

Michael Christian Artur Scharf

Dr. med.

Explorative Untersuchung zur Etablierung der transienten Elastographie (FibroScan®) am Nierentransplantat

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Sommerer

Trotz einer deutlichen Verbesserung im Kurzzeitüberleben hat sich das Langzeitüberleben nierentransplantierte Patienten kaum verbessert. Hauptursache für den späten Transplantatverlust ist die chronische Transplantatdysfunktion. Bislang ist eine frühzeitige Diagnose und somit die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention nur mittels einer Transplantatbiopsie möglich. In der Hepatologie hat sich mit der Transienten Elastographie (TE) in den letzten Jahren eine nicht-invasive Methode zur Diagnose einer Leberfibrose etabliert. Ziel dieser Arbeit war es, die Anwendbarkeit und Verlässlichkeit dieser Methodik am Nierentransplantat zu evaluieren und mögliche Störfaktoren zu identifizieren.

In drei Studienabschnitten wurde bei insgesamt 194 Patienten die Steifigkeit des Nierentransplantates mittels TE (FibroScan®) bestimmt, sowie klinische und anatomische Parameter dokumentiert. Im Rahmen der Studie kam es auch aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Voraussetzungen bei der Untersuchung des Nierentransplantates zu Modifikationen des Studienprotokolls. Im ersten Abschnitt wurden die Messungen mit einem Standard-FibroScan® am Pol des Transplantats durchgeführt. Ab dem zweiten Abschnitt wurde ein Studien-FibroScan® der Firma Echosens® mit zwei unterschiedlichen Messsonden eingesetzt und sowohl an der Pars Media (PM), als auch an beiden Transplantatpolen Daten erhoben. Im dritten Abschnitt erfolgte bei frei wählbarem Messbereich nur noch eine Messung am Pol, sowie an der PM. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der letzten beiden Studienabschnitte in einem Gesamtkollektiv zusammengefasst und ausgewertet. Aufgrund von beobachteten Fehlmessungen während der Durchführung, schloss sich eine computerbasierte Nachbearbeitung der Bild-Daten der letzten beiden Studienabschnitte an. Eine spezielle Software der Herstellerfirma ermöglichte eine manuelle Korrektur des Messbereiches. Im Weiteren wurden zur genaueren Beurteilung der renalen Grundelastizität

und der strukturellen Darstellung des Nierentransplantats im FibroScan® explorativ Messungen am Schweinetiermodell durchgeführt.

Das Gesamtkollektiv umfasste die 164 Probanden des zweiten und dritten Studienabschnitts (Durchschnittsalter $49,9 \pm 15,2$ Jahre, Zeit seit der Transplantation $4,7 \pm 9,5$ Jahre; BMI = $25,5 \pm 4,0$ kg/m²) und ergab für den Polbereich eine durchschnittliche Steifigkeit von $34,8 \pm 19,6$ kPa (Haut-Transplantat-Abstand $2,5 \pm 1,0$; Parenchymdicke $3,4 \pm 0,8$ cm) und für die Pars Media von $33,6 \pm 19,1$ kPa (Haut-Transplantat-Abstand $2,3 \pm 1,1$; Parenchymdicke $1,8 \pm 0,5$ cm). Insgesamt waren 94,5 % aller Messungen erfolgreich (310 von 328 Messreihen). Weder für die Originalwerte, noch für die nachbearbeiteten FibroScan®-Messungen, zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen Steifigkeit und klinischen Parametern wie Kreatinin oder RI. Bei der Auswertung der Originalwerte wies jedoch das Kollektiv mit einer eGFR > 50 ml/min an Pol und PM durchschnittlich niedrigere Steifigkeiten auf, als die Gruppe mit einer eGFR < 50 ml/min.

Hinsichtlich möglicher Störfaktoren zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein inverser statistischer Zusammenhang zwischen Haut-Transplantat-Abstand und der Erfolgsrate der FibroScan®-Messung (Pol: $r_{sp} = -0,50$; $p < 0,001$; PM: $r_{sp} = -0,56$; $p < 0,001$). Andere Faktoren wie Parenchymdicke, Probanden- und Zeit nach Transplantation hatten keinen wesentlichen Einfluss. Ein Anstieg der Retentionsparameter zum Untersuchungszeitpunkt ging im Gesamtkollektiv mit einem Anstieg der Steifigkeit einher (Pol= + 2,4 %; PM= + 17,7 %). Die Ergebnisse der nachbearbeiteten FibroScan®-Werte bestätigten diese Tendenz für den mittleren Messbereich, zeigten jedoch keinen Anstieg für den Polbereich. Analog zu den Problemen der TE der Leber bei Aszites führten peri- oder intrarenale Flüssigkeitsansammlungen bei den Probanden zu durchschnittlich 12,2 % bzw. 17,3 % niedrigeren Erfolgsraten an Pol und PM.

Bei fixen Messbereichen bestehen große Unterschiede zwischen den verschiedenen Messpunkten. Ein frei wählbarer und anpassbarer Messbereich ist Voraussetzung, um die Zuverlässigkeit und Messgenauigkeit zu erhöhen. Bezüglich der Reproduzierbarkeit zeigten sich nach der Nachbearbeitung gute Ergebnisse für Intrauntersuchervariabilität (Pol: ICC= 0,67 [0,32; 0,86]; $r_{sp} = 0,62$; $p = 0,006$; PM: ICC= 0,56 [0,15; 0,81]; $r_{sp} = 0,62$; $p = 0,006$) und Interuntersuchervariabilität (Pol: ICC= 0,85 [0,52; 0,96]; $r_{sp} = 0,78$; $p = 0,007$; PM: ICC= 0,60 [0,24; 0,90]; $r_{sp} = 0,67$; $p = 0,017$), entsprechend einem hohen Maß an Übereinstimmung der Messreihen.

Die Ergebnisse der FibroScan®-Messung an den beiden Versuchstieren lagen mit durchschnittlich $42,8 \pm 19,4$ kPa für den Polbereich und $36,1 \pm 22,9$ kPa für die Pars Media

deutlich über den aus der Hepatologie bekannten Normwerten ($5,5 \pm 1,6$ kPa). Die Annahme einer höheren renalen Grundsteifigkeit wird zusätzlich durch die durchgängig hohen Steifigkeitswerte aller drei Studienabschnitte (Pol= 26,5-35,4 kPa; PM= 32,3- 34,2 kPa), sowie der nachbearbeiteten Daten (Pol = 42,6-45,4 kPa; PM= 44,9-48,8 kPa) unterstützt.

Insgesamt erscheint der Einsatz der TE am Nierentransplantat möglich. Unter Beachtung bestimmter Einflussfaktoren und der unterschiedlichen anatomischen Voraussetzungen, kann die Anwendung der TE am Nierentransplantat eine klinische Bedeutung erlangen. Voraussetzung für einen breiteren Einsatz sind jedoch weitere technische Modifikationen, die unter anderem die offensichtlich höhere Grundsteifigkeit der Niere berücksichtigen. Sinnvoll wäre zudem eine direkte Integration der Messsonde in ein Ultraschallgerät, um so in Kombination mit einem frei wählbaren Messbereich eine akkurate und zuverlässige Erfassung des renalen Kortextbereiches gewährleisten zu können.