieden sich nicht signifikant gegenüber Organen mit Fibrose-Score 1 ($p = 0,9037$) hinsichtlich der ARFI-Mediane. Dahingegen zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit Fibrose-Score 0 versus Fibrose-Score 2/3 ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0488$).

Über die Untersuchungen im Pilotkollektiv hinausgehend erfolgte nun eine Analyse der Subgruppen mit Fibrose-Score 0 bis 3 hinsichtlich des Unterschiedes der ARFI-Werte in den Gruppen mit akuter Abstoßung (A) und anderen Pathologien (B). Die entsprechende Analyse wurde mittels Mann-Whitney-U-Test unter Verwendung der ARFI-Mediane (berechnet aus je 15 ARFI-Messwerten pro Patient) durchgeführt. In der Subgruppe mit Fibrose-Score 0 ergab sich ein signifikanter Unterschied der ARFI-Messergebnisse zwischen Gruppe A (akute Abstoßung) und B (andere Pathologien) ($p = 0,048$; in dieser Analyse jeweils exakte Signifikanzen angegeben). Für die Subgruppe mit Fibrose-Score 1 zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der ARFI-Mediane, mit jeweils signifikant höheren Messergebnissen in der Gruppe mit akuter Abstoßung ($p = 0,029$). Bei der Subgruppenanalyse mit Fibrose-Score 2 war der Unterschied der ARFI-Werte zwischen Gruppe A und B nicht signifikant ($p = 0,200$). Die Subgruppe mit Fibrose-Score 3 bestand nur aus zwei Patienten und konnte folglich keiner statistischen Testung unterzogen werden, wobei die ARFI-Messergebnisse in Gruppe A ($n = 1$) mit einem Median von 3,30 m/s höher waren als in Gruppe B ($n = 1$) mit 2,85 m/s. Ein Streudiagramm für die unterschiedlichen Subgruppen versus ARFI-Mediane zeigt Abbildung 10.

Darüber hinaus untersuchten wir auch die Gesamtgruppen „akute Abstoßung“ und „andere Pathologien“ mittels Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich eines Unterschiedes der ARFI-Mediane. Hierbei zeigten sich in der Gruppe mit akuter Abstoßung signifikant höhere ARFI-Messergebnisse als in der Gruppe mit anderen Pathologien ($p = 0,002$).

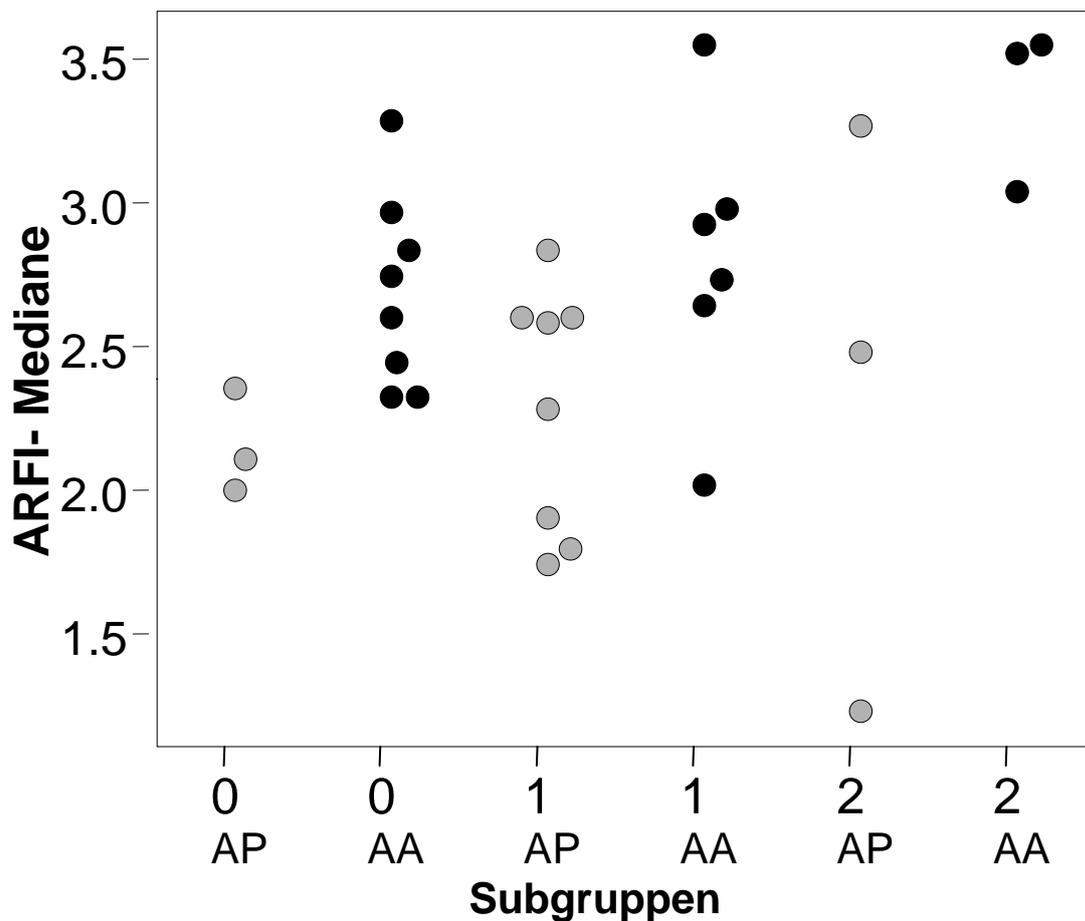


Abbildung 10: Streudiagramm der ARFI-Mediane (y-Achse) in den Subgruppen mit Fibrose-Score 0 bis 2 (x-Achse) für Patienten mit akuter Abstoßung (AA) und anderen Pathologien (=AP). Punkte für die ARFI-Mediane bei akuter Abstoßung sind schwarz hinterlegt.

3.6 Kollektiv B4: Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten

In das Kollektiv mit Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten konnten acht Patienten (sechs männlich, zwei weiblich) eingeschlossen werden, an denen insgesamt 16 serielle Ultraschallmessungen vorgenommen wurden. Die Patienten waren zwischen 17 und 66 Jahre alt (Tabelle 13). Das mittlere Alter betrug 43,0 Jahre ($\pm 19,7$ Jahre), das mittlere Gewicht lag bei 74,6 kg ($\pm 13,1$ kg), der mittlere BMI war 27,1 ($\pm 5,3$). Der Zeitraum für die erste Untersuchung bei stabiler Transplantatfunktion lag im Median bei 1,7 Monaten (IQR: 0,8-4,3 Monate) nach Transplantation, die zweite Untersuchung bei Verschlechterung der Transplantatfunktion erfolgte im Median nach 4,7 Monaten (IQR: 2,9-7,4 Monate). Zwischen erster und zweiter Untersuchung lagen durchschnittlich 2,4 Monate ($\pm 1,5$ Monate). Bei sieben Patienten handelte es sich um Leichenspenden und in einem Fall um eine Lebendspende.

Tabelle 13: Patientencharakteristika bei den Verlaufsuntersuchungen.

Geschlecht	Alter/Patient (Jahre)	Grunderkrankung
m	66	chronische Glomerulonephritis
m	17	ARPKD
w	64	benigne Nephrosklerose
m	42	diabetische Nephropathie
w	22	Schrumpfnieren bei Z.n. HUS
m	49	mesangioproliferative IgA-Nephritis
m	59	ADPKD
m	25	benigne Nephrosklerose

m = männlich, **w** = weiblich, **TX** = Transplantation, **ARPKD** = autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung, **ADPKD** = autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung, **Z.n.** = Zustand nach, **HUS** = hämolytisch-urämisches Syndrom.

Der Median der kalten Ischämiezeit war zehn Stunden (IQR: 8,5-13,8 Stunden), der Median der warmen Ischämiezeit betrug 25 Minuten (IQR: 20-35 Minuten). Von den acht Patienten hatten zwei zuvor bereits eine histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion in der Anamnese.

Während bei sieben Patienten noch beide Eigennieren vorhanden waren, waren diese bei einem Patienten mit polyzystischen Nieren entfernt worden.

Bei der histologischen Untersuchung der Nierenbiopsate ergab sich in fünf Fällen eine akute T-Zell-vermittelte Abstoßung, in einem Fall zeigte sich eine vaskuläre Medikamententoxizität und in zwei Fällen eine akute tubuläre Nekrose (Tabelle 14). Für die folgende Analyse wurden Patienten mit Medikamententoxizität und akuter tubulärer Nekrose in der Gruppe „andere Pathologien“ zusammengefasst. Daraufhin wurde die Gruppe „akute Abstoßung“ (n = 5) mit der Gruppe „andere Pathologien“ (n = 3) hinsichtlich der Veränderung von Ultraschallparametern bei der Verlaufsuntersuchung verglichen (Tabelle 15).

Die im B-Bild ermittelte Nierengröße erhöhte sich durchschnittlich um 0,5 cm bei Transplantaten mit akuter Abstoßung, wohingegen in der Gruppe mit anderen Pathologien eine Verkleinerung der Nieren um durchschnittlich 0,2 cm zu verzeichnen war (Tabelle 16). Bei den mittleren RI-Werten zeigte sich weder in der Gruppe mit akuter Abstoßung, noch in der Gruppe mit anderen Pathologien ein Anstieg. Die mittleren ARFI-Werte stiegen bei Patienten mit akuter, bioptisch gesicherter Abstoßung um durchschnittlich 17 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert bei stabiler Transplantatfunktion. Dahingegen konnte bei Transplantaten mit „anderer Pathologie“ kein Anstieg der ARFI-Messwerte verzeichnet werden.

Tabelle 14: Ergebnis der histologischen Untersuchung.

Patientennummer	Fibrosegrad (IFTA) [%]	Fibrose-Score	Biopsieergebnis	BANFF-Kategorie
1	25	I	vaskuläre Medikamententoxizität	
2	0	0	akute Abstoßung	IA
3	0	0	akute Abstoßung	IA
4	0	0	akute tubuläre Nekrose	
5	0	0	akute tubuläre Nekrose	
6	20	I	akute Abstoßung	BANFF-Borderline
7	0	0	akute Abstoßung	IB
8	20	I	akute Abstoßung	BANFF-Borderline

Fibrose-Score: gemäß der Klassifikation des chronischen Transplantatschadens; **BANFF-Kategorie:** gemäß der BANFF-Klassifikation der akuten Abstoßung im Nierentransplantat.

Tabelle 15: Einzelwerte bei den Verlaufsuntersuchungen.

Patientennummer		1	2	3	4	5	6	7	8
ARFI-Mittelwert	U 1	3,27	2,14	2,98	2,13	3,01	2,59	2,58	1,87
	U 2	2,80	2,46	2,99	2,32	3,02	2,93	2,99	2,63
RI-Mittelwert	U 1	0,79	0,66	0,83	0,70	0,55	0,76	0,77	0,66
	U 2	VHF	0,60	0,84	0,68	0,57	0,77	0,80	0,65
Nierengröße (cm)	U 1	13,7	12,3	10,0	10,4	10,8	12,2	12,5	10,6
	U 2	13,3	13,0	11,4	10,5	10,6	12,1	13,1	10,5
Kreatinin (mg/dl)	U 1	2,1	1,3	1,7	1,9	1,3	2,3	1,7	1,9
	U 2	2,2	1,4	3,8	4,1	1,8	2,8	3,6	2,8
GFR (ml/min)	U 1	34	>60	32	42	54	32	44	47
	U 2	32	>60	13	17	37	26	19	29

U 1 = Untersuchung 1 (stabile Transplantatfunktion), U 2 = Untersuchung 2 (Verschlechterung der Transplantatfunktion und Biopsie), VHF = Vorhofflimmern => Bestimmung der RI-Werte nicht möglich.

Tabelle 16: Ultraschallparameter in den Patientengruppen „akute Abstoßung“ und „andere Pathologien“: Veränderungen bei den Verlaufsuntersuchungen.

Veränderung bei den Verlaufsuntersuchungen	akute Abstoßung	andere Pathologien
mittlere Nierengröße (cm)	+ 0,5	-0,2
mittlerer RI-Wert (%)	-0,9	+ 0,4
mittlere ARFI-Werte (%)	+17	-1,7

mittlere RI-Werte [%] = (Untersuchung 2—Untersuchung 1)/Untersuchung 1) x 100%

mittlere ARFI-Werte [%] = (Untersuchung 2—Untersuchung 1)/Untersuchung 1) x 100%

4 Diskussion

4.1 ARFI-Durchführbarkeit an Eigennieren und Normkollektive für Eigen- und Transplantatnieren: erste Erfahrungen mit der Anwendbarkeit der neuen Methode und Vergleich mit Ergebnissen bei der Untersuchung der Leber

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Untersuchung der Durchführbarkeit des neuen elastographischen Verfahrens ARFI an den Eigennieren gesunder Probanden, da bis zur Fertigstellung des praktischen Teils dieser Arbeit hierzu keinerlei Erkenntnisse in der Literatur vorlagen.

In den Untersuchungspositionen Rücken-, Seiten- und Bauchlage der Probanden untersuchten wir für die Bewertung der Praktikabilität und Verlässlichkeit des Verfahrens entscheidende Parameter: Anzahl an Fehlmessungen sowie die Standardabweichung der ARFI-Messergebnisse.

Zunächst analysierten wir die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse. Diese drückt sich in einer möglichst geringen relativen Standardabweichung, also einem möglichst geringen Variationskoeffizienten der Messwerte aus. Dieser war mit 0,33 in der Bauchlage am geringsten. Die Variationskoeffizienten in den verschiedenen Positionen unterschieden sich statistisch jedoch nicht signifikant voneinander. Somit ist in diesem Unterkollektiv jede Untersuchungsposition im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse prinzipiell als gleich gut geeignet anzusehen.

Bei der Analyse von praktischen Gesichtspunkten ergaben sich auffallend häufig Limitationen bei den ARFI-Messungen am Nierenoberpol. So konnten bei 60% der Nieren am Oberpol aufgrund der schlechten Untersuchungsbedingungen in mindestens einer Untersuchungsposition keine ARFI-Messungen durchgeführt werden. Insbesondere die Seitenlage stellte sich diesbezüglich als ungünstige Untersuchungsposition heraus, in der Bauchlage waren die Messungen am Oberpol jedoch in lediglich einem Fall nicht möglich. Die Bauchlage erwies sich somit unter untersuchungspraktischen Aspekten bei dieser kleinen Probandenzahl als günstigste Position, die Rückenlage war besser geeignet als die Seitenlage.

Betrachtet man die Anzahl an Fehlmessungen in den unterschiedlichen Untersuchungspositionen, so ergab sich für die Seitenlage mit 33% der geringste Prozentsatz. Hierbei muss jedoch kritisch bemerkt werden, dass für die Ermittlung der Fehlmessungsrate in Rücken- und Seitenlage aus oben genannten Gründen nur eine

begrenzte Datenmenge vorlag. Aus diesem Grund und nicht zuletzt aufgrund der kleinen Probandenzahl kann hieraus keine Schlussfolgerung bezüglich der hinsichtlich der Fehlmessungsrate günstigsten Untersuchungsposition gezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich für dieses Unterkollektiv also sagen, dass hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der ARFI-Messergebnisse jede Untersuchungsposition gleich gut geeignet ist, aus untersuchungspraktischen Gründen sind jedoch Bauch- oder auch Rückenlage für die Anwendung der neuen *Virtual Touch™ tissue quantification* Technologie zu bevorzugen.

Unsere Durchführbarkeitsstudie konnte zeigen, dass die Anwendung dieser neuen Methode der Elastizitätsmessung grundsätzlich auch an Nieren möglich ist. Die begrenzte Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes von 5,5 cm stellte teilweise ein Hindernis dar, insbesondere für die Untersuchung des Nierenoberpoles. Es ist zu beachten, dass das Studienkollektiv vorwiegend aus jungen und schlanken Patienten bestand (durchschnittlich 26,3 Jahre alt, mittlerer BMI 22,7). Dies lässt eine eingeschränkte Repräsentativität der Ergebnisse für die Allgemeinbevölkerung nicht ausschließen.

Während die Durchführbarkeit von Messungen mittels ARFI bzw. der *Virtual Touch™ tissue quantification* Technologie an der Leber von zahlreichen Arbeitsgruppen intensiv untersucht wurde, gibt es bislang weiterhin kaum Erfahrungen zur Anwendung des Verfahrens an nativen Nieren. Für die Leber konnte eine Arbeitsgruppe aus Erlangen zeigen, dass sich die ARFI-Messergebnisse je nach Zugang für die Untersuchung (interkostal oder transabdominal) unterschieden (Goertz, Zopf et al. 2010). Auch die Rate an Fehlmessungen und die Standardabweichung war für die beiden Untersuchungszugänge verschieden, der interkostale Zugang zu Segment VII/VIII lieferte diesbezüglich die besten Ergebnisse. Die Fehlmessungsrate war mit durchschnittlich bis zu 35% mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Für den interkostalen Zugang ergab sich jedoch eine deutlich niedrigere Fehlerrate nahe Null.

Dieselbe Arbeitsgruppe lieferte auch eine Studie zur Anwendung von ARFI bei der Untersuchung anderer abdominaler Organe wie Milz, Pankreas und auch Nieren (Goertz, Amann et al. 2010). Die Rate an Fehlmessungen bei der Anwendung von ARFI an den Nieren wurde nicht untersucht, ein Vergleich mit unserer Studie ist diesbezüglich folglich nicht möglich. Die Standardabweichung der ARFI-Messwerte war mit durchschnittlich 0,73 für die rechte und 0,76 für die linke Niere etwas niedriger als in unserer Studie (zwischen 0,92 und 0,98 für die verschiedenen Untersuchungspositionen), im Vergleich zu Ergebnissen an der Leber (durchschnittlich 0,24) jedoch hoch. In der genannten Studie wurden die Patienten stets in Rückenlage

untersucht, eine Aussage zu den verschiedenen Untersuchungspositionen wie in unserer Studie wurde nicht getroffen. ARFI-Messungen wurden lediglich am Mittelgeschoss der Niere vorgenommen und es wurden je nur zehn Messwerte ermittelt. Somit ist unsere Studie unter Einbeziehung der aktuellen Literatur die bislang einzige Arbeit, die die Anwendbarkeit von ARFI in verschiedenen Untersuchungspositionen und unter Einbeziehung von Nierenoberpol, -mittelgeschoss und -unterpol untersucht hat.

Ausgehend von den Ergebnissen der Durchführbarkeitsstudie wurden die folgenden Untersuchungen am Eigennieren-Normkollektiv aufgrund best bewährter Praktikabilität in Rückenlage der Patienten durchgeführt.

Die Ergebnisse der ARFI-Messungen für die 30 Patienten dieses Kollektivs (Mittelwert $2,62 \pm 1,02$ m/s; Range 1,54-3,53 m/s) waren vergleichbar mit den Resultaten der obengenannten Arbeitsgruppe aus Erlangen für die Eigennieren einer gesunden Kontrollgruppe (Mittelwert $2,37 \pm 0,59$ m/s; Range 1,53-3,98 m/s). Was sich bereits in unserer Durchführbarkeitsstudie herausgestellt hatte, wurde somit bestätigt: die Mittelwerte und Standardabweichungen der ARFI-Messergebnisse bei Untersuchung der Eigennieren sind deutlich höher als die Resultate an der Leber. Die Arbeitsgruppe von Popescu beispielweise berichtete von mittleren Scherwellengeschwindigkeiten von $1,15 \pm 0,21$ m/s bei ARFI-Messungen an der Leber gesunder Probanden (Popescu, Sporea et al. 2011). Als mögliche Begründung für die Unterschiede von ARFI-Messergebnissen in verschiedenen Organen stellte die Arbeitsgruppe von R.S. Görtz die These auf, dass ARFI vor allem das Verhältnis von parenchymatösem Gewebe und Stroma widerspiegelt. Dies führe zu niedrigeren Scherwellengeschwindigkeiten in Organen mit hohem Anteil an Parenchym wie es für die gesunde Leber der Fall ist (Goertz, Amann et al. 2010). Die hohen Standardabweichungen bei den Elastographie-Messungen an der Niere führte derselbe Autor auf die komplexe Bauarchitektur dieses Organs zurück.

Wie bereits in der Durchführbarkeitsstudie stellte die begrenzte Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes im Eigennieren-Normkollektiv durchaus eine Limitation dar. Während bei der Durchführbarkeitsstudie lediglich die Messungen am Nierenoberpol ein Problem dargestellt hatten, war im Eigennieren-Normkollektiv sogar bei 18 Prozent der Patienten die Messung mit ARFI überhaupt nicht möglich. Diese Patienten hatten durchschnittlich einen deutlich höheren BMI als der Rest des Kollektivs (35,5 versus 24,8) und die Probanden der Durchführbarkeitsstudie (22,7), was die Probleme mit der maximalen Eindringtiefe des ARFI-Messfeldes erklärt.

Eine weitere Limitation des neuen elastographischen Verfahrens war in dieser Studie die Rate an Fehlmessungen. Diese betrug durchschnittlich 43 Prozent bei beiden Nieren und war somit mit den Ergebnissen der Durchführbarkeitsstudie vergleichbar (dort zwischen 33 und 41 Prozent in den verschiedenen Untersuchungspositionen). Diese hohe Fehlmessungsrate stellt einen nicht zu unterschätzenden negativen Zeitfaktor bei der Anwendung von ARFI an Eigennieren dar und limitiert die Praktikabilität des Verfahrens im Routine-Ultraschall-Betrieb.

Da wir vermuteten, dass der BMI der Probanden ein möglicher Einflussfaktor für die Standardabweichung der ARFI-Messergebnisse und die Rate an Fehlmessungen sein könnte, führten wir eine Korrelationsanalyse mit diesen Parametern durch. Wider Erwarten ergab sich hierbei keine signifikante Korrelation. Dennoch war die Korrelation zwischen BMI und Fehlmessungen nur knapp nicht signifikant ($p = 0,054$). Eine Studie zur Anwendung von ARFI an der Leber hatte einen Zusammenhang zwischen BMI und Interquartilsabstand der ARFI-Messwerte sowie der Messfehlerrate gezeigt (Bota, Sporea et al. 2011). Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sollten folgen, um aufbauend auf unseren Studienergebnissen die genaue Rolle des BMI bei der Anwendung von ARFI zu bestimmen.

Was die Messung der Scherwellengeschwindigkeiten mittels ARFI betrifft, hatten wir einen Einfluss von Patientenalter und BMI auf die Messergebnisse erwartet. Interessanterweise ergab sich in der Korrelationsanalyse eine signifikante, jedoch negative Korrelation der beiden Parameter mit den ARFI-Mittelwerten. Darüber hinaus zeigte sich auch bei der Einteilung der Patienten in drei Alterskategorien, dass sich in höheren Altersstufen tendenziell niedrigere ARFI-Messergebnisse ergaben. Da Patientenalter und BMI signifikant positiv miteinander korrelierten, führten wir eine lineare Regressionsanalyse durch. Hier bestätigte sich der Einfluss des Patientenalters auf die ARFI-Messwerte nicht. Niedrigere ARFI-Werte bei älteren Patienten sind somit möglicherweise auf den ebenfalls in höherem Alter größeren BMI zurückzuführen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte sich in mehreren Studien an der Leber kein Einfluss von Alter und BMI auf die mittels ARFI bestimmten Scherwellengeschwindigkeiten (Son, Kim et al. 2011; Goertz, Zopf et al. 2010; Popescu, Sporea et al. 2011). Auch hier sind für die Eigennieren Studien mit größeren Patientenzahlen nötig, um zu analysieren ob sich der von unserer Arbeitsgruppe festgestellte Einfluss der untersuchten Parameter auf die ARFI-Messergebnisse bestätigt.

Abgesehen von den in unserer Studie untersuchten Parametern gibt es möglicherweise weitere Einflussfaktoren auf die Resultate der ARFI-Messungen. Der Winkel für die Platzierung der „region-of-interest“ sowie Messung bei tiefer Inspiration des Patienten beeinflussten in einer Studie signifikant die in der Leber gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (Karlas, Pfrepper et al. 2011). Die von uns festgestellten relativ hohen Standardabweichungen der ARFI-Messergebnisse könnten somit – neben der oben als mögliche Ursache angeführten komplexen Bauarchitektur des Nierengewebes- auch durch weitere, messtechnisch bedingte Faktoren beeinflusst sein. Eine Analyse dieser Faktoren für die Eigennieren in einem größeren Patientenkollektiv erscheint für zukünftige Studien sinnvoll.

Mit der Durchführung von ARFI-Messungen an Transplantatnieren mit stabiler Funktion und Bestimmung möglicher Einflussfaktoren auf die Messergebnisse betraten wir in der vorliegenden Arbeit nochmals Neuland. Bislang gibt es hierzu keine Studien in der aktuellen Literatur.

Die durchschnittlichen ARFI-Mittelwerte sowie die Spannweite der Messergebnisse bei unserem Kollektiv mit 40 nierentransplantierten Patienten waren mit den Ergebnissen aus unserer Studie an Eigennieren vergleichbar (2,74 m/s; 1,93-4,07 m/s versus 2,62 m/s; 1,54-3,53 m/s). Die Standardabweichung der ARFI-Mittelwerte war mit 0,79 jedoch geringer als beim Eigennieren-Normkollektiv (1,02).

Bei der Korrelationsanalyse ergab lediglich die zusätzlich durchgeführte Korrelation zwischen den mittleren RI-Werten und dem Alter der Transplantatempfänger eine signifikante moderate Korrelation, was diesbezüglich bereits in der Literatur bekannte Zusammenhänge bestätigt (Krumme, Grotz et al. 1997). Im Gegensatz hierzu zeigte wider Erwarten keine der potenziellen Einflussgrößen eine signifikante Korrelation mit den ARFI-Messergebnissen. Eine mögliche Erklärung könnte im Vorhandensein subklinischer Pathologien im Transplantat wie beispielsweise die subklinische Abstoßung oder chronischer Schäden wie interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie liegen, welche die ARFI-Messergebnisse beeinflusst haben könnten. Für Elastizitätsquantifizierung mittels FibroScan® an der Leber wird vom Hersteller empfohlen, nur Messergebnissen als verlässlich anzusehen, die eine bestimmte Fehlerrate unterschreiten und einen festgelegten Interquartilsabstand nicht überschreiten (Castera, Foucher et al. 2010). Die Arbeitsgruppe um S. Bota empfiehlt, diese Qualitätsparameter auch für die Bewertung von ARFI-Messergebnissen zu

verwenden (Bota, Sporea et al. 2011). Für zukünftige Studien könnten die Resultate bei Anwendung der beschriebenen Qualitätsstandards interessant sein.

4.2 ARFI an Transplantatnieren mit Biopsie: Korrelation mit dem histologischen Ergebnis

Die frühzeitige Diagnose der chronischen Transplantatdysfunktion stellt weiterhin eine Herausforderung nach Nierentransplantation dar (Vella, Brennan 2011). In diesem Kontext ist die „Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)“-Technologie als neuer diagnostischer Ansatz von klinischem Interesse, da mit diesem Verfahren die Gewebsteifigkeit mittels Messung von Scherwellengeschwindigkeiten nicht-invasiv untersucht wird. Bisherige Ergebnisse für die Evaluierung der Leberfibrose mittels ARFI waren vielversprechend. ARFI korrelierte signifikant mit dem histologisch verifizierten Grad der hepatischen Fibrose (Rifai, Cornberg et al. 2011). Die Arbeitsgruppe um I. Sporea konnte durch die Kombination von ARFI und Transienter Elastographie die Spezifität für die Vorhersage der Leberfibrose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C verbessern (Sporea, Sirli et al. 2011). Die Kombination beider Methoden könnte nach den Aussagen von Sporea in manchen Fällen die Leberbiopsie ersetzen.

In unserem Pilotkollektiv mit Transplantatnieren korrelierten wir die ARFI-Messergebnisse mit dem histologisch bestätigten Fibrosegrad (IFTA). Die Korrelation beider Parameter war moderat und signifikant, ebenso waren die mittleren RI-Werte signifikant mit dem Fibrosegrad im Transplantat korreliert. ARFI- und RI-Mittelwerte korrelierten jedoch nicht signifikant miteinander. Um eine maximale Power bei der Analyse zu erzielen wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten wir zunächst, dass ARFI- und RI-Werte potenziell unabhängige Erklärungsvariablen für den histologischen Fibrosegrad im Transplantat sind (Stock, Klein et al. 2010). Wir wiederholten die Untersuchungen an einem größeren Kollektiv mit 33 Patienten. Hier bestätigte sich bei der Analyse des Gesamtkollektivs die signifikante Korrelation zwischen ARFI-Mittelwert und Fibrosegrad (IFTA). Zwischen dem RI-Mittelwert und dem Fibrosegrad war die Korrelation in diesem Folgekollektiv jedoch nicht signifikant, sodass die ursprünglich vermutete Bedeutung des RI als Erklärungsvariable für den Grad an Fibrose im Transplantat als widerlegt betrachtet werden muss.

Bei der Analyse des Folgekollektivs mittels U-Test unterschieden sich Transplantatnieren mit Fibrose-Score 0 nicht signifikant gegenüber Organen mit Fibrose-Score 1 hinsichtlich der ARFI-Messergebnisse. Dahingegen zeigte sich beim Vergleich der Gruppen mit Fibrose-Score 0 versus Fibrose-Score 2/3 ein signifikanter Unterschied. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass der Wert der aktuellen ARFI-Technologie für die Differenzierung niedriger Fibrosegrade möglicherweise limitiert ist. Interessante Ergebnisse erzielte in diesem Kontext eine Arbeitsgruppe aus Berlin, die erstmals die Anwendung eines anderen elastographischen Verfahrens am Nierentransplantat untersuchte (Arndt, Schmidt et al. 2010). Auch in dieser Studie waren die Ergebnisse der elastographischen Messungen - hier jedoch mittels Transienter Elastographie (FibroScan®) durchgeführt - signifikant mit dem Grad an interstitieller Fibrose im Transplantat korreliert. Nach Fertigstellung des praktischen Teils dieser Arbeit wurde eine Studie veröffentlicht, die sich ebenfalls mit der Anwendung von ARFI am Nierentransplantat beschäftigt (Syversveen, Brabrand et al. 2010). Die ARFI-Messergebnisse von Transplantaten ohne und mit Fibrose unterschieden sich hier nicht signifikant, wobei methodische Unterschiede zu unserer Studie vorlagen. Die ARFI-Messungen wurden hier nur an einer Stelle im Nierenkortex vorgenommen, wohingegen wir Nierenoberpol, -mittelgeschoss und -unterpol untersuchten. Syversveen ermittelte acht Messwerte pro Transplantat, wir verwendeten 15 Messungen. T. Karlas hatte an der Leber gezeigt, dass die Anzahl an ARFI-Messungen die Messgenauigkeit beeinflusst und empfahl idealerweise die Ermittlung von zehn Messwerten (Karlas, Pfrepper et al. 2011). Diesbezügliche Untersuchungen für Transplantatnieren liegen noch nicht vor. Knapp die Hälfte des Kollektivs aus der Studie von Syverseveen wurde sechs Wochen nach Transplantation untersucht. Bis auf die akute Abstoßung wurden leider keine Angaben zu weiteren pathologischen Veränderungen wie beispielsweise die akute tubuläre Nekrose gemacht, welche die Ergebnisse der ARFI-Messungen möglicherweise beeinflusst haben könnten. Während wir für unsere Analysen mit dem Pilotkollektiv lediglich die im Transplantat vorliegende interstitielle Fibrose berücksichtigt hatten, führten wir beim Folgekollektiv eine differenziertere Betrachtung des histologischen Ergebnisses durch. Patienten mit akuter Abstoßung (Gruppe A) und anderen Pathologien (Gruppe B) wie z.B. Medikamententoxizität und akute tubuläre Nekrose wurden unterschieden. Es erfolgte eine Analyse der Subgruppen mit Fibrose-Score 0 bis 3 hinsichtlich des Unterschiedes der ARFI-Werte in den Gruppen mit akuter Abstoßung (A) und anderen Pathologien (B). Für Transplantate mit gleichem Fibrose-Score unterschieden sich bei Grad 0 und 1 die

ARFI-Messwerte zwischen Gruppe A und B signifikant, wobei jeweils in der Gruppe mit akuter Abstoßung die höheren Scherwellengeschwindigkeiten anzutreffen waren. Ungeachtet des Fibrosegrades zeigten sich auch in der Gesamtgruppe mit akuter Abstoßung signifikant höhere ARFI-Messergebnisse als in der Gruppe mit anderen Pathologien .

Interessanterweise waren in der darauf folgenden Korrelationsanalyse die ARFI-Mittelwerte im Gesamtkollektiv sowie in der Gruppe mit akuter Abstoßung signifikant mit dem Fibrosegrad (IFTA) korreliert, keine signifikante Korrelation ergab sich jedoch für die Gruppe mit anderen Pathologien. Aus diesen Ergebnissen lässt sich zum einen schlussfolgern, dass neben dem histologischen Fibrosegrad weitere im Transplantat vorliegende Pathologien einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis von ARFI-Messungen haben. Insbesondere die akute Abstoßung, welche u.a. ein interstitielles Ödem und Einwanderung von Entzündungszellen mit sich bringt (Chon, Brennan 2011), führte in unserer Studie ebenfalls zu einer Erhöhung der gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten und somit der Steifigkeit des Transplantates. Der mögliche Einfluss von inflammatorischem Geschehen auf die Gewebssteifigkeit wurde in Studien aus dem Bereich der Hepatologie bereits gezeigt. Die mittels FibroScan® gemessenen Steifigkeitswerte waren in der Leber bei akuter Hepatitis erhöht (Arena, Vizzutti et al. 2008). Mittlerweile wurden mehrere Publikationen veröffentlicht, die auch einen Zusammenhang zwischen den ARFI-Messwerten und Markern inflammatorischer Aktivität im Leberbiopsat vermuten lassen (Rifai, Cornberg et al. 2011; Ebinuma, Saito et al. 2011).

In der Gruppe mit anderen Pathologien (Gruppe B) ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den ARFI-Mittelwerten und dem Fibrosegrad (IFTA). Eine mögliche Erklärung hierfür kann in der Inhomogenität dieser Gruppe hinsichtlich der vorliegenden Pathologien gesehen werden. Die verschiedenen histopathologischen Entitäten könnten die ARFI-Messergebnisse auf unterschiedliche Weise beeinflussen. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven erscheinen sinnvoll, um den Einfluss histologischer Veränderungen auf die ARFI-Messergebnisse im Nierentransplantat genauer zu analysieren.

Weitere interessante Ergebnisse lieferten auch unsere Untersuchungen an Nierentransplantaten mit dem Verlaufskollektiv. Die mittleren ARFI-Werte stiegen bei Patienten mit akuter, bioptisch gesicherter Abstoßung um durchschnittlich 17 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert bei stabiler Transplantatfunktion. Dahingegen konnte

bei Transplantaten mit "anderer Pathologie" kein Anstieg der ARFI-Messwerte verzeichnet werden. Die RI-Mittelwerte zeigten keine relevanten Veränderungen. Dahingegen wurden die Nieren in der Gruppe mit akuter Abstoßung bei den Verlaufsmessungen größer gemessen, wie gemäß dem bekannten Anstieg der Nierengröße bei Patienten mit akutem Nierenversagen und akuter Abstoßung zu erwarten war (Stock 2009). Zwar wurden die vorliegenden Ergebnisse an einem kleinen Patientenkollektiv ermittelt, jedoch ist die vorliegende Studie die erste Arbeit, die sich mit ARFI-Messungen am Nierentransplantat im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen beschäftigt hat. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen erscheinen auch hier nötig und interessant.

4.3 Perspektiven für ARFI bei der Evaluierung von Eigennieren und Transplantatnieren

Zusammenfassend betrachtet hat die vorliegende Arbeit einige Aspekte bezüglich der neuen ARFI-Technologie untersucht. Insbesondere der mögliche Einfluss der akuten Abstoßung im Transplantat auf die ARFI-Messergebnisse wurde in unserer Studie erstmals postuliert. Es muss jedoch kritisch darauf hingewiesen werden, dass in den sechs für die vorliegende Arbeit untersuchten Kollektiven jeweils nur relativ kleine Patientenzahlen enthalten waren. Die Überprüfung unserer Ergebnisse anhand größerer Folgestudien ist anzustreben. Weitere Aspekte wie die Intra- und Interobserver-Variabilität der Messergebnisse sollten untersucht werden.

Die Anwendbarkeit von ARFI an den Eigennieren ist momentan noch aufgrund messtechnischer Probleme nur mit Einschränkungen möglich. Begrenzte Eindringtiefe, hohe Zahl an Fehlmessungen sowie hohe Standardabweichung beschränken die Anwendbarkeit und Aussagekraft der Methode im Routine-Ultraschallbetrieb. Durch die Weiterentwicklung der ARFI-Technologie lässt sich hier auf Besserung hoffen.

Für die Anwendung des Verfahrens an Transplantatnieren zeigten sich eine gute klinische Praktikabilität sowie erste aussagekräftige Ergebnisse. Auf dem heutigen Stand der Technik ist ein Ersatz der Nierenbiopsie durch ARFI alleine jedoch nicht in Sicht. Möglicherweise könnte die Kombination mit weiteren Ultraschallmethoden hier neue Wege eröffnen. Verfahren wie die Kontrastmittelsonographie werden in diesem Zusammenhang aktuell untersucht, wobei sich bei der akuten Abstoßung eine verlängerte Anflutungszeit im Nierenkortex gezeigt hat (Fischer, Filimonow et al. 2008; Grzelak, Szymczyk et al. 2011).

Zusammenfassung

Die quantitative Scherwellenelastographie „Acoustic Radiation Force Impulse“ (ARFI-Quantification) ist ein Verfahren zur ultraschallbasierten Bestimmung von Härtegraden in Geweben. Wir untersuchten diese neue elastographische Methode an der Niere. Im Fokus standen hierbei zunächst die praktische Anwendbarkeit der Methode und Ermittlung potenzieller Einflussfaktoren auf die ARFI-Messergebnisse bei nierengesunden Probanden und Patienten mit stabiler Transplantatfunktion.

Darüber hinaus untersuchten wir in weiteren Kollektiven die klinisch relevante Assoziation zwischen ARFI-Scherwellengeschwindigkeiten und dem histologischen Fibrosegrad (IFTA) im Nierentransplantat sowie das Verhalten von ARFI-Messergebnissen bei verschiedenen Ursachen der Transplantatdysfunktion. In einem weiteren Kollektiv wurde ARFI in Verlaufsmessungen an Nierentransplantaten bei stabiler Transplantatfunktion und anschließender Funktionsverschlechterung evaluiert.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem High-End-Ultraschallgerät Siemens Acuson S2000™ (Siemens, Erlangen) unter Anwendung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls durchgeführt.

Eine Pilotstudie (n=10) zur optimalen Untersuchungsposition für ARFI-Messungen an Eigennieren zeigte in Rücken- Seiten- und Bauchlage statistisch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der ARFI-Messwert-Variation, die Messung in Seitenlage sollte jedoch aus anatomischen Gründen vermieden werden.

Im nachfolgenden Eigennieren-Normkollektiv (n=39) gewannen wir wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Einschränkungen der neuen Methode. So konnten 18 Prozent der für die Studie rekrutierten Patienten aufgrund des hohen BMI 35,5 ($\pm 6,1$) und sich hierbei auswirkender technischer Limitationen der ARFI-Methode (Eindringtiefe maximal 5,5 cm) nicht untersucht werden, zudem fiel hier eine hohe Rate an Fehlmessungen (43 Prozent) auf. Die Korrelationsanalyse mit den möglichen Einflussfaktoren Alter und BMI der Probanden auf die ARFI-Messergebnisse ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen den Einflussfaktoren und ARFI-Messwerten.

Im Anschluss untersuchten wir ein Kollektiv von Transplantatnieren (n=40) mit stabiler Transplantatfunktion auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Einflussfaktoren

und ARFI-Messergebnissen. Hier zeigte lediglich die Korrelation zwischen mittleren RI-Werten und Alter des Transplantatempfängers einen signifikanten Zusammenhang.

Im Anschluss an die technischen Pilotstudien wurden Nierentransplantierte vor Transplantatbiopsie mittels ARFI-Elastographie untersucht und die Messwerte anschließend mit dem Biopsieergebnis korreliert.

Im Transplantatnieren-Pilotkollektiv (n=18) war die moderate Korrelation zwischen den ARFI-Messergebnissen und dem histologisch bestätigten Fibrosegrad (IFTA) signifikant. ARFI- und RI-Werte erschienen nach dieser ersten Analyse als potenziell unabhängige Erklärungsvariablen für den Fibrosegrad.

Im Transplantatnieren-Folgekollektiv (n=33) wurden die Analysen an einer größeren Patientenzahl wiederholt. Die Korrelation zwischen ARFI-Mittelwerten und Fibrosegrad war hierbei weiterhin signifikant, der Einfluss des RI bestätigte sich jedoch nicht. Darüber hinaus wurden Transplantate mit gleichem Fibrosegrad auf die Unterschiede der ARFI-Messergebnisse zwischen der Gruppe mit akuter Abstoßung und anderen Pathologien untersucht. Für niedrige Fibrosegrade zeigten sich in der Gruppe mit akuter Abstoßung signifikant höhere ARFI-Messwerte als in der Gruppe mit anderen Pathologien. Wir konnten somit erstmals postulieren, dass das inflammatorische Geschehen im Rahmen der akuten Abstoßungsreaktion im Transplantat neben der mit chronischen Veränderungen einhergehenden Transplantatfibrose möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die ARFI-Messergebnisse hat. Daneben ließ sich aus den Ergebnissen der Korrelationsanalysen in der Gruppe mit anderen Pathologien schlussfolgern, dass verschiedene histopathologische Entitäten die ARFI-Messwerte möglicherweise auf unterschiedliche Weise beeinflussen.

Im Transplantatnieren-Verlaufskollektiv (n=8) stiegen die mittleren ARFI-Werte bei Patienten mit akuter, bioptisch gesicherter Abstoßung um durchschnittlich 17 Prozent im Vergleich zum Ausgangswert bei stabiler Transplantatfunktion. Dahingegen konnte bei Transplantaten mit "anderer Pathologie" kein Anstieg der ARFI-Messwerte verzeichnet werden. Nachdem einzelne ARFI-Messungen alleine nicht auf die im Transplantat vorliegende Pathologie schließen lassen, liegt das Potential der ARFI-Methode möglicherweise in der Anwendung bei Verlaufsuntersuchungen.

5 Literaturverzeichnis

- Allen, K. S., Jorkasky, D. K., Arger, P. H., Velchik, M. G., Grumbach, K., Coleman, B. G., Mintz, M. C., Betsch, S. E. and Perloff, L. J. Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. *Radiology* 1988; 169: 371-376.
- Almond, P. S., Matas, A., Gillingham, K., Dunn, D. L., Payne, W. D., Gores, P., Gruessner, R. and Najarian, J. S. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756; discussion 756-757.
- Amann, K. Transplantatbiopsien. (CME). *Der Nephrologe* 2010; 5: 67-76.
- Arena, U., Vizzutti, F., Corti, G., Ambu, S., Stasi, C., Bresci, S., Moscarella, S., Boddi, V., Petrarca, A., Laffi, G., Marra, F. and Pinzani, M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384.
- Arndt, R., Schmidt, S., Loddenkemper, C., Grunbaum, M., Zidek, W., van der Giet, M. and Westhoff, T. H. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography--a pilot study. *Transpl Int* 2010; 23: 871-877.
- Behler, R. H., Nichols, T. C., Zhu, H., Merricks, E. P. and Gallippi, C. M. ARFI imaging for noninvasive material characterization of atherosclerosis. Part II: toward in vivo characterization. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 278-295.
- Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A., Danila, M. and Sendroiu, M. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason* 2011; 13: 135-140.
- Boursier, J., Isselin, G., Fouchard-Hubert, I., Oberti, F., Dib, N., Lebigot, J., Bertrais, S., Gallois, Y., Cales, P. and Aube, C. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1074-1084.
- Castera, L., Forns, X. and Alberti, A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847.
- Castera, L., Foucher, J., Bernard, P. H., Carvalho, F., Allaix, D., Merrouche, W., Couzigou, P. and de Ledinghen, V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835.
- Cho, S. H., Lee, J. Y., Han, J. K. and Choi, B. I. Acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of focal solid hepatic lesions: preliminary findings. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 202-208.
- Chon, J., Brennan, D. Acute renal allograft rejection: Diagnosis. *UpToDate* 2011; Murphy B. (Ed.).
- Clevert, D. A., Stock, K., Klein, B., Slotta-Huspenina, J., Prantl, L., Heemann, U. and Reiser, M. Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging and contrast-enhanced ultrasound in renal tumors of unknown etiology in comparison to histological findings. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 43: 95-107.
- Deane, C. Doppler and color Doppler ultrasonography in renal transplants: chronic rejection. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 539-544.
- Donald, I., Macvicar, J. and Brown, T. G. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958; 1: 1188-1195.
- Dumont, D., Behler, R. H., Nichols, T. C., Merricks, E. P. and Gallippi, C. M. ARFI imaging for noninvasive material characterization of atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1703-1711.
- Dussik, K.T. Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. *Z Ges Neurol Psychiat* 1942; 174: 153-168

- Ebinuma, H., Saito, H., Komuta, M., Ojiro, K., Wakabayashi, K., Usui, S., Chu, P. S., Umeda, R., Ishibashi, Y., Takayama, T., Kikuchi, M., Nakamoto, N., Yamagishi, Y., Kanai, T., Ohkuma, K., Sakamoto, M. and Hibi, T. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan((R)). *J Gastroenterol* 2011; 46: 1238-1248.
- Fahey, B. J., Hsu, S. J., Wolf, P. D., Nelson, R. C. and Trahey, G. E. Liver ablation guidance with acoustic radiation force impulse imaging: challenges and opportunities. *Phys Med Biol* 2006; 51: 3785-3808.
- Fahey, B. J., Nelson, R. C., Bradway, D. P., Hsu, S. J., Dumont, D. M. and Trahey, G. E. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol* 2008; 53: 279-293.
- Fahey, B. J., Nightingale, K. R., Nelson, R. C., Palmeri, M. L. and Trahey, G. E. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 1185-1198.
- Fahey, B. J., Nightingale, K. R., Stutz, D. L. and Trahey, G. E. Acoustic radiation force impulse imaging of thermally- and chemically-induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 321-328.
- Fierbinteanu-Braticevici, C., Andronescu, D., Usvat, R., Cretoiu, D., Baicus, C. and Marinocchi, G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5525-5532.
- Fischer, T., Filimonow, S., Rudolph, J., Morgera, S., Budde, K., Slowinski, T., Ebeling, V., Taymoorian, K., Giessing, M. and Thomas, A. Arrival time parametric imaging: a new ultrasound technique for quantifying perfusion of kidney grafts. *Ultraschall Med* 2008; 29: 418-423.
- Foucher, J., Castera, L., Bernard, P. H., Adhoute, X., Laharie, D., Bertet, J., Couzigou, P. and de Ledinghen, V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411-412.
- Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., Conte, D., Donato, M. F., Ronchi, G. and Colombo, M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973.
- Frentzel-Beyme, B. [From echo-sounding to color doppler sonography. The history of diagnostic ultrasonic diagnosis.]. *Radiologe* 2005; 45: 363-370.
- Frey, H. [Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity]. *Radiologe* 2003; 43: 850-855.
- Friedewald, S. M., Molmenti, E. P., Friedewald, J. J., Dejong, M. R. and Hamper, U. M. Vascular and nonvascular complications of renal transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 127-139.
- Friedrich-Rust, M., Nierhoff, J., Lupsor, M., Sporea, I., Fierbinteanu-Braticevici, C., Strobel, D., Takahashi, H., Yoneda, M., Suda, T., Zeuzem, S. and Herrmann, E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: e212-219.
- Friedrich-Rust, M., Ong, M. F., Herrmann, E., Dries, V., Samaras, P., Zeuzem, S. and Sarrazin, C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 758-764.
- Friedrich-Rust, M., Wunder, K., Kriener, S., Sotoudeh, F., Richter, S., Bojunga, J., Herrmann, E., Poynard, T., Dietrich, C. F., Vermehren, J., Zeuzem, S. and Sarrazin, C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604.

- Genkins, S. M., Sanfilippo, F. P. and Carroll, B. A. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 535-539.
- Goertz, R. S., Amann, K., Heide, R., Bernatik, T., Neurath, M. F. and Strobel, D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry--a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *Eur J Radiol* 2010; 80: e226-230.
- Goertz, R. S., Zopf, Y., Jugl, V., Heide, R., Janson, C., Strobel, D., Bernatik, T. and Haendl, T. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010; 31: 151-155.
- Grzelak, P., Szymczyk, K., Strzelczyk, J., Kurnatowska, I., Sapiuha, M., Nowicki, M. and Stefanczyk, L. Perfusion of kidney graft pyramids and cortex in contrast-enhanced ultrasonography in the determination of the cause of delayed graft function. *Ann Transplant* 2011; 16: 48-53.
- Heide, R., Strobel, D., Bernatik, T. and Goertz, R. S. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. *Ultraschall Med* 2010; 31: 405-409.
- Henderson, L. K., Nankivell, B. J. and Chapman, J. R. Surveillance protocol kidney transplant biopsies: their evolving role in clinical practice. *Am J Transplant* 2011; 11: 1570-1575.
- Howry, D. H. and Bliss, W. R. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J Lab Clin Med* 1952; 40: 579-592.
- Hsu, S. J., Bouchard, R. R., Dumont, D. M., Wolf, P. D. and Trahey, G. E. In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 1706-1719.
- Itoh, A., Ueno, E., Tohno, E., Kamma, H., Takahashi, H., Shiina, T., Yamakawa, M. and Matsumura, T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-350.
- Karlas, T., Pfrepper, C., Wiegand, J., Wittekind, C., Neuschulz, M., Mossner, J., Berg, T., Troltsch, M. and Keim, V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1458-1467.
- Kato, K., Sugimoto, H., Kanazumi, N., Nomoto, S., Takeda, S. and Nakao, A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int* 2008; 28: 1264-1271.
- Kelcz, F., Pozniak, M. A., Pirsch, J. D. and Oberly, T. D. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 531-535.
- Knottner, R. 40 years of ultrasound real-time grayscale diagnostics. *Ultraschall Med* 2006; 27: 214-216.
- Kossoff, G. Display techniques in ultrasound pulse echo investigations: a review. *J Clin Ultrasound* 1974; 2: 61-72.
- Krumme, B. Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c24-28.
- Krumme, B., Grotz, W., Kirste, G., Schollmeyer, P. and Rump, L. C. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 813-816.
- Lupsor, M., Badea, R., Stefanescu, H., Sparchez, Z., Branda, H., Serban, A. and Maniu, A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18: 303-310.

- Lyshchik, A., Higashi, T., Asato, R., Tanaka, S., Ito, J., Mai, J. J., Pellot-Barakat, C., Insana, M. F., Brill, A. B., Saga, T., Hiraoka, M. and Togashi, K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237: 202-211.
- Mengel, M., Chapman, J. R., Cosio, F. G., Cavaille-Coll, M. W., Haller, H., Halloran, P. F., Kirk, A. D., Mihatsch, M. J., Nankivell, B. J., Racusen, L. C., Roberts, I. S., Rush, D. N., Schwarz, A., Seron, D., Stegall, M. D. and Colvin, R. B. Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant* 2007; 7: 512-517.
- Miyanağa, N., Akaza, H., Yamakawa, M., Oikawa, T., Sekido, N., Hinotsu, S., Kawai, K., Shimazui, T. and Shiina, T. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 2006; 13: 1514-1518.
- Mostbeck, G. H., Kain, R., Mallek, R., Derfler, K., Walter, R., Havelec, L. and Tscholakoff, D. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 189-194.
- Nightingale, K., McAleavey, S. and Trahey, G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1715-1723.
- Nightingale, K., Soo, M. S., Nightingale, R. and Trahey, G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 227-235.
- Nightingale, K., Soo, M., Palmeri, M., Congdon, A., Frinkley, K., Trahey, G. Imaging tissue mechanical properties using impulsive acoustic radiation force. *IEEE Biomed Imaging Sympos* 2004; 1: 41-44.
- Nightingale, K.R., Zhai, L., Dahl, J.J., Frinkley, K.D., Palmeri, M.L. Shear wave velocity estimation using acoustic radiation force impulsive excitation in liver in vivo. *Proceedings of Institute of Electrical and Electronics Engineers Ultrasonics Symposium* 2006; Vancouver, British Columbia, Canada: Institute of Electrical and Electronics Engineers: 1156-1160.
- Opelz, G. and Dohler, B. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 661-666.
- Osaki, A., Kubota, T., Suda, T., Igarashi, M., Nagasaki, K., Tsuchiya, A., Yano, M., Tamura, Y., Takamura, M., Kawai, H., Yamagiwa, S., Kikuchi, T., Nomoto, M. and Aoyagi, Y. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2918-2925.
- Perrella, R. R., Duerinckx, A. J., Tessler, F. N., Danovitch, G. M., Wilkinson, A., Gonzalez, S., Cohen, A. H. and Grant, E. G. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 544-550.
- Platt, J. F., Ellis, J. H., Rubin, J. M., DiPietro, M. A. and Sedman, A. B. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:1223-1227.
- Popescu, A., Sporea, I., Sirli, R., Bota, S., Focsa, M., Danila, M., Nicolita, D., Martie, A., Sendroiu, M. and Juchis, A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 2011; 13: 33-37.
- Radermacher, J. Sonographie der Nieren und NierengefäÙe. Teil I: Normalbefunde, angeborene Erkrankungen, renoparenchymatöÙe Erkrankungen. *Internist* 2003; 44: 1283-1299
- Radermacher, J., Mengel, M., Ellis, S., Stuht, S., Hiss, M., Schwarz, A., Eisenberger, U., Burg, M., Luft, F. C., Gwinner, W. and Haller, H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349: 115-124.
- Rago, T., Santini, F., Scutari, M., Pinchera, A. and Vitti, P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-2922.

- Restrepo-Schafer, I. K., Schwerk, W. B., Muller, T. F., Prinz, H., Gorg, C. and Arnold, R. [Intrarenal doppler flow analysis in patients with kidney transplantation and stable transplant function]. *Ultraschall Med* 1999; 20:87-92.
- Rifai, K., Cornberg, J., Mederacke, I., Bahr, M. J., Wedemeyer, H., Malinski, P., Bantel, H., Boozari, B., Potthoff, A., Manns, M. P. and Gebel, M. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 2011; 43: 491-497.
- Rifkin, M. D., Needleman, L., Pasto, M. E., Kurtz, A. B., Foy, P. M., McGlynn, E., Canino, C., Baltarowich, O. H., Pennell, R. G. and Goldberg, B. B. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148 :759-762.
- Rigsby, C. M., Taylor, K. J., Weltin, G., Burns, P. N., Bia, M., Princenthal, R. A., Kashgarian, M. and Flye, M. W. Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. *Radiology* 1986; 158: 375-378.
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M. and Palau, R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713.
- Solez, K., Colvin, R. B., Racusen, L. C., Sis, B., Halloran, P. F., Birk, P. E., Campbell, P. M., Cascalho, M., Collins, A. B., Demetris, A. J., Drachenberg, C. B., Gibson, I. W., Grimm, P. C., Haas, M., Lerut, E., Liapis, H., Mannon, R. B., Marcus, P. B., Mengel, M., Mihatsch, M. J., Nankivell, B. J., Nিকেleit, V., Papadimitriou, J. C., Platt, J. L., Randhawa, P., Roberts, I., Salinas-Madriga, L., Salomon, D. R., Seron, D., Sheaff, M. and Weening, J. J. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526.
- Son, C. Y., Kim, S. U., Han, W. K., Choi, G. H., Park, H., Yang, S. C., Choi, J. S., Park, J. Y., Kim, D. Y., Ahn, S. H., Chon, C. Y. and Han, K. H. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06814.x
- Sporea, I., Sirlu, R., Popescu, A., Bota, S., Badea, R., Lupșor, M., Focsa, M. and Danila, M. Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3824-3829.
- Stock, K. Ultraschall der Niere und ableitenden Harnwege. *Nephrologe* 2009; 4: 273-285
- Stock, K. F. [Ultrasound diagnostics of renal blood vessels and transplant kidney]. *Radiologe* 2009; 49: 1040-1047.
- Stock, K. F., Klein, B. S., Vo Cong, M. T., Sarkar, O., Romisch, M., Regenbogen, C., Buttner, M., Schuster, T., Matevossian, E., Amann, K., Clevert, D. A., Heemann, U. and Kuchle, C. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46:139-148.
- Stock, K., Klein, B., Clevert, DA., Heemann, U., Zilker, T., Schmid, RM., Wagenpfeil, S., Lersch, C. Evaluation der klinischen Wertigkeit des Taschenformat-Ultraschallgeräts „Acuson P10“ im Vergleich zum High-End-Gerät beim bettseitigen Routine-Ultraschall. *Ultraschall Med* 2008; S03 (V 22): 29
- Strobel, D., Seitz, K., Blank, W., Schuler, A., Dietrich, C., von Herbay, A., Friedrich-Rust, M., Kunze, G., Becker, D., Will, U., Kratzer, W., Albert, F. W., Pachmann, C., Dirks, K., Strunk, H., Greis, C. and Bernatik, T. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med* 2008; 29: 499-505.

- Syversveen, T., Brabrand, K., Midtvedt, K., Strom, E. H., Hartmann, A., Jakobsen, J. A. and Berstad, A. E. Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification--a pilot study. *Transpl Int* 2010; 24: 100-105.
- Takahashi, H., Ono, N., Eguchi, Y., Eguchi, T., Kitajima, Y., Kawaguchi, Y., Nakashita, S., Ozaki, I., Mizuta, T., Toda, S., Kudo, S., Miyoshi, A., Miyazaki, K. and Fujimoto, K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 2010; 30: 538-545.
- Thalhammer, C., Aschwanden, M., Mayr, M., Staub, D. and Jaeger, K. A. Colour-coded duplex sonography after renal transplantation. *Ultraschall Med* 2007; 28: 6-21; quiz 25.
- Thomas, A., Fischer, T., Frey, H., Ohlinger, R., Grunwald, S., Blohmer, J. U., Winzer, K. J., Weber, S., Kristiansen, G., Ebert, B. and Kummel, S. Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 335-340.
- Tsutsumi, M., Miyagawa, T., Matsumura, T., Kawazoe, N., Ishikawa, S., Shimokama, T., Shiina, T., Miyanaga, N. and Akaza, H. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 250-255.
- Tublin, M. E., Bude, R. O. and Platt, J. F. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 885-892.
- Vella, J., Brennan, D. Chronic renal allograft nephropathy. *UpToDate* 2011: Murphy B. (Ed.).
- Vizzutti, F., Arena, U., Marra, F. and Pinzani, M. Elastography for the non-invasive assessment of liver disease: limitations and future developments. *Gut* 2009; 58: 157-160.
- Von Ramm, O. T. D. R., Durham, NC, Smith, Stephen W. Patent 1987: "Three-dimensional imaging system." United States.
- Whittier, W. L. and Korbet, S. M. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 661-665.
- Wollenberg, K., Waibel, B., Pisarski, P., Rump, L. C., Kirste, G. and Krumme, B. Careful clinical monitoring in comparison to sequential Doppler sonography for the detection of acute rejection in the early phase after renal transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: S45-51.
- Woo, J. Obstetric Ultrasound, Baker 2006. <http://www.ob-ultrasound.net/baker.html> Stand: 10.07.2012
- Yoneda, M., Suzuki, K., Kato, S., Fujita, K., Nozaki, Y., Hosono, K., Saito, S. and Nakajima, A. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640-647.
- Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A., Christidis, C., Mal, F., Kazemi, F., de Ledinghen, V., Marcellin, P., Dhumeaux, D., Trinchet, J. C. and Beaugrand, M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.

6 Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
ATN	akute tubuläre Nekrose
BMI	Body-Mass-Index
CAN	chronische Allograft-Nephropathie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
IF	interstitielle Fibrose
IFTA	interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
IQR	interquartile range = Interquartilsabstand
pw	pulse-wave
RI	Resistance Index
ROI	region-of-interest
RTE	Real-time-Elastographie
SWV	shear wave velocity
TA	Tubulusatrophie
TE	Transiente Elastographie

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich einen großen Dank an Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann aussprechen, der mir die Durchführung der Doktorarbeit an seiner Abteilung ermöglichte und ein jederzeit offener und konstruktiver Ansprechpartner war.

Für die Betreuung meiner Doktorarbeit gilt mein besonderer Dank Dr. Konrad Stock, der mich als Studentin für die Sonographie begeisterte und mir in allen Phasen der Dissertation stets motivierend und jederzeit erreichbar mit Rat und Tat zur Seite stand. Neben der wissenschaftlichen Erfahrung durch einen ersten eigenen Kongressvortrag, Posterpräsentation und Mitarbeit an Publikationen war die Zeit im Ultraschalllabor bei Dr. Stock nicht zuletzt durch die Teilhabe an seiner klinischen Erfahrung und das Lernen an seinem vorbildlichen Umgang mit Patienten und Mitarbeitern von unschätzbarem Wert für mich.

In der Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar gilt mein Dank Dr. Claudius Kühle, der mich bei nephrologischen Fragen beriet. Des Weiteren danke ich Privatdozent Dr. Jens Lutz für das hervorragende Wahlfach Nephrologie und die Offenheit für Fragen meinerseits. Privatdozent Dr. Lutz Renders war mir durch die Beantwortung von Fragen zur Nierenhistologie eine große Hilfe. Hierfür möchte ich ihm danken.

Auf Seiten der Assistenten im Ultraschalllabor möchte ich Dr. Claudia Regenbogen, Dr. Minh Vo-Cong, Dr. Oliver Sarkar und Dr. Max Römisch danken, die durch die Rekrutierung von Patienten und Untersuchung mittels ARFI einen wichtigen Beitrag zu meiner Doktorarbeit geleistet haben.

Den Mitarbeitern des Transplantationsbüros danke ich für die Unterstützung bei der Recherche nach Eurotransplant-Daten.

In der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar danke ich Univ.-Prof. Dr. Henning Bier für die Genehmigung der Rekrutierung von Patienten für das Normkollektiv. Des Weiteren danke ich Dr. Andreas Knopf für die freundliche Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Archivs im Klinikum rechts der Isar für die unkomplizierte Unterstützung bei der Suche nach Patientenakten.

Im IMSE gebührt mein Dank besonders Professor Dr. Stefan Wagenpfeil und Dr. Tibor Schuster, die mir freundlicherweise sehr flexible Terminabsprachen ermöglichten und mich statistisch sehr gut beraten haben.

In der Nephropathologie des Klinikums Erlangen waren es besonders Frau Professor Dr. Kerstin Amann und Frau Dr. Maike Büttner, die - stets auch bei kurzfristigen Terminvorgaben – die Befundung der Nierenbiopsien vornahmen. Ihnen und ihren Mitarbeitern gilt mein besonderer Dank.

Ein besonders großer Dank gilt meinen Eltern Hans und Evelyn Klein, meinen Geschwistern sowie meinen Freunden, hierbei insbesondere Dr. Christa und Dr. Volker Vossius, für die moralische Unterstützung während meines gesamten Studiums und im Verlaufe der Dissertation. Meinem Bruder, Diplom-Informatiker Gunther Klein, danke ich besonders für die Unterstützung bei Layout und EDV-technischen Fragen. Einige meiner Freunde stellten sich als Probanden für die ARFI-Durchführbarkeitsstudie zur Verfügung, hierfür danke ich ihnen herzlich.

Zuletzt richte ich meinen besonderen Dank an alle Patientinnen und Patienten, die durch ihre bereitwillige Teilnahme an der Studie diese Arbeit ermöglicht haben.