



**Fakultät für Medizin**

**Abteilung für Nephrologie**

**Sonographie der Transplantatniere: Verlaufswerte im  
ersten Jahr nach Transplantation & Zusammenhang  
des dopplersonographischen Resistance Index mit der  
Histopathologie**

**Charlotte Rother**

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

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

**Prüfer der Dissertation:**

1. apl. Prof. Dr. Lutz Renders

2. Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Die Dissertation wurde am 30.01.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11 2018  
angenommen.

*Gewidmet meinen Eltern Ilka und Matthias Röther*

<b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Die Nierentransplantation .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Allgemeines .....	6
2.1.2 Das Transplantatüberleben .....	7
2.1.3 Komplikationen .....	8
2.1.4 Abstoßungsreaktionen .....	9
2.1.4.1 Die T-Zell-vermittelte Abstoßung .....	10
2.1.4.2 Die Antikörper-vermittelte Abstoßung .....	12
2.1.5 Chronische Transplantatveränderungen: Von der chronischen Abstoßung zur Interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA)- eine Reise durch die Terminologie.....	15
<b>2.2 Ultraschall .....</b>	<b>17</b>
2.2.1 Ultraschall der Transplantatniere.....	17
2.2.2 Der Resistance Index .....	18
2.2.3 Einflussfaktoren des Resistance Index.....	19
2.2.4 Einsatzmöglichkeiten des Resistance Index.....	21
2.2.5 Ausblicke .....	22
<b>2.3 Histologie .....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Die Nierenbiopsie: Goldstandard mit Risiken .....	23
2.3.2 Die Evolution der Banff-Klassifikation: Internationaler Klassifikationsstandard der Transplantatnierenhistopathologie.....	24
<b>3. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNGEN .....</b>	<b>26</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Auswahl der Patientenkollektive .....</b>	<b>27</b>
4.1.1 Gesamtkollektiv .....	27
4.1.2 Kollektiv Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index .....	28
4.1.3 Kollektiv Verlauf von Sonographieparametern .....	29
<b>4.2 Datenerhebung und –merkmale .....</b>	<b>30</b>
4.2.1 Transplantatnierenbiopsie .....	30
4.2.1.1 Biopsiebefunde der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen .....	30
4.2.1.2 Befundinterpretation und Nachklassifizierung .....	31
4.2.1.3 Erstellung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen .....	32
4.2.2 Transplantatnierenultraschall .....	34
4.2.3 Glomeruläre Filtrationsrate .....	36
<b>4.3 Statistische Methoden.....</b>	<b>36</b>
4.3.1 Statistik: Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index .....	37
4.3.2 Statistik: Verlauf von Sonographieparametern .....	38
<b>5. ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1 Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index .....</b>	<b>40</b>
5.1.1 RI-Wert und Abstoßung .....	40
5.1.2 RI-Wert und chronische Transplantatveränderungen .....	43
5.1.3 RI-Wert und Akute Tubulusnekrose .....	47
5.1.4 Einfluss von Spender- und Empfängermerkmalen auf den RI-Wert .....	47

<b>5.2</b>	<b>Verlauf von Sonographieparametern .....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>56</b>
<b>6.1</b>	<b>Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index .....</b>	<b>56</b>
6.1.1	Diskussion der Ergebnisse .....	56
6.1.1.1	RI-Wert und Abstoßung .....	56
6.1.1.2	RI-Wert und akute Tubulusnekrose .....	58
6.1.1.3	RI-Wert und chronische Transplantatveränderungen .....	61
6.1.1.4	Einfluss von Spender- und Empfängermerkmalen auf den RI-Wert .....	62
6.1.2	Diskussion der Methoden .....	64
<b>6.2</b>	<b>Verlauf von Sonographieparametern .....</b>	<b>65</b>
6.2.1	Diskussion der Ergebnisse .....	66
6.2.2	Diskussion der Methoden .....	68
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>APPENDIX .....</b>	<b>83</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ABMR	Antibody-mediated rejection
APC	Antigen presenting cell
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BK-Virus	Humanes Polyomavirus 1
CADI	Chronic Allograft Damage Index
CAI	Chronic allograft injury
CCTT	Cooperative Clinical Trials in Transplantation
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Calcineurin-Inhibitor
Cr <sup>51</sup> -EDTA Clearance	Chromium <sup>51</sup> -ethylenediaminetetraacetate Clearance
C4d	Complement component 4d
DSA	Donorspezifische Antikörper
DI-RISK	Difference of resistive indexes in spleen and kidney
ECAI-Score	Extended chronic allograft injury score
EDV	End diastolic velocity
ENDAT	Endothelial activation and injury transcript
ERA-EDTA	European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	Human leukocyte antigen
IFTA	Interstitielle Fibrose/ Tubulusatrophie
LVOT	Left ventricular outflow tract
L-SAB	Luminex single antigen bead
MAC	Membrane attack complex
MHC	Major histocompatibility complex
NTX	Nierentransplantation
Pmp	Pro Million Population
PSV	Peak systolic velocity
RI	Resistance Index
SD	Standardabweichung
SV40	Simian Vacuolating Virus 40
TCMR	T-cell-mediated rejection
TUM	Technische Universität München
T1, T2, T3	Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2, Zeitpunkt 3
V <sub>max</sub>	Maximalflussgeschwindigkeit
V <sub>max syst.</sub>	Systolische Maximalflussgeschwindigkeit (siehe PSV)
V <sub>max endd.</sub>	Enddiastolische Maximalflussgeschwindigkeit (siehe EDV)
Vs.	Versus

## 2. Einleitung

### 2.1 Die Nierentransplantation

#### 2.1.1 Allgemeines

Die Nierentransplantation gilt für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als Therapieoption der Wahl. Dies gilt nicht nur aufgrund einer höheren Lebensqualität (Kostro, Hellmann et al. 2016), sondern auch aufgrund einer geringeren Mortalität, im Vergleich zu alternativen Nierenersatzverfahren wie der Dialysetherapie (Lutz and Heemann 2002). Hauptrisikofaktoren der Niereninsuffizienz sind der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie und ein erhöhtes Lebensalter, zu den selteneren Risikofaktoren zählen der Lupus erythematodes, die primäre Glomerulonephritis oder die polyzystische Nierenerkrankung (Weiner 2007). Vor allem der Vormarsch des Diabetes mellitus Typ 2 und seiner Folgeerkrankungen stellen das deutsche Gesundheitssystem vor erhebliche Herausforderungen und Kosten (Liebl, Neiß et al. 2001). Für Deutschland (1114 pro Millionen Population (pmp)) und Spanien (Cantabria 1234 pmp) zeigten sich die höchsten Inzidenzen von Nierenersatzverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz, verglichen mit 28 europäischen und angrenzenden Mittelmeer Nationen im Jahresbericht 2006 der European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) (Stel, Kramer et al. 2009).

In Deutschland ist die „Ständige Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer“ für die Erarbeitung von Richtlinien und die strukturelle Organisation der Organspende und Transplantation zuständig (Bundesärztekammer 2015). Eignet sich ein Patient zur Nierentransplantation, wird er vom betreuenden Transplantationszentrum auf die Spenderorgan Warteliste gesetzt (Thorban, Müller et al. 2010). Bezüglich des Transplantattyps kommen zwei Möglichkeiten in Betracht, entweder die Transplantation eines Organs von einem verstorbenen (im Folgenden als Leichenspende bezeichnet) oder von einem lebenden Spender (Lebendspende). Die Organverteilung erfolgt basierend auf einer zentralen Warteliste durch die Non-profit-Organisation Eurotransplant mit Hauptsitz in Leiden, Niederlande (Thorban, Müller et al. 2010). Dabei werden die Transplantationskandidaten nach dem Eurotransplant-

Kidney Allocation-System mit unterschiedlichen Dringlichkeitsstufen klassifiziert (Mayer and Persijn 2006). Der Eurotransplant Jahresbericht im Jahr 2014 zählte insgesamt 3 384 Leichenspender-Transplantationen, verglichen mit noch 3 738 im Jahr 2010. Die Zahl von Patienten auf der Nierentransplantations-Warteliste am Ende des Jahres, stieg von 10 307 Patienten im Jahr 2010 auf 10 689 im Jahr 2014 (Eurotransplant 2014).

### 2.1.2 Das Transplantatüberleben

Nach Erhalt eines Spenderorgans und erfolgreicher Transplantation gilt es, die transplantierte Niere möglichst lang zu erhalten. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Transplantatüberleben deutlich verbessert, was hauptsächlich der Optimierung des Kurzzeit-Transplantatüberlebens im ersten Jahr nach Transplantation zu verdanken ist (Lamb, Lodhi et al. 2011).

In Europa betrug zwischen 2005 und 2008 die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate 91%, die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate 77% und die 10-Jahres-Transplantatüberlebensrate 56%, für Patienten nach Leichenspende. Im Vergleich dazu, waren die 5- und 10-Jahres-Transplantatüberlebensraten in den Vereinigten Staaten deutlich geringer (Weiße: 71% bzw. 46%; Hispanics: 73% bzw. 48%), wobei die Transplantatüberlebensraten von Afroamerikanern (62% und 34%) am niedrigsten ausfielen (Gondos, Dohler et al. 2013). Zur Sicherung des Langzeit-Transplantatüberlebens ist eine konsequente Fortführung der immunsuppressiven Therapie nötig (Gill and Tonelli 2012). Gill et al machten in ihrem Artikel unter anderem die mangelnde Erstattung der Langzeit-Immunsuppression transplantierte Medicare Patienten für das schlechte Abschneiden der Vereinigten Staaten bezüglich der Transplantatüberlebensraten im internationalen Vergleich verantwortlich (Gill and Tonelli 2012). Dies verdeutlicht die sozioökonomischen sowie gesundheitspolitischen Herausforderungen, die neben medizinisch-therapeutischen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Nierentransplantation stehen.

### 2.1.3 Komplikationen

Nach Nierentransplantation kommen im Verlauf unterschiedliche Differentialdiagnosen einer Transplantatdysfunktion in Betracht. Früh nach Transplantation, in den ersten sechs (insbesondere jedoch in den ersten drei) Monaten, sollte differentialdiagnostisch vor allem an akut ischämische Verletzungen, akute Abstoßungsreaktionen, akute Pyelonephritiden sowie eine akute Calcineurin-Inhibitor (CNI)-Toxizität gedacht werden. Später (nach sechs Monaten) überwiegen die chronisch Antikörper-vermittelte Abstoßung, die Hypertonie, die chronische Pyelonephritis, die Polyomavirus Nephropathie, die chronische CNI-Toxizität, chronisch obstruktiv- oder refluxinduzierte Veränderungen, glomeruläre Erkrankungen, posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankungen sowie chronische Veränderungen unklarer Ätiologie (Palma-Diaz and Zuckerman 2016).

Vaskuläre Komplikationen können zu Blutungen, extremer arterieller Hypertonie, Minderperfusion der unteren Extremitäten, Transplantatdysfunktion, und zum Transplantatverlust führen und gelten damit als gravierende Komplikationen nach Transplantation (Orlic, Vukas et al. 2003). Zu den häufigsten vaskulären Komplikationen zählen die Nierenarterienstenose (1-10%) und die Nierenvenenthrombose (0,55-3,4%), weitere vaskuläre Komplikationen sind die Nierenvenenstenose, der Nierenarterienverschluss, Niereninfarkte und die arterio-venöse Fistel (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007). Als wohl gefährlichste vaskuläre Komplikation wird die potentiell vital bedrohliche, arterielle Anastomosenruptur angesehen (Orlic, Vukas et al. 2003). Thrombosen der Transplantatnierenarterie oder -vene sind häufig ein Phänomen der frühen postoperativen Phase, imponieren mit deutlichen Symptomen und gehen oft mit einem Transplantatverlust einher (Dimitroulis, Bocos et al. 2009). Die Nierenarterienstenose manifestiert sich im Verlauf klinisch durch eine schwere Hypertonie mit Transplantatdysfunktion (Bruno, Remuzzi et al. 2004) und wird interventionell mit einer perkutanen transluminalen Angioplastie versorgt (Greenstein, Verstandig et al. 1987).

Seltener können urologische Komplikationen, wie eine Inkontinenz oder Impotenz sowie Harnwegsinfekte, Adnexitiden, Lymphozelen und Ureterstenosen bzw. -nekrosen auftreten. Hinzu kommen Immunsuppressiva-

induzierte Zweiterkrankungen wie Infektionen, eine Hypertonie, ein Steroid-Diabetes oder eine Hyperlipidämie (Werner, Wilhelm et al. 2003). Die immunsuppressive Calcineurininhibitor-Therapie mit Cyclosporin kann des Weiteren eine chronische Nephropathie, mit tubulointerstitiellen und vaskulären Schäden, verursachen (Myers, Sibley et al. 1988). Zuletzt sei auf das vermehrte Auftreten von Malignomen nach Nierentransplantation, darunter am häufigsten Karzinome der Haut, Karzinome der cervix uteri sowie Lymphome hingewiesen, was bereits ältere Studien zeigten (Penn 1977). Ziel der immunsuppressiven Therapie ist die Verhinderung von Abstoßungsreaktionen.

#### **2.1.4 Abstoßungsreaktionen**

Abstoßungsreaktionen können nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Nach zeitlichem Charakter werden sie in die hyperakute (Auftritt innerhalb von Minuten), akute (innerhalb von Tagen bis Wochen), spät akute (nach 3 Monaten) oder chronische Abstoßung (Monate bis Jahre nach Transplantation) eingeteilt. Anhand des klinischen Erscheinungsbildes wird zwischen einer akuten Abstoßung mit renaler Dysfunktion und einer subklinischen Abstoßung ohne klinische Symptomatik unterschieden. Aufgrund des Therapieansprechens auf Glukokortikoide wird zwischen steroidsensibler und –resistenter Abstoßung differenziert. Des Weiteren kann nach zugrunde liegender Pathophysiologie in eine Antikörper- oder eine T-Zell-vermittelte-Abstoßung kategorisiert werden (Nankivell and Alexander 2010).

#### 2.1.4.1 Die T-Zell-vermittelte Abstoßung

Die T-Zell-vermittelte Abstoßung (TCMR; englisch für „T-cell-mediated rejection“), häufig auch als zelluläre Abstoßung bezeichnet, basiert auf einer Aktivierung von Empfänger T-Lymphozyten. Spenderalloantigene werden den Empfänger T-Lymphozyten entweder direkt durch Spender Antigenpräsentierende Zellen (APC) oder indirekt durch Empfänger APC's präsentiert. Neben MHC-Peptid-Komplex getriggerten Signalen werden weitere kostimulatorische Signale zur Empfänger T-Zell-Aktivierung benötigt (Ingulli 2010, Nankivell and Alexander 2010).

Morphologisch imponiert die T-Zell-vermittelte Abstoßung entweder mit T-Zellulärer Infiltration der Tubuli und des Interstitiums (interstitiell-zelluläre T-Zell-vermittelte Abstoßung) oder mit Infiltration der arteriellen Gefäßwand (vaskuläre T-Zell-vermittelte Abstoßung). Die vaskuläre T-Zell-vermittelte Abstoßung kann wiederum entweder als sogenannte Endothelialitis mit Entzündungszelladhäsion und -infiltration des Gefäßwandendothels oder als Vaskulitis mit transmuraler Gefäßwandinfiltration und Nekrose erscheinen (Weidemann, Büttner et al. 2015).

In der Banff-Klassifikation für Nierentransplantatpathologie (siehe auch Kapitel 2.3.2 Die Evolution der Banff-Klassifikation: Internationaler Klassifikationsstandard der Transplantatnierenhistopathologie) wird zwischen akuter und chronischer T-Zell-vermittelter Abstoßung unterschieden. Die akute T-Zell-vermittelte Abstoßung wird wiederum in drei Subtypen unterteilt (Solez, Colvin et al. 2007). Hierfür gelten folgende histopathologische Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1), die gleichzeitig mit einer Antikörper-vermittelten Abstoßung, einer interstitiellen Fibrose oder anderen, nicht abstoßungsbedingten Veränderungen einhergehen können (Solez, Colvin et al. 2007):

**Tabelle 1: Banff-Klassifikation von 2005 für T-Zell-vermittelte Abstoßungen der Transplantatniere (aus Solez et al., 2007 und Racusen et al., 1999).**

<b>Akute T-Zell-vermittelte Abstoßung</b>	
Typ IA	Fälle mit signifikanter interstitieller Infiltration (>25% des Parenchyms betroffen, i2 oder i3) und Foki moderater Tubulitis (t2).
Typ IB	Fälle mit signifikanter interstitieller Infiltration (>25% des Parenchyms betroffen, i2 oder i3) und Foki schwerer Tubulitis (t3).
Typ IIA	Fälle mit milder bis moderater intimaler Arteriitis (v1).
Typ IIB	Fälle mit schwerer intimaler Arteriitis > 25% der luminalen Fläche (v2).
Typ III	Fälle mit „transmuraler“ Arteriitis und/ oder arteriell fibrinoider Veränderung und Nekrose der medialen glatten Muskelzellen mit begleitender lymphozytärer Infiltration (v3).
<b>Chronisch aktive T-Zell-vermittelte Abstoßung</b>	
„ Chronische Transplantat Arteriopathie“ ( arterielle Intimafibrose mit mononukleärer Zellinfiltration der Fibrose, Bildung einer Neo-Intima).	

Numerischer Code für interstitielle mononukleäre Zell Infiltration/ Entzündung (aus Racusen et al., 1999)

- i0= <10 % des Parenchyms betroffen
- i1= 10-25% des Parenchyms betroffen
- i2= 26-50% des Parenchyms betroffen
- i3= >50% des Parenchyms betroffen.

Numerischer Code für Tubulitis (aus Racusen et al., 1999)

- t0= keine mononukleäre Zellen pro Tubulus
- t1= 1-4 mononukleäre Zellen pro Tubulus
- t2= 5-10 mononukleäre Zellen pro Tubulus
- t3= >10 mononukleäre Zellen pro Tubulus.

Numerischer Code für intimale Arteriitis (aus Racusen et al., 1999)

- v0= keine Arteriitis
- v1= milde bis moderate intimale Arteriitis (< 25% der luminalen Fläche verloren)
- v2= schwere intimale Arteriitis (> 25% der luminalen Fläche verloren)
- v3= Transmurale Arteriitis, Fibrinoide Veränderungen und Nekrose.

Bestehen eine interstitielle Infiltration oder Tubulitis (ohne begleitende Arteriitis), die aufgrund ihres Schweregrades nicht die Diagnosekriterien einer T-Zell-vermittelten Abstoßung (siehe Tabelle 1) erfüllen, spricht man von Borderline Veränderungen, die verdächtig für eine akute T-Zell-vermittelte Abstoßung sind (Solez, Colvin et al. 2008). Hierfür gelten die in Tabelle 2 aufgezählten Diagnosekriterien.

**Tabelle 2: Banff-Klassifikation von 2007 für Borderline Veränderungen der Transplantatniere (aus: Solez et al., 2008 und Racusen et al., 1999).**

<b>Borderline Veränderungen (V.a. auf akute T-Zell-vermittelte Abstoßung)</b>
< 25% des Parenchyms mit interstitieller Infiltration (i0, i1) und Tubulitis (t1, t2, t3)
<i>oder</i>
> 25% des Parenchyms mit interstitieller Infiltration (i2, i3) und milde Tubulitis (t1)

Abkürzung: V.a. = Verdacht auf

Numerischer Code für interstitielle mononukleäre Zell Infiltration/ Entzündung (aus Racusen et al., 1999)

i0= <10 % des Parenchyms betroffen  
i1= 10- 25% des Parenchyms betroffen  
i2= 26- 50% des Parenchyms betroffen  
i3= > 50% des Parenchyms betroffen.

Numerischer Code für Tubulitis (aus Racusen et al., 1999)

t0= keine mononukleäre Zellen pro Tubulus  
t1= 1- 4 mononukleäre Zellen pro Tubulus  
t2= 5- 10 mononukleäre Zellen pro Tubulus  
t3= > 10 mononukleäre Zellen pro Tubulus.

#### 2.1.4.2 Die Antikörper-vermittelte Abstoßung

Die Antikörper-vermittelte Abstoßung (ABMR; englisch für „Antibody-mediated rejection“) wird auch B-Zell-vermittelte Abstoßung oder humorale Abstoßung genannt. Sie basiert auf einer Interaktion zwischen präformierten oder neu gebildeten (= *de novo*) donorspezifischen Antikörpern (im Folgenden als DSA bezeichnet) und Antigenen des Transplantates (Becker, Morath et al. 2016). Die durch präformierte Antikörper ausgelöste, hyperakute Antikörper-vermittelte Abstoßung ist durch die Einführung des Crossmatch-Tests, einer Kompatibilitätsprüfung zwischen Spender- und Empfängergewebe vor Transplantation, selten geworden (Patel and Terasaki 1969, Terasaki 2003, Nankivell and Alexander 2010, Weidemann, Büttner et al. 2015). Die Entwicklung sensitiver DSA-Nachweismethoden, wie das Luminex Single Antigen Bead (L-SAB) sowie der Nachweis des Komplementspaltproduktes C4d revolutionierten die Diagnostik der Antikörper-vermittelten Abstoßung (Feucht, Felber et al. 1991, Jung, Oh et al. 2009, Lachmann, Todorova et al. 2013). Des Weiteren führten neue Beschlüsse der Banff-Konferenz für Transplantatnierenpathologie des Jahres 2013 mit der Anerkennung der C4d-negativen, akuten sowie chronischen Antikörper-vermittelten Abstoßung zu erhöhten Diagnoseraten (Haas, Sis et al. 2014, Weidemann, Büttner et al. 2015).

Pathophysiologisch erfolgt die Transplantatzerstörung nicht durch die Antikörper per se, sondern durch die Aktivierung des Komplementsystems und

zytotoxischer Zellen (Kim, Martin et al. 2014). Es kommt zu einer Gewebszerstörung und einer Thrombosierung von Transplantatgefäßen (Colvin and Smith 2005). Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt durch die Bindung der Komplementkomponente C1q an den Antigen-Antikörper-Komplex am Gefäßendothel (Colvin and Smith 2005). Im Verlauf der Komplementkaskade kommt es zur Bildung des sogenannten „membrane attack complex“ (MAC), bestehend aus den Komplementkomponenten C5b bis C9 (Colvin and Smith 2005). Dieser führt C6-abhängig zur Lyse der Endothelzelle (Nakashima, Qian et al. 2002). Durch eine komplementabhängige Rekrutierung von Neutrophilen und Makrophagen kommt es zu einer zusätzlichen Gewebsverletzung (Colvin and Smith 2005). Des Weiteren ist eine komplementunabhängige Zellyse induziert durch natürliche Killerzellen und Makrophagen bekannt (Colvin and Smith 2005).

Laut der Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie von 2013 (siehe Tabelle 3) werden zur Diagnose einer Antikörper-vermittelten Abstoßung drei Kriterien benötigt. Erstens der serologische Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (DSA), zweitens histologische Merkmale der akuten oder chronischen Abstoßung und drittens der Nachweis einer Interaktion zwischen Antikörpern und Endothel (Haas, Sis et al. 2014). Einerseits weist der immunhistochemische Nachweis des Komplementspaltproduktes C4d in peritubulären Kapillaren auf eine Antikörper-Endothel-Interaktion hin (Haas, Sis et al. 2014). Andererseits ist eine histologisch sichtbare mikrovaskuläre Entzündung, auch in Abwesenheit von C4d, hierfür wegweisend (Haas, Sis et al. 2014). In speziellen Fällen kann die Interaktion mittels Gentranskripten, wie dem ENDAT (endothelial activation and injury transcript) nachgewiesen werden (Sis, Jhangri et al. 2009). Histologisch imponiert die akute Antikörper-vermittelte Abstoßung mit einer Gewebsschädigung in Form von vaskulären Entzündungen, akuten tubulären Schäden und einer akuten thrombotischen Mikroangiopathie (Haas, Sis et al. 2014). Für eine chronische Antikörper-vermittelte Abstoßung sprechen eine Glomerulopathie, eine arterielle Intimafibrose und eine elektronenmikroskopisch sichtbare Basalmembran-Mehrschichtung der peritubulären Kapillaren (Haas, Sis et al. 2014).

**Tabelle 3: Banff-Klassifikation von 2013 für die Antikörper-vermittelte Abstoßung der Transplantatniere (aus Haas et al. 2014, Racusen et al. 1999 und Solez et al. 2008)**

<b>Akute/ aktive ABMR; alle drei Kriterien müssen zur Diagnose erfüllt sein</b>	
1.	Histologischer Nachweis einer akuten Gewebsverletzung, einschließlich einer oder mehrerer folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrovaskuläre Inflammation (g&gt;0) und/oder ptc&gt;0)</li> <li>• Intimale oder transmurale Arteriitis (v&gt;0)</li> <li>• Akute thrombotische Mikroangiopathie, ohne andere Ursache</li> <li>• Akute Tubulusverletzung, ohne andere sichtbare Ursache</li> </ul>
2.	Nachweis einer aktuellen/kürzlichen Interaktion von Antikörpern mit dem vaskulären Endothel, einschließlich zumindest einer folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lineare C4d Färbung in peritubulären Kapillaren</li> <li>• Zumindest moderate mikrovaskuläre Inflammation [(g+ptc) ≥ 2]</li> <li>• Vermehrte Expression von Gentranskripten innerhalb des Biopsiegewebes, die für eine Gewebsverletzung sprechen. Nur nach sorgfältiger Validation.</li> </ul>
3.	Serologischer Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (DSA) (HLA oder andere Antigene)
<b>Chronische, aktive ABMR; alle drei Kriterien müssen zur Diagnose erfüllt sein</b>	
1.	Histologischer Nachweis einer chronischen Gewebsverletzung, einschließlich einer oder mehrerer folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantat Glomerulopathie (TG) (cg&gt;0), wenn kein Hinweis auf eine chronische thrombotische Mikroangiopathie besteht</li> <li>• Starke Mehrschichtung der peritubulären Kapillar-Basalmembran (Elektronenmikroskopie benötigt)</li> <li>• Neuauftretene arterielle Intimafibrose, andere Ursachen ausgeschlossen</li> </ul>
2.	Nachweis einer aktuellen/kürzlichen Interaktion von Antikörpern mit dem vaskulären Endothel, einschließlich zumindest einer folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lineare C4d-Färbung in peritubulären Kapillaren</li> <li>• Zumindest moderate mikrovaskuläre Inflammation [(g+ptc) ≥ 2]</li> <li>• Vermehrte Expression von Gentranskripten innerhalb des Biopsiegewebes, die für eine Gewebsverletzung sprechen. Nur nach sorgfältiger Validation.</li> </ul>
3.	Serologischer Nachweis von donorspezifischen Antikörpern (DSA) (HLA oder andere Antigene)
<b>C4d-Färbung ohne Hinweis auf Abstoßung; alle drei Kriterien müssen zur Diagnose erfüllt sein</b>	
1.	Lineare C4d-Färbung in peritubulären Kapillaren
2.	g=0, ptc=0, cg=0, v=0; keine TMA, keine Mehrschichtung der peritubulären Kapillar Basalmembran, keine akute Tubulusverletzung (bei fehlender anderer, sichtbarer Ursache)
3.	Keine akute-zellvermittelte Abstoßung (Banff 97 Typ 1A oder größer) oder borderline Veränderungen

Die ursprünglich verfasste Banff-Klassifikation von 2013 für die Antikörper-vermittelte Abstoßung der Transplantatniere enthält einige zusätzliche, erklärende Fußnoten. Diese sind in (Haas, Sis et al. 2014) Tabelle Nr. 2 zu finden.

Abkürzungen: ABMR= antibody-mediated rejection (englisch für Antikörper-vermittelte Abstoßung); HLA= Human leukocyt antigen; DAS= donorspezifische Antikörper

Quantitative Kriterien der Glomerulitis (g) aus (Racusen, Solez et al. 1999)

g0= keine Glomerulitis

g1= Glomerulitis in <25% der Glomeruli

g2= Segmentale oder globale Glomerulitis in 25-75% der Glomeruli

g3= (zumeist globale) Glomerulitis in >75% der Glomeruli

Quantitative Kriterien der peritubulären Kapillaritis (ptc) aus (Solez, Colvin et al. 2008)

ptc0= keine signifikante kortikale ptc oder <10% mit Inflammation

ptc1= ≥ 10% der kortikalen peritubulären Kapillaren mit Kapillaritis, mit maximal 3-4 luminalen Entzündungszellen

ptc2= ≥ 10% der kortikalen peritubulären Kapillaren mit Kapillaritis, mit maximal 5-10 luminalen Entzündungszellen

ptc3= ≥ 10% der kortikalen peritubulären Kapillaren mit Kapillaritis, mit maximal >10 luminalen Entzündungszellen

Quantitative Kriterien der intimalen Arteriitis (v) aus (Racusen, Solez et al. 1999)

v0= keine Arteriitis

v1= Milde bis moderate intimale Arteriitis zumindest eines Arterienquerschnittes

v2= Schwere intimale Arteriitis mit zumindest 25%igen Verlust der luminalen Fläche in zumindest einem Arterienquerschnitt

v3= Transmurale Arteriitis und/oder arterielle fibrinoide Veränderung und mediale Nekrose der glatten Muskulatur mit lymphozytärem Infiltrat des Gefäßes

Quantitative Kriterien der Transplantat Glomerulopathie (cg) aus (Racusen, Solez et al. 1999)

cg0= keine Glomerulopathie- Doppelkonturen in <10% der peripheren Kapillarschlingen, des am stärksten betroffenen Glomerulums

cg1= Doppelkonturen in bis zu 25% der peripheren Kapillarschlingen, in den am stärksten betroffenen, nicht sklerotischen Glomeruli

cg2= Doppelkonturen in 26-50% der peripheren Kapillarschlingen, in den am stärksten betroffenen, nicht sklerotischen Glomeruli

cg3= Doppelkonturen in >50% der peripheren Kapillarschlingen, in den am stärksten betroffenen, nicht sklerotischen Glomeruli

### 2.1.5 Chronische Transplantatveränderungen: Von der chronischen Abstoßung zur Interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA)- eine Reise durch die Terminologie

Durch die Einführung neuer Immunsuppressiva konnte die Anzahl an akuten Abstoßungsreaktionen deutlich gesenkt und das Transplantatüberleben in der frühen postoperativen Phase drastisch verbessert werden (Denton, Magee et al. 1999, Hariharan, Johnson et al. 2000). Dank diesem Fortschritt, richtete sich der wissenschaftliche Fokus der Transplantationsmedizin auf die Optimierung des Langzeit-Transplantatüberlebens (Pascual, Theruvath et al. 2002).

In diesem Zusammenhang wurde in der Literatur häufig der Begriff „chronische Transplantatnephropathie“ oder im englischen „chronic allograft nephropathy“ (CAN) verwendet. Der Terminus „chronische Transplantatnephropathie“ wurde ursprünglich 1991, als Alternative zu dem damals gebräuchlichen Ausdruck der „chronischen Abstoßung“, eingeführt. Die Bezeichnung „chronische Abstoßung“ bewies sich als irreführend, da sich herausstellte, dass nicht alle späten Vernarbungsprozesse der Transplantatniere immunologisch- oder abstoßungsbedingt sind. Diese Erkenntnis verhalf dem allgemeineren Ausdruck der „chronischen Transplantatnephropathie“ in der Literatur zu äußerster Beliebtheit (Solez, Axelsen et al. 1993, Racusen, Solez et al. 1999, Solez, Colvin et al. 2007).

Das klinische Korrelat einer chronischen Transplantatnephropathie ist eine langsam fortschreitende Transplantatdysfunktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und eine neu auftretende oder aggravierte arterielle Hypertonie sowie Proteinurie (Paul 1999, Vadivel, Tullius et al. 2007). Ursächlich kommen sowohl immunologische, als auch nicht-immunologische Faktoren, wie ein HLA (human leukocyte antigen) -Mismatch, eine akute, chronische oder subklinische Abstoßung, ein langfristiger Einsatz von nephrotoxischen Calcineurininhibitoren, eine Hypoperfusion, beziehungsweise eine Ischämie des Transplantates, ein hohes Spenderalter, eine Infektion, ein Diabetes mellitus, eine Hypercholesterinämie oder eine Rekurrenz der Grunderkrankung, in Betracht (Vadivel, Tullius et al. 2007, Najafian and Kasiske 2008, Fletcher, Nankivell et al. 2009). Histologische Merkmale der chronischen Transplantatnephropathie sind glomeruläre- oder vaskuläre Läsionen, eine

arterielle fibröse Intimaverbreiterung sowie eine interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (Solez, Axelsen et al. 1993). Die chronische Transplantatnephropathie bezeichnet somit keine eigene Krankheitsentität sondern vielmehr eine Kombination unspezifischer, parenchymatöser Veränderungen, die mit einem Transplantatfunktionsverlust und einer Vernarbung einhergehen. Aktuell wird in diesem Zusammenhang synonym von einer chronischen Transplantatdysfunktion (engl.: chronic allograft dysfunction) gesprochen (Chapman 2013). Die chronische Transplantatdysfunktion gilt, neben dem Tod mit funktionierendem Transplantat, als einer der Hauptursachen des späten Transplantatverlustes (McLaren, Fuggle et al. 2000, Chapman, O'Connell et al. 2005, Khalkhali, Ghafari et al. 2010).

Insgesamt bezeichnet die Vielzahl an verwendeten Begriffen, früher „chronische Abstoßung“, dann „chronische Transplantatnephropathie“ und heute „chronische Transplantatdysfunktion“ oder „chronische Transplantatverletzung“ (CAI; englisch für chronic allograft injury) ein ähnliches Phänomen (Solez, Colvin et al. 2007, Chapman 2013). Ein multifaktoriell bedingter, chronischer Transplantatfunktionsverlust, der mit einer Vernarbung einhergeht und das Langzeit-Transplantatüberleben negativ beeinflusst. Die Vernarbung der Niere gilt als uniforme Endstrecke unterschiedlicher Nierenerkrankungen und imponiert histologisch mit einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und einer Atrophie der Tubuli (Haller 2010). Aufgrund dessen sollte zur Beschreibung eines chronischen, fibrotischen Transplantatschadens der allgemeine und unspezifische Ausdruck „chronische Transplantatnephropathie“ verlassen werden und durch den histologisch-deskriptiven Begriff „Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, unklarer Genese“ ersetzt werden (Solez, Colvin et al. 2007). Hierdurch soll der Fehlglauben, dass es sich bei der „chronischen Transplantatnephropathie“ um eine eigene Krankheitsentität handelt, verlassen werden und eine spezifische Therapie durch eine adäquate Ursachenexploration der IFTA (Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie) ermöglicht werden.

Tabelle 4: Banff-Klassifikation von 2005 zur Interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (aus Solez, Colvin et al. 2007)

Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA), ohne Nachweis einer spezifischen Ätiologie	
Grad	Histopathologische Kriterien
I	Milde interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie ( < 25% der Nierenkortextfläche)
II	Moderate interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie ( 26-50% der Nierenkortextfläche)
III	Schwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie/-verlust ( > 50% der Nierenkortextfläche)

## 2.2 Ultraschall

### 2.2.1 Ultraschall der Transplantatniere

Der Ultraschall ist in der Betreuung von nierentransplantierten Patienten ein nicht mehr wegzudenkendes, non-invasives Medium. Er findet sowohl in der direkt postoperativen Phase, als auch im Follow-up zur Erkennung von Transplantatfunktionsstörungen Anwendung (Baxter 2003).

Analog des Vorgehens bei nativen Nieren erfolgt zunächst die B-Bild Sonographie zur Beurteilung der Transplantatnierenmorphologie. Die häufig oberflächliche Lage in der Fossa iliaca ermöglicht in der Regel eine gute Darstellbarkeit des Transplantates. Es werden die Nierengröße, die Nierenechogenität, der Parenchymsaum, das Kelchsystem und die Nierenumgebung evaluiert. Neben Veränderung der Nierenmaße können mittels der B-Bild Sonographie Pathologien, wie ein perirenales Hämatom, eine Lymphozele oder eine Nierenstauung erkannt werden (Thalhammer, Ashwanden et al. 2007).

Anschließend werden die Nierenvaskularisation und der Gefäßstatus mittels der farbkodierten Dopplersonographie (FKDS) evaluiert (Thalhammer, Ashwanden et al. 2007). In der Regel wird die A. renalis des Transplantates End-zu-Seit mit der A. iliaca externa des Empfängers anastomosiert. Analog wird die V. renalis des Transplantates End-zu-Seit mit der V. iliaca externa des Empfängers verbunden (Benoit 1996). Eine mangelhafte Durchblutung, Niereninfarkte und der Verlauf des Gefäßstiels können mittels FKDS und Powerdoppler dargestellt werden (Stock 2009). Des Weiteren gilt es häufige vaskuläre Komplikationen,

wie Stenosen und Thrombosen arterieller oder venösen Gefäße sowie arteriovenöse Fisteln zu erkennen (Dodd, Tublin et al. 1991). Aufgrund einer fehlenden, funktionsfähigen, kontralateralen Niere zum Seitenvergleich, ist die RI-Wert-Interpretation der Transplantatnieren gegenüber der Beurteilung nativer Nieren erschwert.

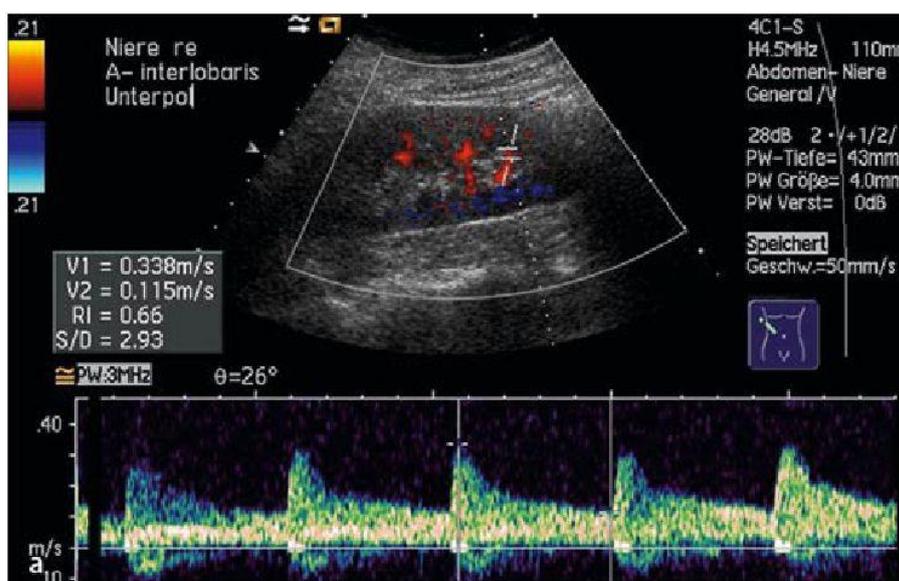
## 2.2.2 Der Resistance Index

Der Resistance Index (auch als Resistive Index, RI-Wert oder „RI“ bezeichnet) ist ein gängiger FKDS-Parameter, der aus dem Dopplerspektrum des pulsed-wave-Dopplers folgendermaßen berechnet wird (übernommen aus Stock 2009):

$$\frac{\text{Systolische Maximalgeschwindigkeit (Vmax syst)} - \text{Enddiastolische Maximalgeschwindigkeit (Vmax endd)}}{\text{Systolische Maximalgeschwindigkeit (Vmax syst)}}$$

Der RI-Wert ist als obenstehender Quotient berechnet winkelunabhängig (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007). Ein intrarenaler RI-Wert von <0,7 wird bei nierentransplantierten Patienten als physiologisch und ein Wert von >0,7 als potentiell pathologisch angesehen (Baxter 2003). Nachfolgende Einflussfaktoren zeigen jedoch, dass es sich hierbei nur um Richtwerte handelt und der RI-Wert stets individuell interpretiert werden sollte.

Abbildung 1: Intrarenale RI-Wert-Messung (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Konrad Stock aus Stock 2009, Radiologe)



### 2.2.3 Einflussfaktoren des Resistance Index

Der RI-Wert, aus dem Englischen übersetzt „Widerstands-Index“, wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Bereits Tublin et al. konnten 1999 an einem tierexperimentellen Nierenmodell zeigen, dass eine Erhöhung des RI-Wertes nicht allein durch eine Zunahme des Nierengefäßwiderstandes erklärt werden kann. Vielmehr müssten weitere Faktoren, die den RI-Wert beeinflussen können, wie beispielsweise die Blutdruckamplitude, zur Interpretation in Betracht gezogen werden (Tublin, Tessler et al. 1999). Sowohl eine peripher (Krumme, Grotz et al. 1997, Tedesco, Natale et al. 2007, Naesens, Heylen et al. 2013, Ponte, Pruijm et al. 2014, Kuznetsova, Cauwenberghs et al. 2015) als auch zentral (Hashimoto and Ito 2011, Stea, Sgro et al. 2013, Kuznetsova, Cauwenberghs et al. 2015) erhöhte Blutdruckamplitude gehen mit einem erhöhten renalen RI-Wert einher.

Pozniak et al. zeigten, dass eine experimentell induzierte Hypotension zu einer reversiblen RI-Wert-Erhöpfung führen kann. Des Weiteren konnten sie sowohl tierexperimentell als auch klinisch an transplantierten Patienten nachweisen, dass eine Kompression der Niere zu erhöhten intrarenalen RI-Werten führt. Druck auf das Transplantat, beispielsweise durch ein perirenales Hämatom oder durch manuelle Kompression mit dem Schallkopf, verursachte eine Abnahme der diastolischen Komponente der Dopplerkurve und folglich eine Erhöhung des RI-Wertes (Pozniak, Kelcz et al. 1988). Auch eine Erhöhung des Ureterdruckes kann, durch die daraus folgende Druckzunahme im Interstitium mit konsekutiver Druckzunahme auf die renalen Gefäße, zu einem erhöhten RI-Wert führen (Murphy and Tublin 2000). Neben der Druckwirkung und der Blutdruckamplitude, scheint auch die Herzfrequenz einen Einfluss auf den RI-Wert zu haben (Mostbeck, Gossinger et al. 1990, Ponte, Pruijm et al. 2014). Mostbeck et al beobachteten bei tachykarden Patienten mit gleichbleibendem Blutdruck eine intrarenale RI-Wert-Abnahme. Um diesen Einfluss zu minimieren, kann eine Herzfrequenz adaptierte RI-Korrekturformel angewandt werden (Mostbeck, Gossinger et al. 1990).

Des Weiteren stellen Patientencharakteristika, wie Alter oder Geschlecht, Einflussfaktoren des RI-Wertes dar. Vor allem das Patientenalter sollte bei der RI-Wert-Interpretation berücksichtigt werden, da mit zunehmendem Alter bei

Erwachsenen der intrarenale RI-Wert entsprechend steigt (Krumme, Grotz et al. 1997, Heine, Gerhart et al. 2005, Ikee, Kobayashi et al. 2005, Kaiser, Gotzberger et al. 2007, Naesens, Heylen et al. 2013, Ponte, Pruijm et al. 2014, Kuznetsova, Cauwenberghs et al. 2015). Interessanterweise zeigen Kinder unter einem Jahr, neben Patienten höheren Alters (> 59 Jahre), die höchsten RI-Werte (Terry, Rysavy et al. 1992). Frauen zeigen verglichen mit Männern einen höheren RI-Wert (Heine, Gerhart et al. 2005, Ponte, Pruijm et al. 2014, Kuznetsova, Cauwenberghs et al. 2015).

Auch systemische vaskuläre Faktoren haben einen Effekt auf den intrarenalen RI-Wert. Heine et al. beobachteten beispielsweise eine Assoziation zwischen erhöhtem RI-Wert und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie einer subklinischen Atherosklerose, gemessen als erhöhte Intima-Media-Dicke oder als pathologischer Ankle-Brachial-Index. Daher sollte der intrarenale RI-Wert nicht als spezifischer Marker für Nierenschäden angesehen werden (Heine, Gerhart et al. 2005). Auch Untersuchungen von Kolonko et al. ergaben einen Zusammenhang zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und dem intrarenalen RI-Wert nierentransplantierter Patienten (Kolonko, Szotowska et al. 2013).

Zur vaskulären kommt eine mögliche kardiale Beeinflussung des renalen RI-Wertes. Kuznetsova et al. beobachteten eine Assoziation zwischen linksventrikulären Dopplerparametern, wie den Maximalgeschwindigkeiten gemessen am linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) oder transmitral, und dem renalen RI-Wert (Kuznetsova, Cauwenberghs et al. 2015). Zusätzlich habe eine bestehende linksventrikuläre Hypertrophie eine Wirkung auf den RI-Wert (Tedesco, Natale et al. 2007, Kolonko, Szotowska et al. 2013).

Neben den zuvor erwähnten hämodynamischen Einflussfaktoren, scheint bei nierentransplantierten Patienten zusätzlich die Anzahl durchgemachter Abstoßungsreaktionen Einfluss auf die Höhe des RI-Wertes zu haben. Als mögliche Erklärung hierfür wird eine Zunahme des Gefäßwiderstandes aufgrund einer abstoßungsbedingt aufgetretenen interstitiellen Fibrose genannt (Krumme, Grotz et al. 1997).

Auch der zur Sonographie ausgewählte Gefäßabschnitt kann Einfluss auf die RI-Wert Höhe haben. Als Messort des intrarenalen RI-Wertes wird das Level

der Aa. interlobares–Aa. arcuatae empfohlen (Knapp, Plotzeneder et al. 1995, Martinoli, Bertolotto et al. 1998, Hofer, Antoch et al. 2009, Stock 2009). Eine inzidentelle Messung auf Höhe der weiter distal gelegenen Arteriae interlobulares kann zu falsch niedrigen RI-Werten und Flussgeschwindigkeiten führen (Knapp, Plotzeneder et al. 1995, Martinoli, Bertolotto et al. 1998). Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass dopplersonographische Parameter je nach verwendetem Ultraschallgerät oder Schallkopftyp variieren können (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007). Daher sollte jedes Ultraschalllabor eigene RI-Normwerte erstellen (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007).

#### **2.2.4 Einsatzmöglichkeiten des Resistance Index**

Der RI-Wert wird unter anderem zur Diagnostik vaskulärer Komplikationen der Niere eingesetzt (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007, Stock 2009). Ein Seitenunterschied des mittleren intrarenalen RI-Wertes zwischen linker und rechter Niere (RI-Wert-Unterschied zumindest 0,05) weist, als sogenanntes indirektes Ultraschallkriterium, auf eine Nierenarterienstenose hin (Stock 2009). Ursächlich hierfür ist eine Veränderung des post-stenotischen Blutflusses, mit Minderung der systolischen Maximalgeschwindigkeit und folglich einer RI-Wert-Abnahme der betroffenen Seite (Hofer, Antoch et al. 2009).

Bei der Transplantatniere ist eine Zunahme des intrarenalen RI-Wertes mit einer Änderung der arteriellen Flusskurve, von einem monophasischen zu einem multiphasischen Signal („Pendelfluss“), wegweisend für eine „Transplantat-Venenthrombose“ (Aschwanden, Thalhammer et al. 2006, Thalhammer, Aschwanden et al. 2007, Hofer, Antoch et al. 2009). Neben der „Transplantat-Venenthrombose“ werden als weitere mögliche Ursachen einer intrarenalen RI-Wert-Erhöhung eine Pyelonephritis, eine Glomerulonephritis, eine Cyclosporintoxizität, eine akute Tubulusnekrose (ATN) und eine Abstoßungsreaktion genannt (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007).

Zur Evaluation der Transplantatniere ist insbesondere die Veränderung des RI-Wertes zum individuellen Ausgangswert von Interesse, um differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007).

## 2.2.5 Ausblicke

Auf dem Gebiet der Sonographie zeigten sich erste vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Erkennung von Nierentransplantatdysfunktionen und Abstoßungsreaktionen mit Hilfe der ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) Elastizitäts-Quantifizierung (Stock, Klein et al. 2011, He, Jin et al. 2014).

Des Weiteren wurde durch Grün et al. ein Ultraschallmarker namens DI-RISK, bestehend aus der RI-Wert-Differenz zwischen Milz und Niere, eingeführt. Mit diesem Marker könnten womöglich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz spezifischer Nierenschäden, als mittels des solitären intrarenalen RI-Wertes, erkannt werden (Grun, Herath et al. 2012).

Schwenger et al. sprachen dem frühzeitig nach Nierentransplantation eingesetzten Kontrastverstärkten Ultraschall (CEUS) einen prädiktiven Nutzen bezüglich der Langzeit-Transplantatfunktion zu. Im Gegensatz zur RI-Messung mittels Dopplersonographie, könne der Kontrastverstärkte Ultraschall unabhängig von der vaskulären Compliance des Empfängers Informationen über die Transplantatperfusion liefern (Schwenger, Hankel et al. 2014). Des Weiteren existieren Pilotstudien zur möglichen Erkennung einer Transplantatnierenabstoßung mittels Kontrastverstärktem Ultraschall (Fischer, Filimonow et al. 2008). Fischer et al. beobachteten eine deutliche verlängerte „arrival time“ (Ankunftszeit des Ultraschall-Kontrastmittels im Nierenkortex) bei Patienten mit akuter Abstoßung (Fischer, Filimonow et al. 2008).

Aktueller Forschungsschwerpunkt unterschiedlicher Disziplinen der Transplantationsforschung, wie der Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik, Informatik und der klinischen Transplantationsmedizin, ist die Suche nach neuen Biomarkern zur Diagnose von Transplantatdysfunktionen, wie der akuten Abstoßung oder der IFTA sowie Biomarkern zur Prognose von Kurzzeit- und Langzeit-Transplantatüberlebensraten (Sarwal, Benjamin et al. 2011).

## 2.3 Histologie

### 2.3.1 Die Nierenbiopsie: Goldstandard mit Risiken

Die Nierenbiopsie gilt als diagnostischer Goldstandard etlicher Nierenerkrankungen, da sie oft eine endgültige histologische Klärung der Krankheitsentität, aus häufig mehreren vorbestehenden Differentialdiagnosen, ermöglicht. Auch bei nierentransplantierten Patienten findet die Transplantatbiopsie häufig Anwendung. Beispielweise zur Abstoßungs- oder Infektionsdiagnostik, zum Nachweis einer Medikamententoxizität, zur Ursachenklärung einer Proteinurie oder als Protokollbiopsie im Rahmen der Transplantationsnachsorge (Amann and Buttner 2011).

Dennoch sollte die perkutane Nierenbiopsie, wie jede andere ärztliche Maßnahme, erst nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden. Nicht zuletzt stellt jede invasive Maßnahme für den Patienten, nach §223 Strafgesetzbuch, den objektiven Tatbestand einer Körperverletzung dar (Fischer 2011).

Mögliche Komplikationen der Nierenbiopsie sind Infektionen, arteriovenöse Fisteln, Hämatome und Blutungen. Die Blutungen können wiederum zur Harntraktobstruktion, zur Blasentamponade, bis hin zur Transfusionspflichtigkeit führen. Des Weiteren kann es zu einem therapiebedürftigen Blutdruckabfall oder zu Verletzungen des Darmes, mit Perforation und Peritonitis kommen (Peters, Andersson et al. 2014).

Das Risiko für schwere Komplikationen wie einen Verlust der Niere oder eine vital bedrohliche oder gar letale Blutung ist gering (Hergesell, Felten et al. 1998). Im Rahmen der Transplantatnierenbiopsie müssen die naheliegenden, leicht zu verletzenden Gefäße in der Transplantatnische strikt geschont werden (Stock 2009).

Zur frühzeitigen Erkennung von potentiellen Komplikationen wird eine Überwachung des Patienten für einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden empfohlen (Whittier and Korbet 2004). Des Weiteren sollten eine Hämoglobin-Wert-Kontrolle sowie Bettruhe nach Punktion erfolgen, Blutungen können mittels einer post-punktionellen Sonographie Kontrolle erkannt werden (Preuss, Kuechle et al. 2017).

Die Rolle von Protokollbiopsien im Kontext der Transplantationsnachsorge klinisch stabiler, nierentransplantierter Patienten wird in der Literatur diskutiert. Ihr Nutzen liege besonders in der Früherkennung von subklinischen, akuten Abstoßungsreaktionen oder chronischen Transplantatveränderungen (Bohmig, Regele et al. 2005, Wilkinson 2006, Seron 2007).

### **2.3.2 Die Evolution der Banff-Klassifikation: Internationaler Klassifikationsstandard der Transplantatnierenhistopathologie**

Im Sommer 1991 fand in Banff (Kanada) die erste Konferenz eines Expertengremiums, bestehend aus Pathologen, Nephrologen und Transplantationschirurgen, zur Entwicklung eines bis dato fehlenden, einheitlichen Klassifikationsschemas der Transplantatnierenbiopsie statt (Solez, Axelsen et al. 1993). Neue Einsichten, gewonnen aus Protokollbiopsien stabiler Nierentransplantate, waren unter anderem Motiv zur Entwicklung dieses Schemas (Burdick, Beschorner et al. 1984, Olsen, Burdick et al. 1989). Im Laufe der Jahre wurde es stets nach neuen Erkenntnissen der Transplantationsmedizin weiterentwickelt und gilt heute als international anerkannter Standard zur Beschreibung von Abstoßungsreaktionen und anderen Transplantatpathologien (Solez 2010). Seit 1991 fanden bisher 13 Banff-Konferenzen statt, zuletzt im Oktober 2015 in Vancouver (Banff Foundation).

Das ursprüngliche Klassifikationsschema wurde aus diagnostischen Kategorien (wie z.B.: hyperakute Abstoßung, Borderline Veränderungen, akute Abstoßung, „chronische Transplantatnephropathie“, akute Tubulusnekrose, *de novo* Glomerulonephritis etc.) und einem numerischen Grading-System für akute (g= Glomerulitis, i= Interstitielle mononukleäre Zellinfiltration, t= Tubulitis, v= intimale Arteriitis, ah= hyaline arterioläre Verdickung) sowie chronische Veränderungen (cg= Glomerulopathie, ci= interstitielle Fibrose, ct= Tubulusatrophie, cv= fibröse Intimaverbreiterung) unterschiedlicher renaler Kompartimente mit ihren jeweiligen Ausprägungsgraden (0 keine, bis 3 schwere Veränderung) aufgebaut (Solez, Axelsen et al. 1993). Anschließend erfolgte 1995 die Integration beziehungsweise Anpassung des Banff-Klassifikationsschemas an das CADI (Chronic Allograft Damage Index) Scoring

System für chronische Transplantatschäden (Isoniemi, Krogerus et al. 1992, Isoniemi, Taskinen et al. 1994, Solez, Benediktsson et al. 1996) sowie in der Banff-Klassifikation von 1997 an das CCTT (Cooperative Clinical Trials in Transplantation) System zur Beschreibung unterschiedlicher Typen einer akuten Abstoßung (Colvin, Cohen et al. 1997, Racusen, Solez et al. 1999). Ein weiterer Meilenstein der Evolution des Banff-Schemas war die Einführung der diagnostischen Kategorie der Antikörper-vermittelten Abstoßung (Racusen, Solez et al. 1999), die Erarbeitung ihrer diagnostischen Kriterien (Racusen, Colvin et al. 2003) und eine erneute Unterkategorisierung in eine akute bzw. chronische Antikörper-vermittelte Abstoßung (Solez, Colvin et al. 2007). Das Hauptaugenmerk der Banff-Klassifikation von 2005 lag auf der Elimination des unspezifischen Begriffs der „chronischen Transplantatnephropathie“ und die Erschaffung der Kategorie „Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie unklarer Genese Grad I-III“ (Solez, Colvin et al. 2007). Zur Gewährleistung einer stetigen Anpassung der Banff-Klassifikation an neue Forschungsergebnisse wurden 2009 Arbeitsgruppen zu den Themen isolierte V-Läsionen (Arteriitis mit minimaler interstitieller Entzündung und Tubulitis), glomeruläre Läsionen, Fibrose-Scoring, molekulare Pathologie und zur Polyomavirus-Nephropathie gegründet sowie die Integration moderner „-omik“ Technologien in die Klassifikation diskutiert (Sis, Mengel et al. 2010).

Aufgrund neuer Erkenntnissen bezüglich der ABMR ohne histologischen Nachweis der Komplementkomponente C4d (Sis, Jhangri et al. 2009, Haas and Mirocha 2011), wurden im Banff-Report von 2013 die Diagnosekriterien der ABMR grundlegend überarbeitet und die C4d-negative ABMR in das bestehende Schema integriert (Haas, Sis et al. 2014). Die Diagnose einer ABMR wurde nun, unabhängig des bisherigen Hauptdiagnosekriteriums einer C4d-Positivität in peritubulären Kapillaren (Solez, Colvin et al. 2007), anhand serologischer (Nachweis von Donor Spezifischen Antikörpern) und histopathologischer Kriterien (Nachweis einer akuten Gewebsschädigung sowie einer Interaktion zwischen Antikörper und Gefäßendothel) gestellt (Haas, Sis et al. 2014). Vergleichende Studien zwischen früheren und der aktualisierten Banff-Klassifikation von 2013 konnten eine Verbesserung in der Diagnostik der ABMR aufzeigen und unterschiedliche Teilaspekte validieren (De Serres, Noel et al. 2015, Gupta, P et al. 2015, Haas 2015).

### 3. Zielsetzung und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der nicht-invasiven Dopplersonographie bezüglich der Erkennung histologischer Veränderungen von Nierentransplantaten zu evaluieren. Besonderes Augenmerk lag auf dem RI-Wert, der Abstoßungsreaktion und auf chronischen Transplantatveränderungen. Wären bereits anhand der Sonographie sichere Aussagen über die zugrunde liegende Histopathologie möglich, könnte die Notwendigkeit einer zusätzlichen invasiven und risikoreichen Transplantatnierenbiopsie kritisch diskutiert und dem Patienten gegebenenfalls erspart werden. Des Weiteren sollte der Verlauf von Sonographieparametern im ersten Jahr nach Transplantation analysiert werden. Besondere Beachtung kam hierbei Patienten mit einem RI-Wert Anstieg zu. Dabei ergaben sich folgende Fragestellungen.

- Unterscheiden sich RI-Werte bei Patienten mit Abstoßungsreaktion von Patienten ohne Abstoßungsreaktion?
- Kann der RI-Wert zwischen unterschiedlichen Abstoßungstypen differenzieren?
- Wird der RI-Wert durch chronische Transplantatveränderungen beeinflusst?
- Kann der RI-Wert bei chronischen Transplantatveränderungen eine Abstoßungsreaktion erkennen?
- Wie verhält sich der RI-Wert bei einer akuten Tubulusnekrose?
- Haben Spender- bzw. Empfängereigenschaften Einfluss auf die Höhe des RI-Wertes?
- Wie verhalten sich die Parameter RI-Wert,  $V_{max}$ , Nierenlänge, Nierenbreite, Parenchymsaumdicke, Nierenquerschnittsfläche und die Nierenechogenität im ersten Jahr nach Transplantation (Zeitpunkte T1-T3)?
- Wie verändern sich die Transplantatnierenfunktion und -größe bei Patienten, die im Verlauf eine RI-Wert Zunahme aufweisen?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Auswahl der Patientenkollektive

#### 4.1.1 Gesamtkollektiv

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse der Patienten, die im Zeitraum von Januar 2009 bis August 2013 am Klinikum rechts der Isar nierentransplantiert und anschließend klinikintern sonographiert wurden. Voraussetzung war, dass die Sonographie den (unter Punkt 4. 2. 2 Transplantatnieren-sonographie) erwähnten Gütekriterien entsprach.

Anhand der Eurotransplant-Liste, die im Transplantationsbüro des Klinikums rechts der Isar angefordert wurde, konnten sämtliche transplantierte Patienten identifiziert werden. Anschließend wurde im digitalen Krankenhausinformationssystem (SAP System) evaluiert, ob eine Sonographie bei diesem Patienten durchgeführt wurde und diese den gewünschten Kriterien entsprach. Traf dies zu, erhielt der Patient eine Patientennummer und wurde pseudonymisiert in einer Excel Tabelle, samt allen auswertbaren Sonographien aufgenommen. Zusätzlich wurden Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten erfasst.

Es wurde zwischen Transplantatart, also zwischen Lebend- und Leichenspende, differenziert. Hiervon wurde jeweils die gleiche Anzahl an Patienten tabellarisch erfasst. Primär wurden alle Patienten mit Lebendnierenspende, insgesamt  $n=79$ , nach obigem Muster selektiert. Zwischen 2009 und 2013 erfolgten mehr Leichen- als Lebendspenden, weshalb nur ein Teil der Leichenspenden in die Auswertung einbezogen wurde (siehe unten). Bei Durchsicht der Lebendspendenbefunde zeigte sich, dass die Sonographien ab 2010 einheitlich, nach standardisiertem Untersuchungsprotokoll, durchgeführt wurden. Aufgrund dessen wurden Leichenspenden mit dem Transplantationsdatum ab Januar 2010 präferiert eingeschlossen. Insgesamt wurden 79 Leichenspenden, mit Transplantationsdatum vom 17.01.2010 bis 26.11.2011 ausgewählt. Die Gesamtheit der 79 Lebend- und 79 Leichenspenden bildete wiederum die Auswahlgrundlage für die zwei Studienkollektive „Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“ und „Verlauf von Sonographieparametern“.

Zu jedem eingeschlossenen Patienten (Empfänger) wurden anonymisierte Daten vom entsprechenden Spender im Transplantationsbüro des Klinikums rechts der Isar erfragt. Dabei wurden das Geburtsdatum und Geschlecht des Spenders sowie der Serumkreatininwert des Spenders zum Zeitpunkt der Spende erhoben. Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) des Spenders wurde anhand der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (Levey, Stevens et al. 2009) berechnet (siehe 4. 2. 3 Glomeruläre Filtrationsrate). Die Serumkreatininwerte des Spenders wurden in der Regel einen Tag vor Nierentransplantation gemessen. Bei vier Spendern erfolgte die Serumkreatininwert Messung mehr als einen Tag vor Transplantation.

Die lokale Ethikkommission (Fakultät für Medizin, Ethikkommission, Technische Universität München) stimmte der Durchführung der rein retrospektiven Studie zu.

#### **4. 1. 2 Kollektiv Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index**

Folgende Auswahlkriterien ergaben sich für das Patientenkollektiv zur Untersuchung der Fragestellung „Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“:

- Nierentransplantation am Klinikum rechts der Isar zwischen Januar 2009 und August 2013
- Transplantatbiopsie am Klinikum rechts der Isar
- Biopsiebefundung an der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen.
- Transplantatsonographie am Klinikum rechts der Isar, maximal 7 Tage peribiopsisch.

Auswahlgrundlage war das bereits vorselektierte Gesamtkollektiv (siehe 4. 1. 1 Gesamtkollektiv). Zunächst wurde evaluiert, ob beim entsprechenden Patienten ein Biopsiebefund der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen mit zugehöriger Sonographie am Klinikum rechts der Isar vorlag. Sonographie und Biopsie sollten den unter Punkt 4. 2. 2.

Transplantatnierenultraschall und Punkt 4. 2. 1 Transplantatnierenbiopsie beschriebenen Kriterien entsprechen.

Biopsiebefunde wurden aus dem digitalen, klinikinternen SAP-System, aus Patientenakten und aus dem Dokumentationssystem des Instituts für Pathologie der Technischen Universität München (TUM) zusammengetragen. Fehlende Befunde wurden von der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen angefordert. Bei Bedarf wurden Transplantatbiopsien in Erlangen nachbefundet (siehe Punkt 4. 2. 1. 1 Biopsiebefunde der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen).

Es konnten insgesamt 102 Biopsiebefunde von 69 Patienten in die Auswertung einbezogen werden, die die zuvor genannten Kriterien erfüllten. Davon waren 41 Biopsiebefunde von Lebend- und 61 von Leichenspenden.

#### 4. 1. 3 Kollektiv Verlauf von Sonographieparametern

Folgende Auswahlkriterien ergaben sich für das Patientenkollektiv zur Untersuchung der Fragestellung „Verlauf von Sonographieparametern“:

- Nierentransplantation am Klinikum rechts der Isar zwischen Januar 2009 und August 2013
- Transplantatart Lebendspende
- Mindestens drei standardisierte Sonographien am Klinikum rechts der Isar an den prädefinierten Zeitpunkten (T1, T2 und T3).

**Tabelle 5: Definition der Sonographie Untersuchungszeitpunkte T1- T3.**

<b>Zeitpunkt (T)</b>	<b>Sonographie Datum</b>
Zeitpunkt 1 (T1)	Innerhalb des 1. Monats nach Transplantation
Zeitpunkt 2 (T2)	Innerhalb von 2-6 Monaten nach Transplantation
Zeitpunkt 3 (T3)	Innerhalb von 6-12 Monaten nach Transplantation

Die Patienten wurden aus dem vorab erstellten Gesamtkollektiv ( siehe Punkt 4. 1. 1 Gesamtkollektiv) ausgewählt. Zusätzlich wurden der Untersucher (anonymisiert) und der zeitlich am nächsten zur Sonographie gemessene

Serumkreatininwert des Empfängers erhoben. Dabei durfte der Abstand zwischen Laboruntersuchung und Sonographie maximal 7 Tage betragen. Anschließend wurde die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der CKD-EPI-Formel berechnet (siehe Punkt 4. 2. 3 Glomeruläre Filtrationsrate).

Gab es mehrere Sonographien am entsprechenden Zeitpunkt, wurde diejenige Sonographie mit dem niedrigsten Serumkreatininwert selektioniert, da zunächst der normale Verlauf nach Transplantation dargestellt werden sollte. Waren die Serumkreatininwerte wiederum gleich, wurde die Sonographie mit dem erfahrensten Untersucher bevorzugt. War der Untersucher auch identisch, wurde diejenige Sonographie mit dem größten Abstand zu den benachbarten Sonographie Untersuchungszeitpunkten ausgewählt.

Insgesamt konnten 30 Patienten und 90 Sonographiebefunde in die statistische Auswertung einbezogen werden.

## **4. 2 Datenerhebung und –merkmale**

### **4. 2. 1 Transplantatnierenbiopsie**

#### **4. 2. 1. 1 Biopsiebefunde der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen**

Alle eingeschlossenen Transplantatbiopsien wurden an der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen befundet. Dafür wurden die Banff-Klassifikationen der Jahre 2007 und 2009 verwendet, da die derzeit aktuellere Klassifikation von 2009 erst Eingang in die klinische Routine fand.

Folgende Informationen wurden zur Auswertung direkt aus den Befunden entnommen:

- Biopsiedatum
- Antikörper-vermittelte Abstoßung vorhanden (Ja/ Nein)
- Ausprägung der T-Zell-vermittelten Abstoßung (keine Abstoßung; Typ IA, IB, IIA, IIB, III; Borderline Abstoßung).

- Ausprägung der Interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie IFTA (keine, Grad I, Grad II, Grad III).
- Kodierung der renalen Veränderungen (aah, cg, ci, ct, cv, g, i, mm, ptc, ti, t, v).

### Nachbefundung

Zum Teil waren Biopsiebefunde mit peribiopischer Sonographie vorhanden, die nicht an der Nephropathologie Erlangen, sondern am Institut für Pathologie der TUM befundet wurden. Diese wurden zur Nachbefundung nach Erlangen geschickt, um eine einheitliche Untersuchungsqualität zu gewährleisten.

Hierfür wurden zunächst die konservierten Biopsiestanzen aus dem Archiv der TUM Pathologie gesucht. Aus diesen wurden jeweils vier Dünnschnitte an der TUM angefertigt, auf Objektträger fixiert und anschließend zur Färbung und Beurteilung nach Erlangen geschickt. Insgesamt wurden 12 nachbefundete Biopsien in die Auswertung einbezogen.

### **4.2.1.2 Befundinterpretation und Nachklassifizierung**

Folgende Interpretationen und Nachklassifizierungen erfolgten nachträglich, jeweils in Absprache mit einem Oberarzt der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar.

#### T-Zell-vermittelte Abstoßung

Zur Vereinfachung wurden anhand der Biopsiebefunde die zwei Gruppen T-Zell-vermittelte Abstoßung „vorhanden“ bzw. „nicht vorhanden“ gebildet. Hierbei wurden die Ausprägungen Typ IA bis III sowie die Borderline Abstoßung (siehe Punkt 2.1.4.1 Die T-Zell-vermittelte Abstoßung) als vorhandene T-Zell-vermittelte Abstoßung gewertet.

#### T-Zell-vermittelte Abstoßung und BK-Virus-Infektion

In zwei Fällen (Pat. Nr. 38 und 89) konnte laut Biopsiebefund aufgrund einer begleitenden BK-Virus-Infektion des Transplantates, eine T-Zell-vermittelte Abstoßung nicht sicher ausgeschlossen werden. Zur Differenzierung erfolgte eine Beurteilung der Viruslast, des Serumkreatininwertes und des immunhistochemischen Nachweis des SV40 (Simian Virus 40) Antigens in

Tubulusepithelzellen. In Zusammenschau der Befunde, wurde in beiden Fällen eine Abstoßung klinisch für unwahrscheinlich erachtet.

#### Borderline-Abstoßung plus Kortisonstoßtherapie

Bei denjenigen Biopsiefunden, in denen eine Borderline-Abstoßung bei Zustand nach Kortisonstoßtherapie beschrieben wurde, erfolgte eine Nachklassifizierung des Abstoßungstypes. Borderline-Abstoßungen mit präbioptischer Kortisonstoßtherapie wurden als manifeste T-zelluläre Abstoßung (Banff-IA) nachklassifiziert. Betroffen waren fünf Biopsiefunde von fünf unterschiedlichen Patienten (Pat. Nr. 43, 86, 130, 136, 147).

#### Antikörper-vermittelte Abstoßung

Die Antikörper-vermittelte Abstoßung wurde im Biopsiefund der Nephropathologie Erlangen entweder standardmäßig als „vorhanden“ bzw. „nicht vorhanden“ kategorisiert oder es wurde der C4d-Status (Komplement Komponente 4d des Immunsystems) (Colvin and Smith 2005)) angegeben. Wurde im Biopsiefund der C4d-Status ohne weitere Kategorisierung als „C4d0“ angegeben, wurde dies als nicht vorhandene Antikörper-vermittelte Abstoßung gewertet.

#### Antikörper-vermittelte Abstoßung und donorspezifische Antikörper (DSA)

In sechs Fällen wurde im Biopsiefund der Verdacht auf eine Antikörper-vermittelte Abstoßung, zum Teil mit der Frage nach vorliegenden donorspezifischen Antikörpern, geäußert. Zur Klärung dieses Sachverhaltes wurde der zum Biopsiezeitpunkt gemessene Antikörperstatus im Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik der Ludwig-Maximilians-Universität München erfragt. Fünf Befunde wurden anschließend in Zusammenschau der Befunde als Antikörper-vermittelte Abstoßung eingestuft und geführt.

### **4. 2. 1. 3 Erstellung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen**

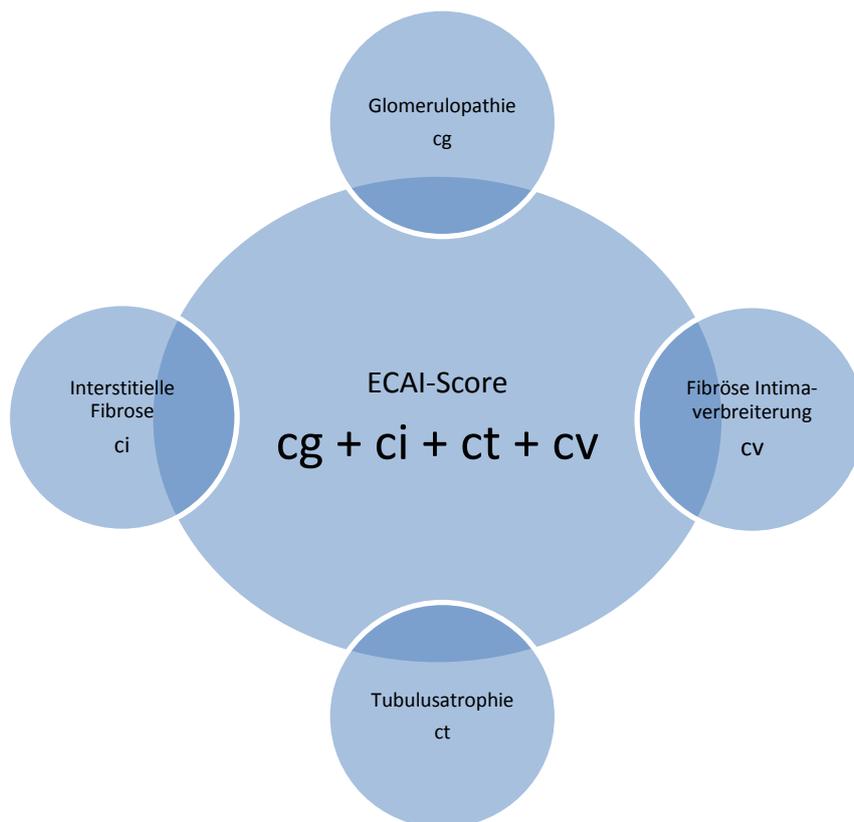
Chronische Transplantatveränderungen wurden entweder mittels den IFTA Werten der Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie (siehe Tabelle 4:Banff-Klassifikation von 2005 zur Interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie

(aus Solez, Colvin et al. 2007)) oder mittels des ECAI-Scores (englisch für extended chronic allograft injury score) beschrieben. Der IFTA Grad wurde direkt aus dem Biopsiebefund erhoben.

Der ECAI-Score wurde nachträglich aus dem numerischen Scoring-System der Banff-Klassifikation erstellt (Solez, Axelsen et al. 1993). Dabei wurden folgende vier histologische Läsionen, die für eine chronische Transplantatveränderung sprechen (Solez, Axelsen et al. 1993), zur Score Bildung ausgewählt:

- cg Glomerulopathie (cg0-cg3)
- ci interstitielle Fibrose (ci0-ci3)
- ct Tubulusatrophie (ct0-t3)
- cv fibröse Intimaverbreiterung (cv0-cv3).

**Abbildung 2: Berechnung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen aus Kodierungen der Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie.**



Abkürzungen: ECAI-Score= extended chronic allograft injury score; cg= Glomerulopathie; ci= interstitielle Fibrose; ct= Tubulusatrophie; cv= fibröse Intimaverbreiterung.

Die Läsionsausprägungsgrade (z.B.: cg0, ci1, ct1, cv2) wurden für jeden Biopsiebefund zu einer Punktzahl addiert. Anschließend wurden die Befunde

anhand der ermittelten Punktzahl (z.B.: 4 Punkte) in Befunde mit keinen, geringen, mittleren oder starken chronischen Veränderungen eingestuft (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Grade des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen.**

<b>ECAI-Score</b>	<b>Summe der Banff-Läsionen (cg + ci+ ct+ cv)</b>
Keine chronischen Veränderungen	0 Punkte
Geringe chronische Veränderungen	1-2 Punkte
Mittlere chronische Veränderungen	3- 4 Punkte
Starke chronische Veränderungen	> 4 Punkte

Abkürzungen: ECAI-Score= extended chronic allograft injury score; cg= Glomerulopathie; ci= interstitielle Fibrose; ct= Tubulusatrophie; cv= fibröse Intimaverbreiterung.

In der statistischen Auswertung wurden bezüglich des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen geringe, mittlere und starke chronische Veränderungen, als „vorhandene chronische Veränderungen“ gruppiert ( $\geq 1$  Punkte im Score). Keine chronischen Veränderungen im ECAI-Score (0 Punkte im ECAI-Score) wurden als „nicht vorhandene chronische Veränderungen“ gruppiert. Analog wurden in der Auswertung bezüglich chronischer Transplantatveränderungen beschrieben mittels der IFTA nach Banff (siehe Tabelle 4) vorgegangen. Die IFTA Grade I-III wurden als „IFTA Ja“ gruppiert.

#### **4. 2. 2 Transplantatnierenultraschall**

Folgende Messungen mussten im Sonographiebefund enthalten sein, damit dieser zur Auswahl kam:

- Die Messung von Nierenlänge, Nierenbreite und Parenchymsaumdicke des Transplantates in der B-Bild-Sonographie.
- Die Messung des Resistance Index (RI) an Nierenoberpol, Nierenmittelgeschoss und Nierenunterpol des Transplantates in der FKDS.
- Die Messung der Maximalgeschwindigkeit (Vmax) an Nierenoberpol, Nierenmittelgeschoss und Nierenunterpol des Transplantates in der FKDS.

Der mittlere intrarenale RI-Wert bzw. die mittlere intrarenale Vmax wurden jeweils als Mittelwert aus den drei Einzelmessungen der Nierenabschnitte

(Nierenoberpol, Nierenmittelgeschoss und Nierenunterpol) berechnet. Der Messort von RI und Vmax lag überwiegend an den Arteriae arcuatae im Nierenkortex (Thema Verlauf n= 83; Thema Biopsie n= 90). In geringerer Zahl wurden hierfür die weiter proximal liegenden Arteriae interlobares (Thema Verlauf n= 7; Thema Biopsie n= 12) verwendet. Zusätzlich wurde jeweils die Vmax der Arteria renalis, die in der Nähe der Anastomose zur Arteria iliaca interna gemessen wurde, erhoben.

Die Nierenquerschnittsfläche wurde vereinfacht aus der gemessenen Nierenlänge und Nierenbreite berechnet (Nierenlänge in cm x Nierenbreite in cm = Nierenquerschnittsfläche in cm<sup>2</sup>).

Insgesamt wurden die Sonographien von 15 unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Wobei bezüglich des Kollektivs „Verlauf von Sonographieparametern“ 31 Sonographien durch den hauptuntersuchenden Oberarzt des nephrologischen Ultraschalllabors (im Folgenden als Untersucher Nr. 1 bezeichnet), 14 durch eine Ärztin mit langjähriger Ultraschallerfahrung im Folgenden als Untersucher Nr. 2 bezeichnet) und 45 durch nicht weiter bestimmte Untersucher durchgeführt wurden. Zur Evaluation des Einflusses der Interobserver-Varianz wurde ein Unterkollektiv des Kollektivs „Verlauf von Sonographieparametern“, bestehend aus allen Ultraschallbefunden (n=31) des erfahrensten Untersuchers, gebildet (siehe Kapitel 10. Appendix).

Bezüglich des Kollektivs „Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“ wurden“ 29 Sonographien durch Untersucher Nr. 1, 14 durch Untersucher Nr. 2 und 59 durch nicht weiter bestimmte Untersucher durchgeführt wurden.

Im Ultraschalllabor des Klinikums rechts der Isar kamen zwischen 2009 und 2013 die Ultraschallgeräte Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems Corporation, Shimoshigami, Otawara-Shi, Tochigi-ken, 324-8550 Japan), Siemens Acuson S2000™ (Siemens Medical Solutions USA Inc., Mountain View, California 94043-4045 USA) und Siemens Acuson Sequoia™512 (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) zum Einsatz.

### 4. 2. 3 Glomeruläre Filtrationsrate

Alle erhobenen Serumkreatininwerte wurden mit Hilfe der CKD-EPI-Formel (Levey, Stevens et al. 2009) der Kidney Disease Epidemiology Collaboration in die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) umgerechnet. Hierbei fehlten, im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns, Informationen zur Hautfarbe des Patienten. Es wurde aus Erfahrungswerten ein äußerst geringer Anteil an dunkelhäutigen Patienten im Patientenkollektiv vermutet. Folglich wurde einheitlich die CKD-EPI-Formel für hellhäutige Patienten verwendet. Die eGFR wurde in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> angegeben.

Tabelle 7: CKD-EPI-Formel zur Schätzung der Glomerulären Filtrationsrate, übernommen aus Levey 2009.

Hautfarbe	Geschlecht	Serumkreatinin µmol/L (mg/dL)	CKD- EPI-Formel zur Berechnung der GFR (in mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Dunkelhäutig	Weiblich	≤62 (≤0.7)	$GFR = 166 \times (\text{Serumkreatinin}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
		>62 (>0.7)	$GFR = 166 \times (\text{Serumkreatinin}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	Männlich	≤80 (≤0.9)	$GFR = 163 \times (\text{Serumkreatinin}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
		>80 (>0.9)	$GFR = 163 \times (\text{Serumkreatinin}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
Hellhäutig oder andere	Weiblich	≤62 (≤0.7)	$GFR = 144 \times (\text{Serumkreatinin}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
		>62 (>0.7)	$GFR = 144 \times (\text{Serumkreatinin}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
	Männlich	≤80 (≤0.9)	$GFR = 141 \times (\text{Serumkreatinin}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Alter}}$
		>80 (>0.9)	$GFR = 141 \times (\text{Serumkreatinin}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Alter}}$

CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR= Glomeruläre Filtrationsrate.

### 4. 3 Statistische Methoden

Sämtliche Daten wurden numerisch kodiert und tabellarisch mit Microsoft Office Excel 2007 erfasst. Der Hauptteil der statistischen Auswertung erfolgte nach Tabellenimport mit der IBM SPSS Statistics 22.0 und 23.0 Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Ein weiterer Teil der Statistik wurde mit Excel erarbeitet.

Primär erfolgte eine deskriptive Statistik, wobei die Resultate u.a. als Mittelwerte mit Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD) angegeben wurden. Zur Veranschaulichung wurden Boxplots, Tabellen und Tortendiagramme erstellt. Als nicht-parametrische Tests kamen der Mann-Whitney-U Test, zum Vergleich zweier Stichproben, und der Kruskal-Wallis-Test, zum Vergleich mehrerer Stichproben, zum Einsatz. Beides sind

Rangsummen- bzw. Rangtests zum Vergleich der zentralen Tendenz eines Merkmals (z.B. Medianer RI-Wert) in nicht verbundenen Stichproben (z.B.: Abstoßung Ja/Nein) (McKnight and Najab 2010, McKnight and Najab 2010). Des Weiteren wurde der ebenfalls nicht-parametrische Wilcoxon-Test zum Vergleich von verbundenen Stichproben verwendet (Cramer and Howitt 2004). Zusätzlich kam eine lineare Regression zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei  $p \leq 0,05$  festgelegt.

#### **4. 3. 1 Statistik: Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index**

Die Aussagekraft des RI-Wertes bezüglich unterschiedlicher, histologischer Läsionen wurde in einer Reihe von statistischen Tests erarbeitet. Dabei sollte auch die Differenzierungsmöglichkeit zwischen unterschiedlichen Histopathologien mittels RI-Wert untersucht werden.

Zur Evaluation, ob es signifikante Unterschiede der RI-Werte bei vorhandener beziehungsweise nicht vorhandener Abstoßungsreaktion gibt, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Gleichermaßen wurde für RI-Unterschiede bei Patienten mit beziehungsweise ohne Antikörper-vermittelter Abstoßung (analog T-Zell-vermittelter Abstoßung) vorgegangen. Zum Vergleich der RI-Werte zwischen den unterschiedlichen Typen der T-Zell-vermittelten Abstoßung (Typ IA, IB, IIA, IIB, Borderline und keine Abstoßung) wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Zum RI-Wert-Vergleich zwischen T-Zell- und Antikörper-vermittelter Abstoßung wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt.

Um die Zusammenhänge zwischen RI-Wert, Abstoßungsreaktion und chronischen Transplantatveränderungen zu untersuchen, wurde schrittweise vorgegangen. Als Variable für chronische Transplantatveränderungen wurde einerseits die IFTA (siehe Tabelle 4), andererseits der ECAI-Score für chronische Transplantatveränderungen (siehe Punkt 4. 2. 1. 3. Erstellung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen) verwendet.

Primär wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht, ob die RI-Werte bei vorhandenen beziehungsweise nicht vorhandenen chronischen Transplantatveränderungen signifikant unterschiedlich sind. Hierbei wurden Biopsiebefunde mit Abstoßungsreaktion von der Auswertung ausgeschlossen.

Sekundär wurde anhand des Kruskal-Wallis-Tests beurteilt, ob sich die unterschiedlichen Ausprägungsgrade der chronischen Transplantatveränderungen (Ausprägungsgrade der IFTA: keine, Grad I-III oder Ausprägungsgrade des ECAI-Scores: keine, geringe, mittlere oder starke Veränderungen) hinsichtlich ihrer RI-Werte unterscheiden. Dies wurde jeweils für Patienten mit, als auch für Patienten ohne Abstoßungsreaktion untersucht.

Drittens wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests evaluiert, ob sich die RI-Werte von Patienten mit chronischen Transplantatveränderungen von den RI-Werten von Patienten mit Abstoßungsreaktion unterscheiden.

Zuletzt wurden die RI-Werte von Patienten mit alleinigen chronischen Transplantatveränderungen mit den RI-Werten von Patienten, die sowohl chronische Transplantatveränderungen, als auch eine Abstoßungsreaktion aufwiesen, verglichen. Zum Vergleich dieser zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt.

Zur Beurteilung von RI- und Vmax-Unterschieden bei Patienten mit bzw. ohne akuter Tubulusnekrose (ATN), wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Selbiger Test wurde zur Evaluation möglicher RI-Unterschiede von Patienten mit Abstoßung und Patienten mit ATN verwendet.

Zuletzt wurden Tests zur Erörterung möglicher RI-Wert-Einflussfaktoren durchgeführt. Zur Evaluation des Einflusses der Transplantateigenschaften auf den RI-Wert, wurde eine Pearson-Korrelation zwischen Empfänger-RI-Wert, Spenderalter und Spender-GFR durchgeführt. Anschließend kam diesbezüglich eine lineare Regression mit dem RI-Wert als abhängige Variable zur Anwendung. Der Zusammenhang zwischen Spenderalter und Empfänger-RI-Wert wurde mittels Pearson-Korrelation evaluiert. Analog wurde der Einfluss des Empfängeralters auf den Empfänger RI-Wert untersucht.

#### **4. 3. 2 Statistik: Verlauf von Sonographieparametern**

Zur Darstellung des Verlaufs von RI-Wert (intrarenal), Vmax (intrarenal), GFR, Nierenlänge, -breite, -querschnittsfläche und des Nierenparenchymsaums wurde zunächst deskriptiv gearbeitet. Es wurden Boxplots für die zuvor

genannten Variablen an den Zeitpunkten T1 bis T3 erstellt. Zusätzlich wurden Häufigkeiten, Mittelwerte sowie Standardabweichungen berechnet.

Zur Evaluation möglicher signifikanter Unterschiede der Variablen RI-Wert, Vmax, Nierenlänge, Nierenquerschnittsfläche etc. an den Zeitpunkten T1-T3, wurde für jede Variable ein Wilcoxon-Test mit zweiseitiger Signifikanz durchgeführt. Dabei wurden jeweils folgende drei Testpaare gebildet. Variable X an Zeitpunkt T1 verglichen mit Variable X an Zeitpunkt T2, Variable X an Zeitpunkt T1 verglichen mit Variable X an Zeitpunkt T3 und Variable X an Zeitpunkt T2 verglichen mit Variable X an Zeitpunkt T3.

Für jeden Patient wurden individuell die Veränderung des RI-Wertes, der GFR und der Nierenquerschnittsfläche zwischen den Zeitpunkten T1 bis T3 berechnet (Bsp.  $GFR \text{ an T2} - GFR \text{ an T1} = GFR \text{ Veränderung T1/ T2}$ ). Patienten mit einer RI-Wert-Zunahme wurden separat analysiert. Am Zeitpunkt der RI-Wert-Zunahme erfolgte jeweils eine Pearson-Korrelation zwischen dem intrarenalen RI-Wert, der Nierenfunktion und der Nierengröße. Zeigte Patient XY beispielsweise eine RI-Wert-Zunahme von T1 auf T2, erfolgte eine Korrelation des T2-RI-Wertes mit der T2-GFR und der T2-Nierenquerschnittsfläche.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index

Insgesamt wurden 102 Biopsie- und 102 Sonographiebefunde von 69 unterschiedlichen Patienten ausgewertet. Im Folgenden bezieht sich die Gesamtfallzahl stets auf die Anzahl der Biopsiebefunde (n= 102), nicht auf die Anzahl der Patienten (n= 69).

**Tabelle 8: Empfänger-, Spender- und Transplantatcharakteristika des Kollektivs Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index.**

Charakteristika		Ergebnisse
Empfänger (n= 102)	Alter bei Biopsie (in Jahren)	53 (± 15,084)
	Serumkreatinin bei Biopsie (mg/dl)	3,38 (± 1,953)
	Geschlecht	Weiblich n= 35 Männlich n= 67
Spender (n= 102)	Geschlecht	Weiblich n= 47 Männlich n= 55
	Alter bei Spende (Jahre) *	56 (± 11,808)
	Serumkreatinin bei Spende (mg/dl)	0,96 (± 0,408)
Transplantat (n= 102)	Spendenart	Lebendspende n= 41 Leichenspende n= 61
	Transplantatalter bei Biopsie (Monate)**	4 (± 8,157)***
	Organisches Transplantatalter bei Biopsie (Jahre) ****	56 (± 11,790)

Alle Ergebnisse, außer der Fallzahlen, wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben. Abkürzung: n= Fallzahl.

\*Berechnet als Abstand zwischen Transplantationsdatum und Spender Geburtsdatum in Jahren.

\*\*Berechnet als Abstand zwischen Transplantationsdatum und Biopsiedatum in Monaten.

\*\*\* Transplantatalter bei Biopsie: Minimum 0 Monate (5 Tage), Maximum 40 Monate.

\*\*\*\*Berechnet als Summe von Spenderalter plus Abstand Transplantation-Biopsie in Jahren.

Die Sonographien wurden von 15 verschiedenen Untersuchern durchgeführt, darunter 29 Befunde von Untersucher Nr. 1, 14 von Untersucher Nr. 2 und 59 von weiteren Untersuchern (siehe Punkt 4.2.2 Transplantatnierenultraschall). Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen Biopsie und Sonographie betrug  $3 \pm 2$  Tage (Mittelwert ± Standardabweichung).

#### 5.1.1 RI-Wert und Abstoßung

Insgesamt wurden 39 Abstoßungsreaktionen beschrieben, davon 37 mit T-Zell- und 6 mit Antikörper-vermittelter Komponente. In vier Befunden waren beide Abstoßungstypen simultan vorhanden (siehe Tabelle 9). Die Untertypen der T-Zell-vermittelten Abstoßung verteilten sich im Studienkollektiv, wie in Abbildung 3 dargestellt. 30 Patienten mit Abstoßungsreaktion wiesen gleichzeitig eine

akute Tubulusnekrose auf, 9 Patienten zeigten eine Abstoßungsreaktion ohne akute Tubulusnekrose.

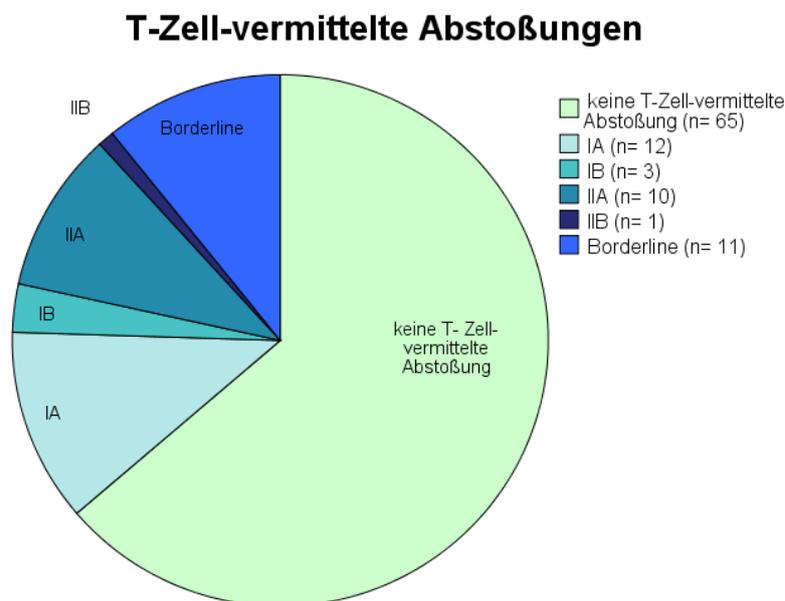
**Tabelle 9: Verteilung der Abstoßungsreaktionen nach Abstoßungstyp.**

	Abstoßungstyp	Fallzahlen (n)
<b>Gesamtzahl (n= 102)</b>	Antikörper-vermittelte Abstoßung	n= 2
	T-Zell-vermittelte Abstoßung *	n= 33
	Gemischte Abstoßung **	n= 4
	Keine Abstoßung	n= 63

\* Inklusive Borderline Abstoßung

\*\* Gleichzeitig Antikörper- und T-Zell-vermittelte Abstoßung.

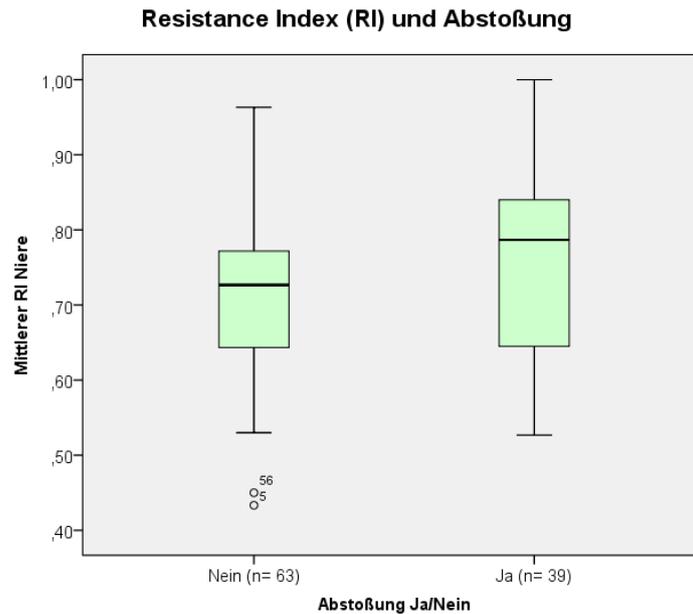
**Abbildung 3: Häufigkeiten der T-Zell-vermittelten Abstoßungen nach Subtyp (Banff Typ I-III, incl. der Borderline Abstoßung).**



T- Zell- vermittelte Abstoßung Typ III (n= 0) nicht in Diagramm enthalten.

Es zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede der RI-Werte, zwischen Patienten mit (n=39) und Patienten ohne Abstoßungsreaktion (n= 63) ( $p= 0,018$ ). Hierbei wurde die Gesamtheit aller Abstoßungsreaktionen (n= 39), also Antikörper- und T-Zell-vermittelte-Abstoßung, betrachtet. Patienten mit vorhandener Abstoßung hatten einen signifikant höheren RI-Wert, als Patienten ohne Abstoßung (Median: 0,79 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,20 vs. 0,13;  $p= 0,018$ ), siehe Abbildung 4.

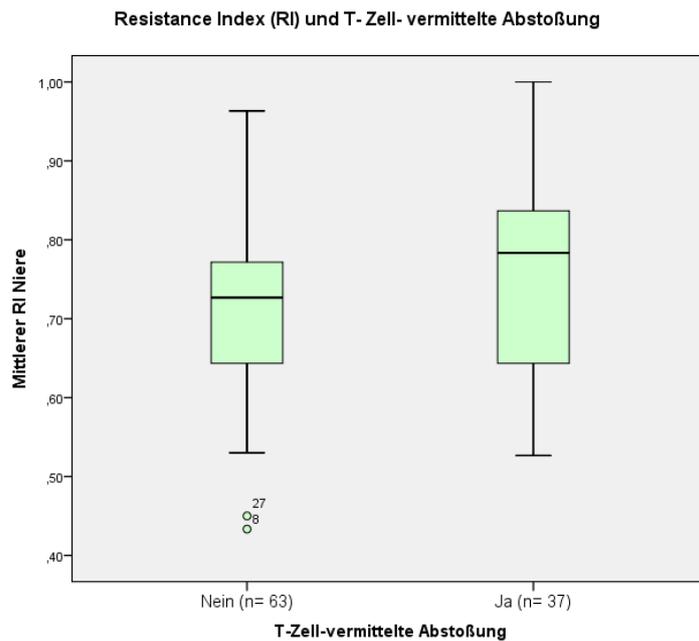
Abbildung 4: Boxplots des Resistance Index bei vorhandener und nicht vorhandener Abstoßungsreaktion.



Zwischen bestehender (n= 6) und nicht bestehender (n= 63) Antikörper-vermittelte Abstoßung zeigten sich numerische RI-Wert Unterschiede (Median: 0,81 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,23 vs. 0,13), die im Mann-Whitney-U-Test nicht statistisch signifikant waren ( $p= 0,136$  Asymp. Sig. 2-seitig). Gemischte Abstoßungen wurden als Antikörper-vermittelte Abstoßung gezählt, T-Zell-vermittelte Abstoßungen wurden ausgeschlossen.

Die RI-Werte unterschieden sich signifikant im Mann-Whitney-U-Test ( $p= 0,039$ ) zwischen vorhandener (n= 37) und nicht vorhandener (n= 63) T-Zell-vermittelte Abstoßung (Median: 0,78 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,20 vs. 0,13), siehe Abbildung 5. Borderline- und gemischte Abstoßungen wurden hierbei als manifeste T-Zell-vermittelte Abstoßung gewertet, während Antikörper-vermittelte Abstoßungen ausgeschlossen wurden. Zwischen den unterschiedlichen Ausprägungen der T-Zell-vermittelte Abstoßung (Typ IA, IB, IIA, IIB, Borderline und keine T-Zell-vermittelte Abstoßung) unterschieden sich die zentralen Tendenzen der RI-Werte im Kruskal-Wallis-Test hingegen nicht signifikant ( $p= 0,072$ ). Die T-Zell-vermittelte Abstoßung Typ IA wies den höchsten medianen RI-Wert von 0,81 (Interquartilabstand: 0,16) auf.

Abbildung 5: Boxplots des Resistance Index bei vorhandener und nicht vorhandener T-Zell-vermittelter Abstoßung.



Patienten mit Antikörper-vermittelter Abstoßung (n= 2) unterschieden sich, im Mann-Whitney-U-Test, bezüglich des RI-Wertes nicht signifikant ( $p= 0,213$ ) von Patienten mit T-Zell-vermittelter Abstoßung (n= 33). Patienten mit kombinierter Abstoßung, Antikörper- und T-Zell-vermittelter Abstoßung zugleich, wurden von dieser Rechnung ausgeschlossen (n= 4).

### 5. 1. 2 RI-Wert und chronische Transplantatveränderungen

In Tabelle 10 sind die Fallzahlen der chronischen Transplantatveränderungen im „Studienkollektiv Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“ (n=102) zu sehen. Die Fallzahlen wurden sowohl für die Klassifikation nach Banff (IFTA), als auch für die Klassifikation mittels des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen aufgelistet.

Tabelle 10: Häufigkeiten der chronischen Transplantatveränderungen, klassifiziert als IFTA oder als ECAI-Score für chronische Transplantatveränderungen.

Ausprägung der chronischen Transplantatveränderungen		bei Pat. mit Abstoßung	bei Pat. ohne Abstoßung	Gesamt Fallzahl
IFTA	Keine IFTA	n= 16	n= 20	n= 36
	Grad I	n= 20	n= 32	n= 52
	Grad II	n= 3	n= 7	n= 10
	Grad III	n= 0	n= 4	n= 4
ECAI-Score	Keine chronischen Veränderungen	n= 5	n= 8	n= 13
	Geringe chronische Veränderungen	n= 12	n= 16	n= 28
	Mittlere chronische Veränderungen	n= 16	n= 25	n= 41
	Starke chronische Veränderungen	n= 6	n= 14	n= 20

Abkürzungen: ECAI-Score= extended chronic allograft injury score; IFTA= Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie; n=Fallzahl.

Für Patienten ohne Abstoßungsreaktion (n= 63) zeigten sich keine signifikanten RI-Wert-Unterschiede zwischen Biopsiebefunden mit und Biopsiebefunden ohne chronischen Transplantatveränderungen. Dies galt im Mann-Whitney-U-Test sowohl für die Gruppierungsvariable „IFTA: Ja bzw. Nein“ (RI-Median: 0,73 vs. 0,72; Interquartilbereich: 0,14 vs. 0,15; p= 0,284), als auch für die Gruppierungsvariable „ECAI-Score: chronische Veränderungen vorhanden bzw. nicht vorhanden“ (RI-Median: 0,71 vs. 0,74; Interquartilbereich: 0,14 vs. 0,07; p= 0,433). Bezüglich der Gruppierung der chronischen Transplantatveränderungen mittels IFTA und des ECAI-Scores siehe Kapitel 4. 2. 1. 3 Erstellung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen.

Des Weiteren wiesen Patienten ohne Abstoßungsreaktion keine signifikanten Unterschiede der RI-Werte zwischen IFTA Grad I, Grad II, Grad III und keiner IFTA im Kruskal-Wallis-Test (p= 0, 647) auf. Gleiches galt für die RI-Werte bei den Ausprägungen keine, geringe, mittlere bzw. starke Veränderungen im ECAI-Score (p= 0, 576).

Patienten mit Abstoßungsreaktion (n= 39) zeigten ebenfalls im Kruskal-Wallis-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede der RI-Werte bezüglich der unterschiedlichen IFTA Grade bzw. Ausprägungen des ECAI-Scores (p= 0, 736 bzw. p= 0, 279).

Es zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter RI-Wert-Unterschied zwischen Patienten mit alleiniger IFTA (n= 43) und Patienten mit alleiniger

Abstoßungsreaktion (n= 16) (Median: 0,73 vs. 0,77; Interquartilbereich: 0,14 vs. 0,21; p= 0,433). Patienten, die keines der beiden Merkmale (n= 20) oder beide zugleich (n= 23) aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Analog wurde beim RI-Wert-Vergleich zwischen Patienten mit alleinigen chronischen Veränderungen im ECAI-Score (n= 55) und Patienten mit alleiniger Abstoßungsreaktion (n= 5) vorgegangen. Hierbei ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (p= 0,285).

RI-Werte unterschieden sich signifikant zwischen Patienten mit alleiniger IFTA (n= 43) und Patienten mit IFTA und zusätzlicher Abstoßungsreaktion (n= 23) im Mann-Whitney-U-Test (Median 0,73 vs. 0,79; Interquartilbereich 0,14 vs. 0,16; p= 0,043), siehe Abbildung 6. Gleiches galt für die RI-Werte von Patienten mit alleinigen chronischen Veränderungen im ECAI-Score für chronische Transplantatveränderungen (n= 55) verglichen mit Patienten, die zusätzlich zu den chronischen Veränderungen eine Abstoßung zeigten (n= 34), siehe Abbildung 7 (Median: 0,71 vs. 0,79; Interquartilbereich: 0,14 vs. 0,19; p= 0,021).

**Abbildung 6: Boxplots der RI-Werte bei chronischen Transplantatveränderungen (IFTA) mit und ohne Abstoßungsreaktion.**

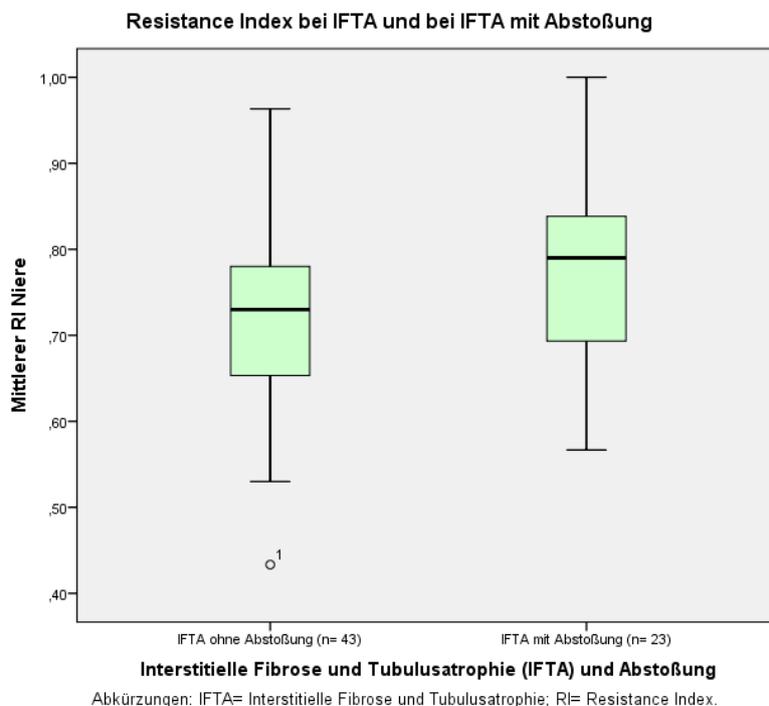


Abbildung 7: Boxplots der RI-Werte bei chronischen Transplantatveränderungen im ECAI-Score mit und ohne Abstoßungsreaktion.

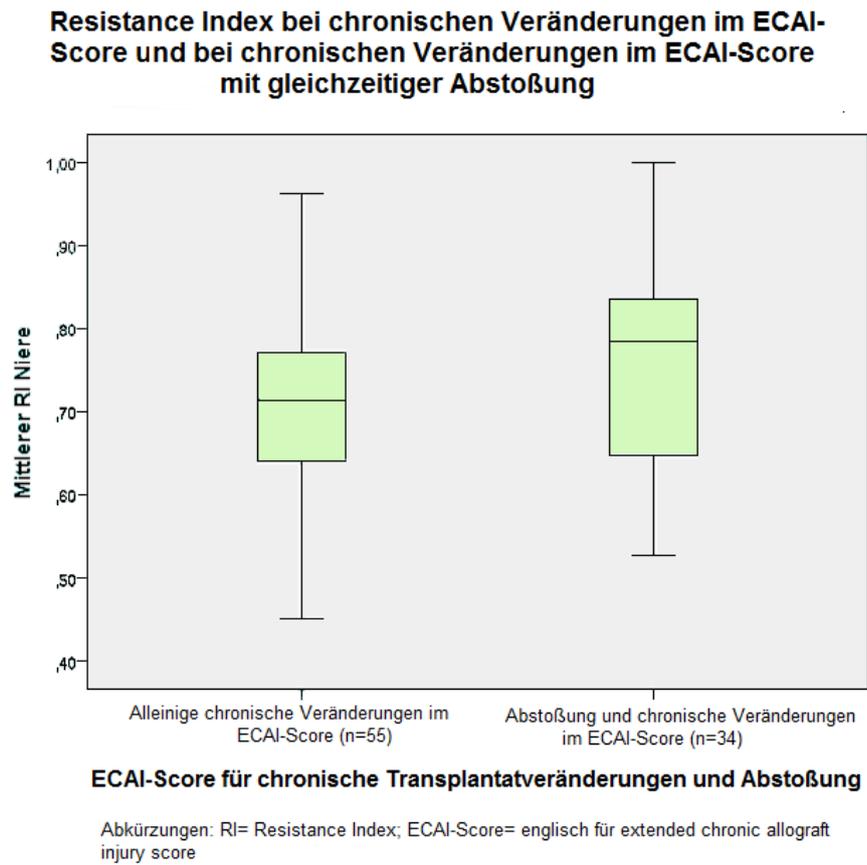
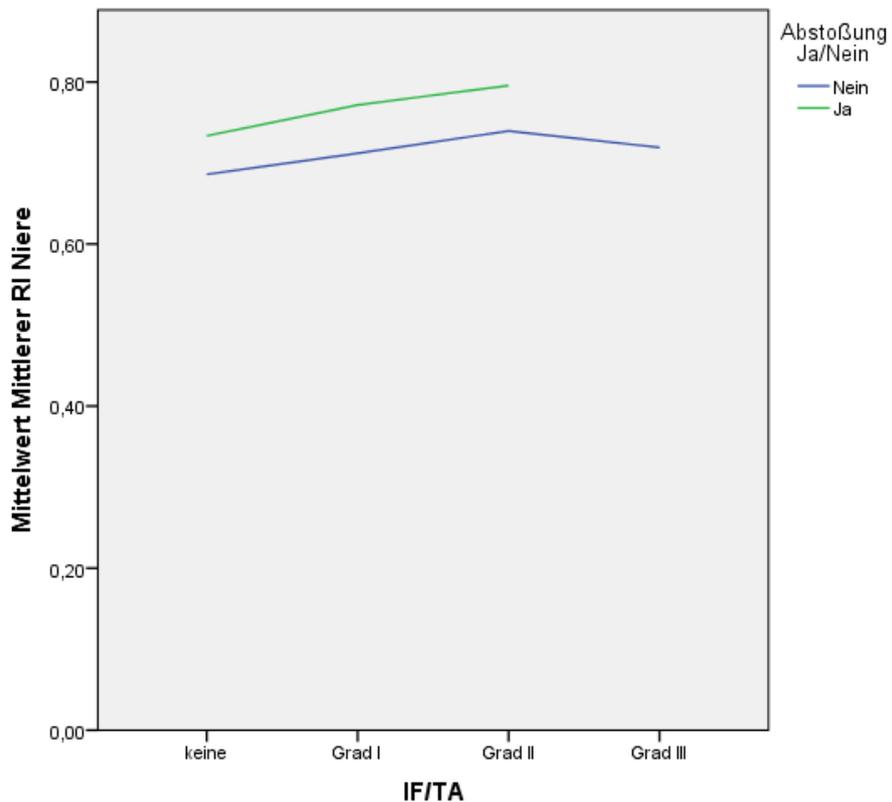


Abbildung 8: Resistance Index (RI) bei den unterschiedlichen Graden der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA) für Patienten mit und ohne Abstoßungsreaktion.



### 5. 1. 3 RI-Wert und Akute Tubulusnekrose

Insgesamt zeigte sich in 72 Biopsiebefunden eine akute Tubulusnekrose (ATN), davon wiesen 30 Befunde eine gleichzeitige Abstoßungsreaktion auf. Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der RI-Werte zwischen Patienten mit ATN (n= 72) und Patienten ohne (n= 30) ATN (Median: 0,74 vs. 0,72; Interquartilbereich: 0,15 vs. 0,16;  $p= 0,130$ ). Ebenso wenig unterschied sich die  $V_{max}$ , gemessen an der Arteria renalis, bei Patienten mit beziehungsweise ohne ATN (Median: 140 cm/s vs. 159 cm/s; Interquartilbereich: 106 vs. 83;  $p= 0,537$ ).

Im Median-Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten RI-Wert-Unterschiede zwischen Patienten mit Abstoßung (n= 9) und Patienten mit ATN (n= 42) (Median: 0,63 vs. 0,71; Interquartilbereich: 0,23 vs. 0,13;  $p= 0,348$ ). Es wurden nur Patienten mit einer der beiden Pathologien beurteilt, Patienten mit simultaner Abstoßung und ATN wurden ausgeschlossen.

### 5. 1. 4 Einfluss von Spender- und Empfängermerkmalen auf den RI-Wert

In der Pearson-Korrelation zwischen Empfänger-RI-Wert bei Biopsie, Spenderalter und Spender-GFR zeigte sich nur zwischen Spender-GFR und Spenderalter eine signifikant negative Korrelation ( $p= 0,001$  zweiseitig; Pearson-Korrelation= -0,334). Je höher das Spenderalter, desto niedriger fiel die Spender-GFR aus. Zwischen Empfänger-RI-Wert bei Biopsie und Spenderalter beziehungsweise Spender-GFR gab es keine signifikante Korrelation ( $p= 0,083$  zweiseitig; Pearson-Korrelation= 0,172 bzw.  $p= 0,276$  zweiseitig; Pearson-Korrelation= -0,109). Vielmehr zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Empfängeralter und Empfänger-RI-Wert bei Biopsie ( $p < 0,001$  zweiseitig; Pearson-Korrelation= 0,478). Zwischen Empfänger-Serumkreatininwert und Empfänger-RI-Wert zeigte sich keine signifikante Korrelation ( $p= 0,509$  zweiseitig, Pearson-Korrelation= 0,066).

In einer anschließend durchgeführten linearen Regression zeigten sich keine statistischen Zusammenhänge von Spenderdaten (Alter  $p= 0,148$ ; GFR

p=0,583) und nach Transplantation gemessenen RI-Werten. Die lineare Regression zeigte bei einer Spenderalter Zunahme um ein Jahr, einen um 0,001 Einheiten höheren RI-Wert (B= 0,001).

## 5.2 Verlauf von Sonographieparametern

Es konnten insgesamt 30 Patienten mit jeweils drei Sonographien an den prädefinierten Zeitpunkten T1, T2 und T3 in die Auswertung einbezogen werden. Folglich wurden insgesamt 90 Ultraschallbefunde evaluiert. Bei allen Patienten handelte es sich um Lebendspenden. In Tabelle 11 sind weitere Empfänger- und Spendercharakteristika zu sehen.

**Tabelle 11: Empfänger- und Spendercharakteristika des Oberkollektivs Verlauf von Sonographieparametern.**

Charakteristika		Ergebnisse	
Empfänger (n= 30)	Alter bei NTX (in Jahren)	41 (± 13,501)	
	Geschlecht	Weiblich	n= 14
		Männlich	n= 16
Spender (n= 30)	Geschlecht	Weiblich	n= 11
		Männlich	n= 19
	Alter bei Spende (in Jahren)	50,3 (± 10,652)	
	Serumkreatinin bei Spende (mg/dl)	0,83 ( ± 0,142)	

Alter bei NTX, Alter bei Spende und Serumkreatinin bei Spende wurden jeweils als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben. Abkürzungen: NTX= Nierentransplantation; n= Fallzahl.

Der mittlere Abstand zwischen Labor und Sonographie betrug 0,2 Tage (Mittelwert), wobei der Abstand minimal 0 Tage und maximal 5 Tage betrug. Der Verlauf der B-Bild Parameter, der FKDS-Größen und der glomerulären Filtrationsrate sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Sonographieparameter, des Transplantalters und der GFR an den Zeitpunkten T1- T3.**

	Zeitpunkt T1 (n= 30)	Zeitpunkt T2 (n= 30)	Zeitpunkt T3 (n= 30)
Transplantalter (Tagen)*	16,00 (± 9,16)	73,63 (± 34,91)	274,83 (± 61,97)
GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	42,55 (± 22,027)	52,21 (± 15,952)	51,26 (± 15,461)
Nierenlänge (cm)	11,42 (± 1,102)	11,22 (± 0,861)	11,65 (± 0,858)
Nierenbreite (cm)	5,58 (± 0,781)	5,32 (± 0,589)	5,08 (± 0,728)
Nierenquerschnittsfläche (cm <sup>2</sup> ) **	64,16 (±13,109)	59,69 (± 7,649)	59,02 (± 8,589)
Parenchymsaum (cm)	1,73 (± 0,314)	1,63 (± 0,300)	1,54 (± 0,277)
Intrarenaler RI-Wert	0,67 (± 0,107)	0,65 (± 0,076)	0,65 (± 0,077)
Intrarenale Vmax (cm/s)	30,13 (± 8,397)	33,76 (± 9,391)	32,70 (± 7,375)

Ergebnisse sind jeweils als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben. Abkürzungen: GFR= Glomeruläre Filtrationsrate; RI= Resistance Index; Vmax =Maximalgeschwindigkeit. Resistance Index und Vmax wurden jeweils aus drei Messungen, am Nierenoberpol, Nierenmittelgeschoss und Nierenunterpol, gemittelt.

\* Das Transplantalter wurde als zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Sonographie definiert.

\*\* Die Nierenquerschnittsfläche wurde aus Nierenlänge mal Nierenbreite berechnet.

Zeitpunkt T1: Innerhalb des 1. Monats nach Transplantation.

Zeitpunkt T2: Innerhalb von 2- 6 Monaten nach Transplantation.

Zeitpunkt T3: Innerhalb von 6- 12 Monaten nach Transplantation.

**Tabelle 13: Nierenechogenität an den Zeitpunkten T1-T3.**

		Zeitpunkt T1	Zeitpunkt T2	Zeitpunkt T3
Echogenität des Nierenparenchyms	Echovermindert	n= 0	n= 0	n= 0
	Echonormal	n= 16	n= 21	n= 20
	Echovermehrt	n= 14	n= 9	n= 10

Abkürzung: n= Fallzahl

Zeitpunkt T1: Innerhalb des 1. Monats nach Transplantation.

Zeitpunkt T2: Innerhalb von 2- 6 Monaten nach Transplantation.

Zeitpunkt T3: Innerhalb von 6- 12 Monaten nach Transplantation.

Im Wilcoxon- Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der RI-Werte an den Zeitpunkten T1, T2 und T3. (RI an T1 vs. RI an T2  $p= 0,399$ ; RI an T1 vs. RI an T3  $p= 0,530$ ; RI an T2 vs. RI an T3  $p= 0,673$ ). Auch die Vmax differierte nicht signifikant an den drei Zeitpunkten (Vmax an T1 vs. Vmax an T2  $p= 0,116$ ; Vmax an T1 vs. Vmax an T3  $p= 0,210$ ; Vmax an T2 vs. Vmax an T3  $p= 0,469$ ). Die Transplantatnieren waren im Wilcoxon- Test am Zeitpunkt T2 signifikant kürzer, als am Zeitpunkt T3 (Mittelwert: 11, 22cm vs. 11, 65cm; SD:± 0,861 vs. 0, 858;  $p= 0,004$ ). An den anderen Zeitpunkten gab es keinen Unterschied bezüglich der Nierenlänge (Nierenlänge an T1 vs. Nierenlänge an T2  $p= 0,243$ ; Nierenlänge an T1 vs. Nierenlänge an T3  $p= 0,243$ ). Der Wilcoxon-Test zeigte, dass die Transplantatnieren an Zeitpunkt T1 signifikant breiter, als an Zeitpunkt T3 gemessen wurden (Mittelwert: 5,58 cm vs. 5,08 cm; SD:± 0,781 cm vs. 0, 728;  $p= 0,022$ ). Die Nierenbreite unterschied sich an den weiteren Zeitpunkten nicht signifikant (Nierenbreite an T1 vs. Nierenbreite an T2

$p=0,085$ ; Nierenbreite an T2 vs. Nierenbreite an T3  $p=0,335$ ). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Abnahme der Parenchymsaumdicke von Zeitpunkt T1 auf Zeitpunkt T3 (Mittelwert: 1,73 cm vs. 1,54 cm; SD:  $\pm 0,314$  cm vs. 0,277;  $p=0,006$ ). Zwischen T1 und T2 ( $p=0,117$ ) bzw. T2 und T3 ( $p=0,200$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Parenchymsaumdicke. Im Wilcoxon-Test zeigte sich eine signifikante Abnahme der Nierenquerschnittsfläche von T1 auf T2 (Mittelwert: 64,16 vs. 59,69 cm<sup>2</sup>; SD:  $\pm 13,109$  vs. 7,649 cm<sup>2</sup>;  $p=0,024$ ). Zwischen T2 und T3 ( $p=0,734$ ), beziehungsweise zwischen T1 und T3 ( $p=0,141$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Nierenquerschnittsfläche. Die GFR zeigte eine signifikante Zunahme von T1 auf T2 (Mittelwert: 42,55 vs. 52,21 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; SD:  $\pm 22,027$  vs. 15,952 mL/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p=0,002$ ) beziehungsweise von T1 auf T3 (Mittelwert: 42,55 vs. 51,26 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; SD:  $\pm 22,027$  vs. 15,461 mL/min/1,73m<sup>2</sup>;  $p=0,003$ ) im Wilcoxon-Test. Zwischen Zeitpunkt T2 und T3 unterschied sich die GFR nicht signifikant ( $p=0,873$ ).

Abbildung 9: Boxplots des intrarenalen Resistance Index an den Zeitpunkten T1-T3.

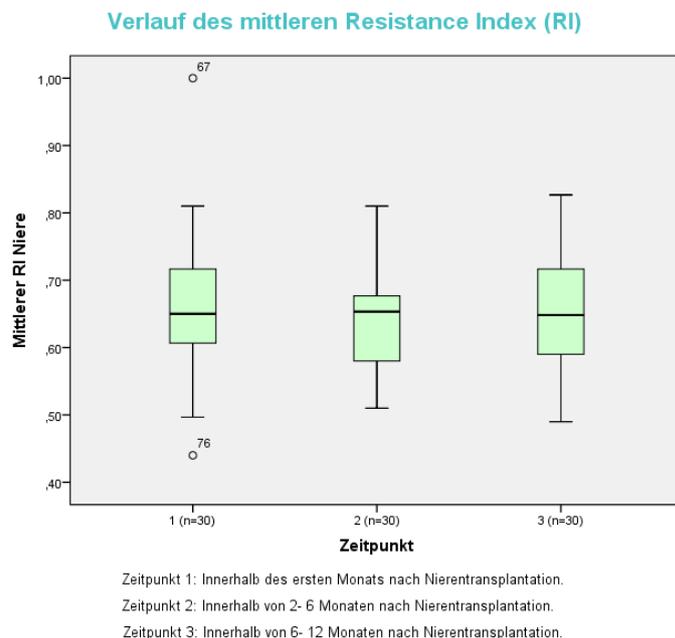
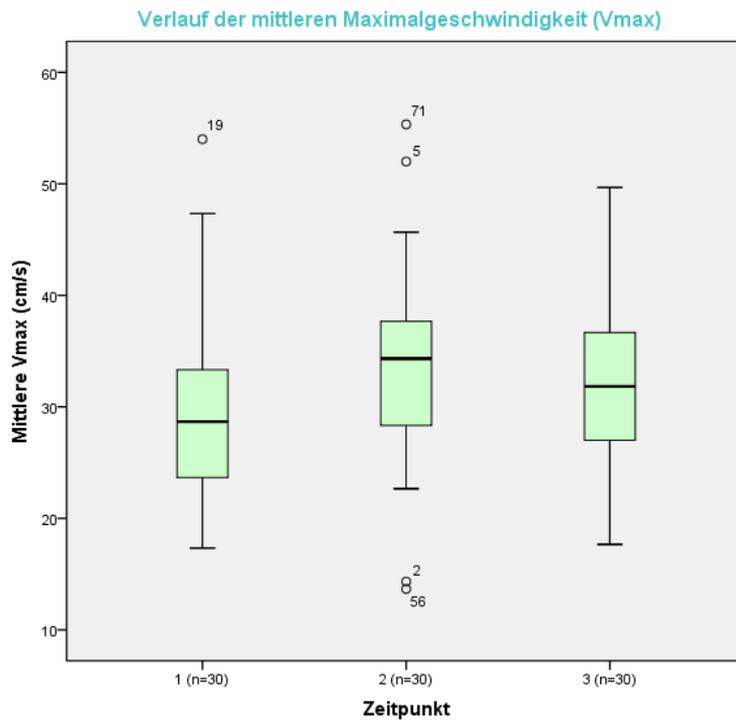
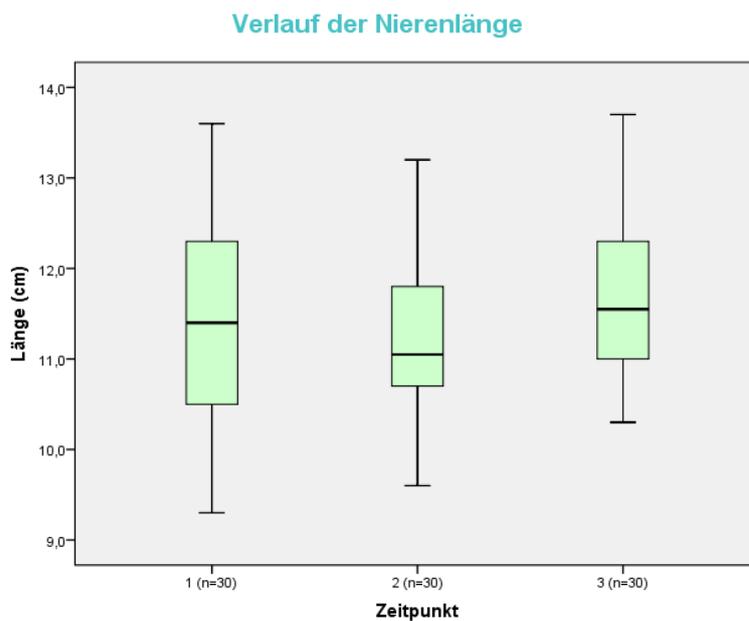


Abbildung 10: Boxplots der intrarenalen Maximalgeschwindigkeit (Vmax) an den Zeitpunkten T1- T3.



Zeitpunkt 1: Innerhalb des ersten Monats nach Nierentransplantation.  
 Zeitpunkt 2: Innerhalb von 2- 6 Monaten nach Nierentransplantation.  
 Zeitpunkt 3: Innerhalb von 6- 12 Monaten nach Nierentransplantation

Abbildung 11: Boxplots der Nierenlänge an den Zeitpunkten T1- T3.



Zeitpunkt 1: Innerhalb des ersten Monats nach Nierentransplantation.  
 Zeitpunkt 2: Innerhalb von 2- 6 Monaten nach Nierentransplantation.  
 Zeitpunkt 3: Innerhalb von 6- 12 Monaten nach Nierentransplantation.

Abbildung 12: Boxplots der Nierenbreite an den Zeitpunkten T1- T3.

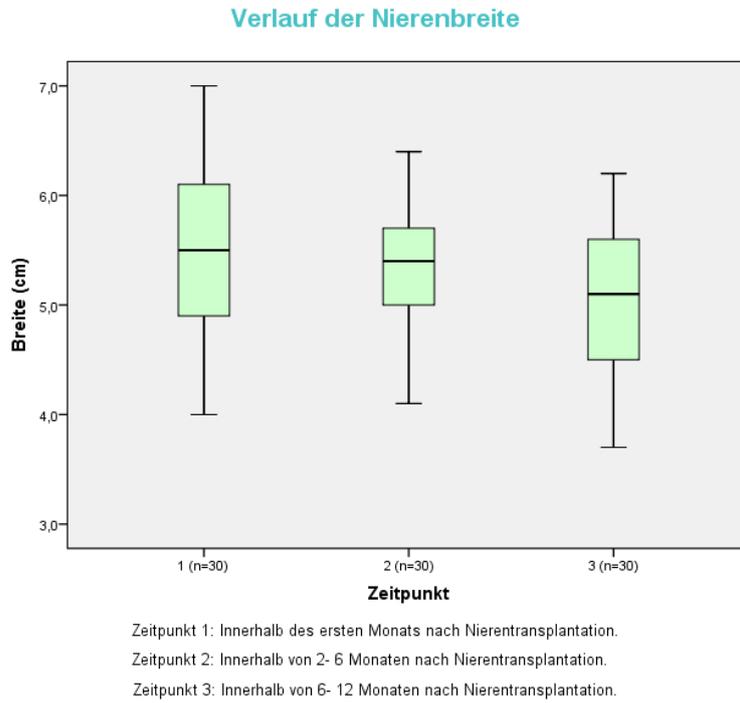


Abbildung 13: Boxplots des Nierenparenchymsaums an den Zeitpunkten T1- T3.

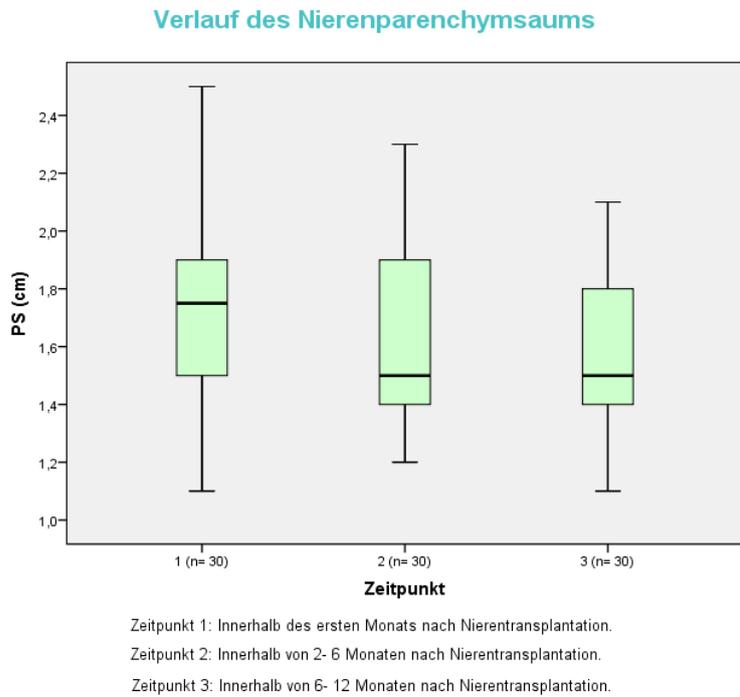


Abbildung 14: Boxplots der Nierenquerschnittsfläche an den Zeitpunkten T1- T3.

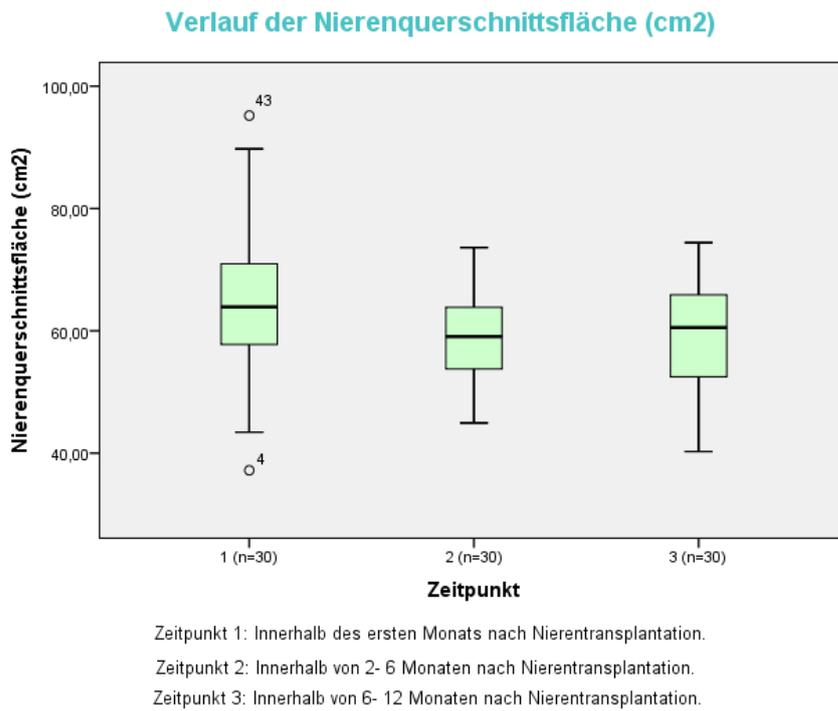
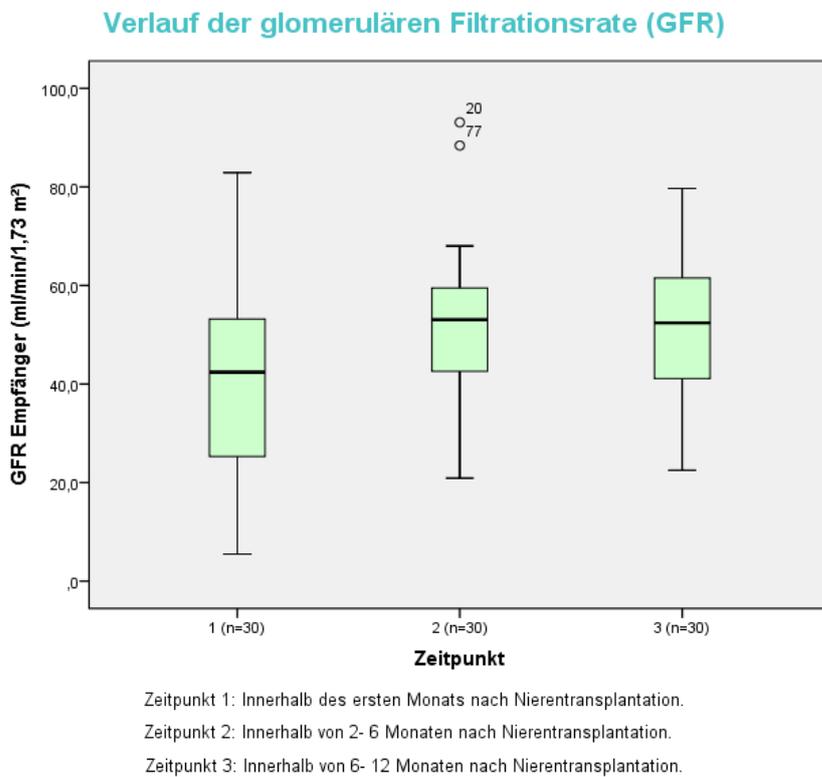


Abbildung 15: Boxplots der Glomerulären Filtrationsrate an den Zeitpunkten T1- T3.



Die Tabelle 14 beschreibt die Patienten, bei denen eine RI-Wert-Zunahme im Verlauf zu sehen war. Von T1 auf T2 nahm der RI-Wert um 0,01-0,13, von T2 auf T3 um 0,01-0,16 und von T1 auf T3 um 0,01-0,24 zu. Die Patienten verhielten sich bezüglich einer gleichzeitigen Veränderung der Nierenquerschnittsfläche oder der GFR unterschiedlich. Patienten mit einer RI-Wert Zunahme von T1 auf T2 zeigten hauptsächlich eine Abnahme der Nierenquerschnittsfläche (69%). Bei einer RI-Wert Zunahme zwischen T2 und T3 zeigten die Patienten wiederum überwiegend eine Zunahme der Nierenquerschnittsfläche (88%). Zwischen T1 und T3 zeigten die Patienten gleichermaßen eine Zunahme (50%), wie auch eine Abnahme (50%) der Nierenquerschnittsfläche. Patienten mit einer RI-Wert Zunahme zeigten in 21-41% der Fälle eine GFR-Abnahme und in 50-69% der Fälle eine GFR-Zunahme (siehe Tabelle 14). Bei den Patienten mit RI-Anstieg, rangierte die GFR-Zunahme von T1 auf T2 zwischen +4,3 bis +31,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, von T2 auf T3 zwischen +1,6 bis +25 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und von T1 auf T3 zwischen +6,5 bis +25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die GFR-Abnahme rangierte von T1 auf T2 zwischen -9 bis -20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, von T2 auf T3 zwischen -6 bis -18 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und von T1 auf T3 zwischen -6 bis -36 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Tabelle 14: Veränderung der Nierenquerschnittsfläche und der GFR bei Patienten mit RI-Zunahme.**

		Veränderungen von T1 auf T2 (%)	Veränderungen von T2 auf T3 (%)	Veränderungen von T1 auf T3 (%)
<b>Gesamtzahl der Pat. mit RI-Zunahme</b>		n=13 (43%*)	n=17 (57%*)	n=14 (47%*)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Pat. mit Veränderung der Nierenquerschnittsfläche (cm<sup>2</sup>)</li> </ul>	Zunahme	n=4 (31%)	n=15 (88%)	n=7 (50%)
	Abnahme	n=9 (69%)	n=2 (12%)	n=7 (50%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Pat. mit Veränderung der GFR (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> </ul>	Zunahme	n=9 (69%)	n=9 (53%)	n=7 (50%)
	Abnahme	n=3 (23%)	n=7 (41%)	n=3 (21%)
	unverändert	n=1 (8%)	n=1 (6%)	n=4 (29%)

Abkürzungen: n= Fallzahl; RI= Resistance Index; GFR= glomeruläre Filtrationsrate.

Zeitpunkt T1: Innerhalb des 1. Monats nach Transplantation.

Zeitpunkt T2: Innerhalb von 2- 6 Monaten nach Transplantation.

Zeitpunkt T3: Innerhalb von 6- 12 Monaten nach Transplantation.

\* Prozentzahl bezogen auf das ganze Verlaufskollektiv (n=30).

In der Pearson-Korrelation zeigte sich bei Patienten mit RI-Zunahme von T1 auf T2 keine statistisch signifikante Korrelation des mittleren RI-Wertes an T2 mit der GFR an T2 (p= 0,385) beziehungsweise mit der Nierenquerschnittsfläche an T2 (p=0,195). Analog zeigten Patienten mit einer RI-Wert-Zunahme von T2

auf T3 keine signifikante Korrelation des T3-RI-Wertes mit der T3-GFR ( $p=0,678$ ) bzw. der T3-Nierenquerschnittsfläche ( $p= 0,137$ ). Gleichmaßen zeigte sich bei Patienten mit einer RI-Wert Zunahme von T1 auf T3 keine signifikante Korrelation des T3-RI-Wertes mit der T3-GFR ( $p= 0,789$ ) bzw. der T3-Nierenquerschnittsfläche ( $p= 0,065$ ).

Zur Evaluation des Einflusses der interobserver Varianz auf unsere Studienergebnisse, bildeten wir ein Unterkollektiv bestehend aus allen Ultraschallbefunden ( $n= 31$ ) des erfahrensten Untersuchers (siehe Kapitel 10. Appendix). Die statistischen Auswertungen zeigten bezüglich des Verhaltens von Nierenlänge, Nierenbreite, Parenchymsaumdicke und RI-Wert weitgehend ähnliche Tendenzen (siehe Kapitel 10. Appendix), wie die Ergebnisse im ursprünglichen Verlaufskollektiv bestehend aus 15 unterschiedlichen Untersuchern.

## 6. Diskussion

### 6.1 Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index

#### 6.1.1 Diskussion der Ergebnisse

Ein Ziel dieser Studie war es, in der Literatur beschriebene, zum Teil widersprüchliche Zusammenhänge zwischen Histopathologie und dem RI-Wert mit modernsten High-End-Geräten zu reevaluieren. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem RI-Wert und der renalen sowie systemischen Arteriosklerose wurde bereits aufgezeigt (Heine, Gerhart et al. 2005, Ikee, Kobayashi et al. 2005). Folgende Studien diskutieren die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen glomerulären- und tubulointerstitiellen Läsionen mittels RI-Wert. In den neunziger Jahren wurden hierzu erste vielversprechende Erkenntnisse gesammelt (Platt, Ellis et al. 1990), die anschließend widerlegt wurden (Mostbeck, Kain et al. 1991) und aktuell erneut Bestandteil der Forschung sind (Gao, Rubin et al. 2011).

Auch bezüglich der Transplantatabstoßung und deren Erkennung mittels RI-Wert zeigten sich bereits früh widersprüchliche Stimmen. Nachdem sich die B-Bild Sonographie zur Diagnostik einer akuten Abstoßungsreaktion als nicht ausreichend erwies (Cochlin, Wake et al. 1988, Kelcz, Pozniak et al. 1990, Baxter 2003), erkannten einige Studien den dopplersonographischen RI-Wert als geeignetes diagnostisches Medium an (Rifkin, Needleman et al. 1987, Wan, Ferguson et al. 1989). Andere Studien bezweifelten den diagnostischen Nutzen des RI-Wertes diesbezüglich (Allen, Jorkasky et al. 1988, Genkins, Sanfilippo et al. 1989, Grant and Perrella 1990, Kelcz, Pozniak et al. 1990, Perrella, Duerinckx et al. 1990, Mallek, Mostbeck et al. 1992, Dupont, Dooldeniya et al. 2003).

##### 6.1.1.1 RI-Wert und Abstoßung

In unserer retrospektiven Analyse von 102 Biopsiefunden wurden insgesamt 39 Abstoßungsreaktionen, davon 37 mit T-Zell- und 6 mit Antikörper-vermittelter Komponente, beschrieben. Vier Befunde wiesen eine gemischte Abstoßungsreaktion aus Antikörper- und T-Zell-vermittelter Komponente auf. Siedelt man den RI-Normwert bei  $<0,70$  an (Baxter 2003), so zeigten Patienten mit einer Abstoßungsreaktion durchschnittlich einen erhöhten intrarenalen RI-

Wert von 0,79 ( Median; Interquartilbereich 0,20). In vergleichenden Tests zeigten sich signifikant höhere RI-Werte bei Patienten mit Abstoßungsreaktion, als bei Patienten ohne Abstoßungsreaktion (Median: 0,79 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,20 vs. 0,13;  $p= 0,018$ ). Gleiches galt für eine vorhandene bzw. nicht vorhandene T-Zell-vermittelte Abstoßung (Median: 0,78 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,20 vs. 0,13;  $p= 0,039$ ). Die Subtypen der T-Zell-vermittelten Abstoßung (Typ IA-IIIB sowie die Borderline Abstoßung) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der RI-Werte ( $p= 0,072$ ). Des Weiteren gab es weder bezüglich der Antikörper-vermittelten Abstoßung (vorhanden vs. nicht vorhanden; Median: 0,81 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,23 vs. 0,13;  $p= 0,136$  Asymp. Sig. 2- seitig), noch bezüglich des Abstoßungstyps (T-Zell- vs. Antikörper-vermittelte Abstoßung;  $p= 0,213$ ) signifikante RI-Wert-Differenzen.

Zu beachten ist, dass die Fallzahl der Antikörper-vermittelten Abstoßung ( $n=6$ , davon  $n=4$  mit gemischter Komponente) in unserem Studienkollektiv weitaus geringer ausfiel als die Fallzahl der T-Zell-vermittelten Abstoßung ( $n=37$ , davon  $n=4$  mit gemischter Komponente). Womöglich zeigte sich aufgrund dessen hier kein signifikanter Unterschied der RI-Werte bei vorhandener bzw. nicht vorhandener Antikörper-vermittelter Abstoßung (Median: 0,81 vs. 0,73; Interquartilbereich: 0,23 vs. 0,13;  $p= 0,136$  Asymp. Sig. 2- seitig), obwohl dies für die T-Zell-vermittelte Abstoßung ( $p=0,039$ ) und die Abstoßung insgesamt ( $p= 0,018$ ) der Fall war. Zu sehen war, dass der mediane RI-Wert bei vorhandener Antikörper-vermittelter Abstoßung (RI 0,81) tendenziell höher ausfiel als der mediane RI-Wert ohne Abstoßung (RI 0,73).

Eine Assoziation zwischen einem erhöhtem RI-Wert und einer Abstoßungsreaktion wurde in der Literatur häufig beschrieben (Rifkin, Needleman et al. 1987, Wan, Ferguson et al. 1989, Baxter 2003, Thalhammer, Aschwanden et al. 2007). Einige Studien beobachteten eine Abnahme der diastolischen Dopplerflusskurve mit konsekutiver RI-Wert-Erhöhung während einer akuten Abstoßung (Vergesslich, Khoss et al. 1988, Skotnicki, van Asten et al. 1989). Als pathophysiologisches Korrelat dieser Veränderungen kämen beispielsweise ein interstitielles Ödem, ein veränderter Gefäßtonus oder eine Endovaskulitis, im Rahmen einer akuten vaskulären Abstoßung, in Betracht (Dupont, Dooldeniya et al. 2003).

Auch in einer prospektiven Studie von Naesens et al. zeigten Patienten mit Abstoßung signifikant höhere RI-Werte, als Patienten mit normalem Biopsie Befund ( $p = 0,007$ ). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen galt dies jedoch für die Antikörper-vermittelte und nicht für die T-Zell-vermittelte Abstoßung. Interessanterweise galten diese Zusammenhänge nur für Biopsien, die aufgrund einer Transplantatdysfunktion durchgeführt wurden. Im Rahmen von Protokollbiopsien zeigten sich trotz einer vorhandenen Abstoßungsreaktion keine signifikant höheren RI-Werte als im Normalbefund (Naesens, Heylen et al. 2013). Unser Kollektiv bestand überwiegend aus Indikationsbiopsien aufgrund eines Serumkreatininanstieges.

Weitere Studien berichten von akuten Abstoßungsreaktionen mit normwertigem RI (Genkins, Sanfilippo et al. 1989, Kelcz, Pozniak et al. 1990). Auch hierfür gab es in unserem Kollektiv Korrelate. Obwohl der durchschnittliche intrarenale RI-Wert bei Patienten mit Abstoßungsreaktion über der Norm lag, zeigten 12 Patienten mit Abstoßung (31%) einen normwertigen RI-Wert  $<0,70$  (0,53- 0,69). 27 Patienten mit Abstoßung (69%) zeigten einen RI-Wert  $\geq 0,70$  (0,70- 1,00). Gleichzeitig können Patienten ohne Abstoßung einen erhöhten RI-Wert aufweisen. In unserem Kollektiv zeigten 38 Patienten ohne Abstoßung (60%) einen erhöhten RI-Wert  $\geq 0,70$  (0,71- 0,96), neben 25 Patienten ohne Abstoßung (40%) mit normwertigem RI  $< 0,70$  (0,43- 0,69).

Zusammenfassend kann ein erhöhter RI-Wert auf eine Abstoßungsreaktion hinweisen, diese jedoch nicht zuverlässig diagnostizieren. Patienten mit Abstoßungsreaktion und normwertigem RI-Wert stellen eine diagnostische Lücke dar. Besteht klinisch der Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion, sollte eine Biopsie zur Diagnosesicherung und Differentialdiagnostik erfolgen. Der RI-Wert kann somit als Puzzlestück in der Abstoßungsdiagnostik verstanden werden.

#### **6.1.1.2 RI-Wert und akute Tubulusnekrose**

Neben der Abstoßung ist die ischämisch bedingte akute Tubulusnekrose (ATN) eine mögliche Ursache einer Transplantatdysfunktion (Solez, Axelsen et al. 1993, Solez, Racusen et al. 1993). Ursachen einer ATN können ischämische,

toxische oder septische Prozesse sein (Esson and Schrier 2002). In der Literatur wird ein erhöhter intrarenaler RI-Wert bei nierentransplantierten Patienten unter anderem mit einer ATN assoziiert (Baxter 2003, Thalhammer, Aschwanden et al. 2007).

Der RI-Wert, definiert als Differenz zwischen maximaler systolischer (PSV, englisch für „peak systolic velocity“) und enddiastolischer Flussgeschwindigkeit (EDV, englisch für „enddiastolic velocity“) im Verhältnis zur PSV, wird durch eine unproportionale Veränderung beider Komponenten (EDV und PSV) beeinflusst. Es wurde beschrieben, dass eine Asphyxie oder ein ischämisches Ödem zu einer Abnahme des renalen Blutflusses beziehungsweise einer Abnahme der EDV führen können (Luo, Li et al. 2009 in Gao et al. 2011, Gao, Rubin et al. 2011). Die EDV Abnahme würde wiederum eine RI Zunahme bewirken. Das ischämische Ödem könnte also ein mögliches pathophysiologisches Korrelat der RI-Wert Erhöhung im Rahmen einer ATN oder akuten Abstoßung darstellen (Gao, Rubin et al. 2011).

In unserem Kollektiv von 102 Nierentransplantierten zeigten 72 Patienten eine ATN, davon hatten 49 Patienten (68%) einen erhöhten RI-Wert von  $\geq 0,70$  (0,70- 1,00) und 23 Patienten (32%) einen normwertigen RI von  $<0,70$  (0,45- 0,69). Von insgesamt 30 Patienten ohne ATN zeigten 16 Patienten (53%) einen RI  $\geq 0,70$  (0,71- 0,88) und 14 Patienten (47%) einen RI  $<0,70$  (0,43-0,68). Obwohl die Mehrheit der Patienten mit ATN (68%) in Übereinstimmung mit der Literatur (Baxter 2003, Thalhammer, Aschwanden et al. 2007, Naesens, Heylen et al. 2013) einen erhöhten RI-Wert ( $\geq 0,70$ ) aufwies, zeigten in unserem Kollektiv auch Patienten ohne ATN (53%) einen erhöhten RI. Es ergaben sich keine signifikanten RI-Wert Unterschiede zwischen Patienten mit (n= 72) und Patienten ohne (n= 30) ATN (Median 0,74 vs. 0,72; Interquartilbereich 0,15 vs. 0,16; p= 0,130).

Die Gruppen „Patienten mit ATN“ bzw. „Patienten ohne ATN“ waren hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren (siehe Kapitel 2.2.3 Einflussfaktoren des Resistance Index) wie Geschlecht (36% bzw. 30% weibliche Patienten), simultaner Abstoßungsreaktion (42% vs. 30%) oder Alter (MW 54 Jahre, Min. 17/ Max. 76 Jahre bzw. MW 50 Jahre, Min. 17/ Max. 73 Jahre) ähnlich verteilt. Eine mögliche Ergebnisbeeinflussung durch ungleiche Verteilung von

hämodynamischen Einflussfaktoren (wie Blutdruck, Blutdruckamplitude, Herzfrequenz etc.) zwischen den Patientengruppen kann, aufgrund fehlender Daten, nicht ausgeschlossen werden. Hinzu kommt, dass unser RI Vergleich zwischen Patienten mit ATN und Patienten ohne ATN (andere Pathologien nicht ausgeschlossen) erfolgte. Naesens et al. verglichen hingegen RI-Werte von ATN Patienten, mit RI-Werten von Patienten mit histologischem Normalbefund (Naesens, Heylen et al. 2013). Der Vergleich zum Normalbefund scheint hier geeigneter, da eine Ergebnisbeeinflussung durch andere, simultan bestehende histologische Veränderungen ausgeschlossen wird. Die Koexistenz von mehreren Pathologien ist in Nierentransplantaten kein unübliches Phänomen (Gao, Rubin et al. 2011). Des Weiteren erscheint eine Untersuchung anhand eines größeren Kollektivs als sinnvoll.

Da unterschiedliche Pathologien mit einer RI-Wert-Erhöhung einhergehen können, wird der differentialdiagnostische Nutzen des RI-Wertes diesbezüglich diskutiert. Besonderes Augenmerk liegt auf der Unterscheidung einer ATN von einer Abstoßungsreaktion, zwei sehr unterschiedlichen Ursachen einer Transplantatdysfunktion, die entsprechend unterschiedlich therapiert werden müssen (Esson and Schrier 2002, Heemann, Abramowicz et al. 2011). In unserem Kollektiv zeigten sich keine signifikanten RI-Wert Unterschiede zwischen Patienten mit Abstoßungsreaktion und Patienten mit ATN ( $p= 0,348$ ). Dies ist in Übereinstimmung mit einer in der Literatur beschriebenen mangelnden Sensitivität und Spezifität des RI-Wertes diesbezüglich (Genkins, Sanfilippo et al. 1989, Kelcz, Pozniak et al. 1990, Perrella, Duerinckx et al. 1990, Choi, Lee et al. 1998). Merkus et al. postulierten, dass eine verkürzte Akzelerationszeit der systolischen Dopplerflusskurve besser zur Erkennung einer Abstoßung geeignet sei als der RI-Wert (Merkus, Hoitsma et al. 1994). Shebel et al. sehen den power Doppler als sensitivere Methode als den RI-Wert, zur Erkennung und Differenzierung einer frühen akuten Abstoßungsreaktion von einer ATN (Shebel, Akl et al. 2014).

Zusammenfassend scheint der intrarenale RI-Wert weder einen eindeutigen Hinweis auf eine akute Tubulusnekrose geben zu können, noch diese zuverlässig von einer Abstoßungsreaktion unterscheiden zu können.

### 6.1.1.3 RI-Wert und chronische Transplantatveränderungen

Eine Substudie von Radermacher et al. zeigte bei Indikationsbiopsien nierentransplantierten Patienten eine Korrelation zwischen intrarenalem RI-Wert und chronischen Transplantatveränderungen wie der IFTA (Radermacher, Mengel et al. 2003). Gao et al. beobachteten eine stärkere Beeinflussung intrarenaler Dopplerflusskurven durch fibrotische, als durch nicht fibrotische Prozesse. Als Erklärung komme eine stärkere Einschränkung der vaskulären Compliance und Distensibilität durch einen fibrotischen Umbau, als durch nicht fibrotische Prozesse in Betracht (Gao, Rubin et al. 2011). Folglich war unser Ziel, mögliche Zusammenhänge zwischen dem RI-Wert und vernarbenden, chronischen Transplantatveränderungen zu untersuchen.

In unserem Kollektiv zeigten sich keine signifikanten RI-Wert Unterschiede zwischen Patienten mit- und Patienten ohne chronischen Transplantatveränderungen sowie zwischen den Ausprägungsgraden der chronischen Veränderungen. Dies galt sowohl für Patienten mit, als auch für Patienten ohne Abstoßungsreaktion. Des Weiteren war es nicht möglich, anhand des RI-Wertes eine Abstoßungsreaktion von chronischen Transplantatveränderungen zu unterscheiden. Analog zu unseren Ergebnissen bezüglich des Zusammenhangs von Abstoßungsreaktion und RI-Wert (siehe Abbildung 8), zeigten Patienten mit chronischen Transplantatveränderungen und einer gleichzeitigen Abstoßung signifikant höhere RI-Werte, als Patienten mit chronischen Transplantatveränderungen ohne Abstoßung.

Zur Beschreibung der chronischen Transplantatveränderungen wurden für jede zuvor beschriebene Auswertung zwei unterschiedliche Größen verwendet. Einerseits der Grad für Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie der Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie (Solez, Colvin et al. 2007). Andererseits der ECAI-Score für chronische Transplantatveränderungen (siehe Punkt 4. 2. 1. 3 Erstellung des ECAI-Scores für chronische Transplantatveränderungen), bestehend aus der Summe der vier Banff-Kategorien (cg= Glomerulopathie, ci= Interstitielle Fibrose, ct= Tubulusatrophie, cv= Vaskuläre fibröse Intimaverbreiterung) für chronische Läsionen (Solez, Axelsen et al. 1993, Racusen, Solez et al. 1999). Der erstellte ECAI-Score beinhaltet, zusätzlich zu Informationen über Interstitium und Tubulus,

Informationen über Veränderungen des Glomerulums und renaler Gefäße. Alle Signifikanz-Tests ergaben die gleichen Ergebnisse, unabhängig davon, ob hierfür die IFTA oder der ECAI-Score verwendet wurde. Vermutlich kann von einer Gleichwertigkeit beider Größen, zumindest bezüglich der Aussagekraft zu obigen Fragestellungen, ausgegangen werden.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten auch Vallejos et al. keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem RI-Wert und chronischen Läsionen der Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie erkennen (Vallejos, Alperovich et al. 2005). Zusätzlich zeigte sich in ihrer Studie keine Assoziation zwischen dem RI-Wert und Merkmalen der chronischen Transplantatnephropathie, die mittels einer histomorphometrischen Punkte-Zähl-Technik (Moreso, Lopez et al. 2001) erhoben wurden (Vallejos, Alperovich et al. 2005). Naesens et al. evaluierten den Zusammenhang von intrarenalem RI-Wert und chronischen Transplantatveränderungen mittels des „Chronic Allograft Damage Index“ (Naesens, Heylen et al. 2013). Der „Chronic Allograft Damage Index“ (CADI) wird als Summe der histologischen Scores für eine interstitielle Entzündung, eine interstitielle Fibrose, eine Tubulusatrophie, eine mesangiale Matrixvermehrung, eine Glomerulosklerose und eine vaskuläre Intimaverbreiterung berechnet (Yilmaz 2003). Auch für den CADI zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem intrarenalem RI-Wert sowohl für Protokollbiopsien, als auch für Indikationsbiopsien (Naesens, Heylen et al. 2013).

Insgesamt wurden in der Literatur häufiger Zusammenhänge zwischen intrarenalem RI-Wert und vorliegender Histopathologie beschrieben, wenn Biopsien aufgrund einer Transplantatdysfunktion bzw. einer speziellen Indikation durchgeführt wurden, als wenn Biopsien routinemäßig an Protokollzeitpunkten erfolgten (Radermacher, Mengel et al. 2003, Naesens, Heylen et al. 2013).

#### **6.1.1.4 Einfluss von Spender- und Empfängermerkmalen auf den RI-Wert**

Ziel war es, mögliche Einflüsse von Spendereigenschaften auf den intrarenalen Empfänger RI-Wert zu erkennen, um Zusammenhänge zwischen RI-Wert und

Nierenpathologie besser einordnen zu können. Es zeigte sich in unseren Auswertungen, in Übereinstimmung mit der Literatur, keine Korrelation zwischen Spenderalter (Krumme, Grotz et al. 1997, Heine, Gerhart et al. 2005) oder Spender GFR (Krumme, Grotz et al. 1997) und dem nach Transplantation gemessenen, intrarenalen Empfänger RI-Wert. Auch zwischen Spender Herzfrequenz oder Spender arteriellen Blutdruck und Empfänger RI-Wert wird in der Literatur kein Zusammenhang beschrieben (Krumme, Grotz et al. 1997). Vielmehr zeigen diverse Studien signifikante Korrelationen zwischen dem Empfänger RI-Wert und Empfänger Merkmalen wie Alter (Krumme, Grotz et al. 1997, Heine, Gerhart et al. 2005, Aschwanden, Mayr et al. 2009, Naesens, Heylen et al. 2013), Blutdruckamplitude (Krumme, Grotz et al. 1997, Naesens, Heylen et al. 2013) oder mittlerer arterieller Blutdruck (Naesens, Heylen et al. 2013). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen dem Empfängeralter und dem intrarenalen Empfänger RI-Wert ( $p < 0,001$ ). Korrelationen bezüglich Empfänger Vitalparametern und Empfänger RI-Wert konnten aufgrund mangelnder Datenlage nicht evaluiert werden. Von Interesse wäre ein prospektives Studiendesign mit Erhebung von Blutdruck und Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Sonographie.

Aschwanden et al. beobachteten in einer prospektiven Studie mittels Spender und Empfänger Paaren, eine rasche Anpassung des intrarenalen RI-Wertes an den Empfänger-Organismus nach Nierentransplantation. Erfolgte eine Transplantation in einen mindestens 10 Jahre jüngeren Empfänger, nahm der intrarenale RI-Wert nach Transplantation, verglichen mit dem zuvor gemessenen intrarenalen Spender RI-Wert, durchschnittlich um 0,05 Einheiten ab (Aschwanden 2009). Nach Nierentransplantation sollte folglich zunächst ein Ausgangswert beim Empfänger gemessen werden, anhand dessen wiederum mögliche, intraindividuelle Veränderungen erkannt werden können (Krumme, Grotz et al. 1997, Sharma, Rustom et al. 2004).

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass der intrarenale RI-Wert nierentransplanterter Patienten primär durch Empfänger- und nicht durch Spendercharakteristika beeinflusst wird.

Eine wegweisende Studie von Radermacher et al. zeigte eine negative Prognose für Nierentransplantierte mit einem intrarenalen RI-Wert  $>0,80$

(Radermacher, Mengel et al. 2003). Darauf folgende Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten intrarenalen RI-Wert und einem vermindertem Empfängerüberleben, nicht jedoch mit einem verminderten Transplantatüberleben (Seiler, Colbus et al. 2012, Naesens, Heylen et al. 2013). Auch diese Ergebnisse legen nahe, dass der RI-Wert eher Aussagen über den Empfänger, als über intrinsische Merkmale des Transplantates, liefert (Cauwenberghs and Kuznetsova 2016).

### 6.1.2 Diskussion der Methoden

Der retrospektive Charakter unserer Studie bedingt folgende methodische Schwierigkeiten:

Die Biopsiebefundung erfolgte nach der damals aktuellen, aber nach dem heutigen Stand der Forschung überholten Banff-Klassifikation für Transplantatnierenpathologie aus dem Jahr 2007 bzw. 2009 (Solez, Colvin et al. 2008, Sis, Mengel et al. 2010). In diesen Klassifikationen fand die heute anerkannte, C4d-negative Antikörper-vermittelte Abstoßung noch keine Berücksichtigung, woraus eine diagnostische Lücke mit falsch niedriger Fallzahl der Antikörper-vermittelten Abstoßung entstanden sein könnte (Solez, Colvin et al. 2008, Sis, Mengel et al. 2010, Haas, Sis et al. 2014). Des Weiteren können fehlende Informationen über eine präbiopsische Kortison-Stoßtherapie womöglich zu einer Abstoßungsverschleierung bzw. einer Verminderung des Abstoßungsschweregrades in der Histologie geführt haben. Hinzu kommt eine bekannte interobserver Varianz im Rahmen der histopathologischen Beurteilung (Furness and Taub 2001). In unserem Fall durch eine nicht sicher auszuschließende Befundung durch unterschiedliche Pathologen in der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen.

Zu den Einflussfaktoren der Sonographieparameter zählen die adäquate Winkelkorrektur und Gefäßauswahl bei der FKDS, der verwendete Schallkopftyp sowie eine mögliche Inter- und Intraobservervarianz (siehe Punkt 2.2.3 Einflussfaktoren des Resistance Index). In unserer Studie wurden die Sonographien von insgesamt 15 unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt (siehe Punkt 4. 2. 2 Transplantatnierenultraschall). Der Messort des RI-

Wertes wurde überwiegend als an den Arteriae arcuatae im Nierenkortex (n=90), in geringerer Zahl als an den weiter proximal liegenden Arteriae interlobares (n=12) liegend beschrieben. Zusätzlich gilt es, zur RI-Wert Beurteilung den Messzeitpunkt zu beachten. Sharma et al. beobachteten in den ersten 10 Tagen nach Transplantation, auch bei Patienten ohne akute Abstoßung, eine tägliche Schwankung des RI-Wertes (Sharma, Rustom et al. 2004). Folglich seien serielle RI-Wert-Messungen, die eine Zunahme des RI-Wertes zeigen, für die Diagnosestellung einer akuten Abstoßung von größerem Nutzen, als singulär gemessene erhöhte RI-Werte (Sharma, Rustom et al. 2004). In unserem Kollektiv fanden die Transplantatbiopsien durchschnittlich 4± 8 Monate nach Transplantation (Minimum 5 Tage nach Transplantation, Maximum 40 Monate nach Transplantation) statt, die zugehörige Dopplersonographie wurden 3± 2 Tage peribiopisch durchgeführt. 16 RI-Wert-Messungen wurden in den ersten zehn Tagen nach Transplantation durchgeführt. Davon zeigten 10 Messungen einen RI-Wert >0,70, wovon 7 Biopsiebefunde eine Abstoßung (davon 6 mit simultaner akuter Tubulusnekrose= ATN), 2 Biopsien eine solitäre ATN und eine Biopsie weder Abstoßung noch ATN aufzeigte. Biopsien mit einem RI-Wert <0,70 zeigten alle eine Abstoßung und zwei Biopsien eine ATN auf.

Wie zuvor im Einzelnen beschrieben zeigten sich in manchen Unterauswertung teils geringe Fallzahlen. Womöglich könnten manche Trends bei höherer Fallzahl als statistisch signifikant imponieren.

## **6.2 Verlauf von Sonographieparametern**

Dem intraindividuellen Verlauf des Resistance Index wird zur sonographischen Evaluation nierentransplantierter Patienten ein größerer diagnostischer Nutzen zugeschrieben, als der RI-Wert-Einzelmessung (Jansen, Rob et al. 1992, Krumme, Grotz et al. 1997, Sharma, Rustom et al. 2004). Zur Interpretation möglicher Veränderungen sollten B-Bild- und Dopplerausgangswerte sorgfältig dokumentiert und hausinterne Normwerte erstellt werden (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007). Folglich richtete sich unser Fokus auf den individuellen Verlauf diverser Ultraschallparameter im ersten Jahr nach Transplantation.

## 6.2.1 Diskussion der Ergebnisse

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 30 Nierenlebendspenden, die im Klinikum rechts der Isar transplantiert wurden und anschließend jeweils drei Verlaufssonographien der Transplantatniere erhielten. Die Verlaufssonographien fanden an den Zeitpunkten T1 (innerhalb des 1. Monats), T2 (innerhalb von 2 bis 6 Monaten) und an T3 (innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Transplantation) statt. In der B-Bild Sonographie zeigte sich eine unproportionale Veränderung der Transplantatnieregröße im Verlauf, mit einer signifikanten Zunahme der Nierenlänge (um durchschnittlich 0,43 cm von T2 auf T3) und einer signifikanten Abnahme der Nierenbreite sowie der Parenchymsaumdicke (um durchschnittlich 0,50 cm bzw. 0,19 cm von T1 auf T3). Zur besseren Beurteilung dieser inkongruenten Größenveränderung wurde jeweils die Nierenquerschnittsfläche (aus Nierenlänge x Nierenbreite) berechnet. Die durchschnittliche Nierenquerschnittsfläche nahm im Verlauf ab. Dabei zeigte sich früh nach Transplantation eine statistisch signifikante Abnahme der Nierenquerschnittsfläche (T1/ T2:  $-4,5 \text{ cm}^2$ ;  $p= 0,024$ ), verglichen mit einer geringeren Abnahme spät nach Transplantation (T2/ T3:  $-0,7 \text{ cm}^2$ ). Dies passt zu einer in der Literatur beschriebenen Stabilisierung des Transplantatniervolumens nach circa 6 Monaten (Absy, Metreweli et al. 1987).

Unterschiedliche pathologische Ereignisse können zu einer Größenveränderung nach Nierentransplantation führen. Beispielsweise wird eine Vergrößerung der Transplantatniere als Merkmal einer akuten Abstoßung beschrieben. Die abstoßungsbedingte Vergrößerung kann entweder im Sinne einer Zunahme der Nierenlänge (Pozniak, Kelcz et al. 1992), einer Zunahme des Nierenvolumens oder einer Zunahme der Nierenquerschnittsfläche (Parvin, Rees et al. 1986) auftreten. Des Weiteren geht eine akute Tubulusnekrose (ATN) mit einer Nierenlängenzunahme einher (Pozniak, Kelcz et al. 1992). Auch physiologische Prozesse können eine Nierengrößenveränderung bewirken. Die Niere kann auf Schäden oder einen Masseverlust von funktionalem Parenchym mit einer kompensatorischen Hypertrophie reagieren (Malt 1983, Fleck and Braunlich 1984, Brenner 1985, Wesson 1989, Taner, Iqbal et al. 2015). Absy et al. untersuchten in einem Kollektiv von 29 Nierentransplantierten die Veränderungen des Transplantatniervolumens

mittels sonographischer Folgemessungen über 6-12 Monate nach Transplantation. Dabei wiesen Patienten, die nach Transplantation einen Diabetes mellitus entwickelten sowie Frauen in der frühen Schwangerschaft, eine Transplantatvolumenzunahme mit gleichzeitiger Transplantatfunktionsverbesserung auf (Absy, Metreweli et al. 1987). Zur adäquaten Interpretation einer Nierengrößenveränderung muss eine Vielzahl klinischer Informationen berücksichtigt werden.

Der intrarenale RI-Wert und die Vmax unterschieden sich in unserem Kollektiv nicht signifikant an den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Auch Naesens et al. konnten in ihrer prospektiven Studie mit 321 nierentransplantierten Patienten keine signifikante Veränderung des RI-Werts im Verlauf nach Transplantation feststellen. Im Vergleich zu unseren Zeitpunkten (T1: erster Monat, T2: 2.-6. Monat und T3: 6.-12. Monat nach Transplantation), wurden die RI-Werte bei Naesens et al. an anderen Zeitpunkten, gemäß seiner Protokollvorgaben an den Zeitpunkten 3, 12 und 24 Monate nach Transplantation, gemessen (Naesens, Heylen et al. 2013).

Im Anschluss erfolgte in unserem Verlaufskollektiv eine nähere Evaluation der Patienten, die zwischen den Zeitpunkten T1-T3 eine intraindividuelle RI-Wert-Zunahme aufwiesen. Hierbei zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf der Nierenfunktion. Während 21-41% der Patienten mit RI-Wert-Anstieg eine Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR-Abnahme) aufwiesen, zeigte sich häufiger bei 50-69% der Patienten eine gleichzeitige Funktionsverbesserung (GFR-Zunahme). Bei 6-29% der Patienten mit RI-Wert-Anstieg zeigte sich keine Veränderung der GFR. Insgesamt zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen RI-Wert und glomerulärer Filtrationsrate an dem Sonographiezeitpunkt, an dem die RI-Wert-Zunahme festgestellt wurde. Ebenso wenig korrelierte der RI-Wert mit der Nierenquerschnittsfläche an dem entsprechenden Zeitpunkt.

Die Ergebnisse lassen auf einen mangelnden Zusammenhang zwischen RI-Wert und Nierenfunktion schließen. Dies ist in Übereinstimmung mit der fehlenden Korrelation ( $p= 0,509$ ) zwischen Empfänger Serumkreatininwert und Empfänger RI-Wert innerhalb unseres Kollektivs „Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“ (siehe 5. 1. 4 Einfluss von Spender- und

Empfängermerkmalen auf den RI-Wert). Auch Krumme et al. schlussfolgerten, dass die Nierenfunktion nicht mittels intrarenalem RI-Wert vorhergesagt werden kann. Ihre Studie zeigte eine fehlende Korrelation zwischen dem intrarenalen RI-Wert und unterschiedlichen Parametern der Nierenfunktion. Darunter die Serumkreatininkonzentration, die Kreatinin Clearance, die Cr<sup>51</sup>-EDTA Clearance und die Proteinurie (Krumme, Grotz et al. 1997). Die Analyse von Krumme et al. (Krumme, Grotz et al. 1997) bezog sich auf Patienten mit stabiler Transplantatfunktion über 3 Monate, während in unserem Verlaufskollektiv auch Patienten mit Änderung der Transplantatfunktion vertreten waren. Beziehungsweise in unserem Kollektiv „Zusammenhang von Biopsie und Resistance Index“ hauptsächlich Patienten mit Indikationsbiopsien bei Serumkreatininanstieg eingeschlossen wurden. Auch Heine et al. ermittelten keine Korrelation zwischen intrarenalem RI-Wert und GFR, sondern vielmehr eine Assoziation zwischen RI-Wert und atherosklerotischen Veränderungen (Heine, Gerhart et al. 2005). Andere Studien berichten hingegen von einer Korrelation zwischen RI-Wert und Nierenfunktion (Radermacher, Mengel et al. 2003, Naesens, Heylen et al. 2013). Möglicherweise können unterschiedliche Zusammensetzungen der Studienpopulationen, hinsichtlich Patientenanzahl mit Transplantatdysfunktion und Patientenanzahl mit erhöhtem RI-Wert, die differierenden Aussagen erklären. Naesens et al beobachteten beispielsweise eine inverse Korrelation zwischen RI-Wert und eGFR bei Patienten mit Transplantatdysfunktion, während sich bei Patienten, die Protokolluntersuchungen erhielten, keine oder eine nur geringe Korrelation zwischen RI-Wert und eGFR aufzeigte. Insgesamt beobachteten sie einen signifikant höheren RI-Wert bei Patienten, die aufgrund einer Transplantatdysfunktion untersucht wurden, als bei Patienten, die an protokolldefinierten Zeitpunkten untersucht wurden (Naesens, Heylen et al. 2013).

### **6.2.2 Diskussion der Methoden**

Mögliche Limitationen stellen das retrospektive Studiendesign und der nur auf das erste Jahr nach Transplantation beschränkte zeitliche Rahmen unserer Studie dar. Bei der Sonographie-Befundauswahl wurden die Befunde mit dem niedrigsten Serumkreatininwert bevorzugt, um ein möglichst einheitliches Kollektiv zu erstellen und den normalen Verlauf nach Transplantation

darzustellen. Dennoch zeigte sich insgesamt eine beeinträchtigte Nierenfunktion (GFR gemessen in mL/min/1,73m<sup>2</sup> am Zeitpunkt T1: Mittelwert 42,55 Standardabweichung  $\pm$  22,027; T2: 52,21 SD $\pm$  15,952 und T3: 51,26 SD $\pm$  15,461). Hauptaugenmerk lag auf der Vollständigkeit und Zuordnung zu den drei Sonographie Zeitpunkten T1-T3, um einen einheitlichen zeitlichen Verlauf mit einer guten Vergleichbarkeit zu gewährleisten. In diesem Rahmen wurde nicht zwischen Routinesonographien oder Indikationssonographien mit möglichen begleitenden Pathologien unterschieden, die die Sonographieparameter möglicherweise beeinflusst haben könnten. Beispielsweise könnte eine Abstoßungsreaktion an einem der Zeitpunkte ggf. mit einem erhöhtem RI-Wert und ggf. mit einer vergrößerten Niere einhergehen. Folglich sollten die erhobenen Werte als Verlaufswerte und nicht als Normwerte verstanden werden. Gegebenenfalls wäre eine prospektive Folgestudie zur hausinternen, altersadaptierten Normwerverstellung von Interesse. Hierfür können unsere Ergebnisse als Basis und Vergleichswert dienen.

Im Rahmen der Sonographie werden unterschiedliche Fehlerquellen beschrieben. Bezüglich der Nierenlängenmessung wird eine interobserver Messwertdifferenz von 3,9-5,5 mm sowie eine intraobserver Messwertdifferenz von 1-4 mm berichtet (Schlesinger, Hernandez et al. 1991). Andere Studien attestieren der Messung von Nierengröße und Resistance Index eine gute intra- und interobserver Reproduzierbarkeit (London, Aldoori et al. 1993, Mancini, Daniele et al. 2005). In unseren statistischen Auswertungen zeigten sich bezüglich des Verhaltens von Nierenlänge, Nierenbreite, Parenchymsaumdicke und RI-Wert weitgehend ähnliche Tendenzen zwischen den Messungen des erfahrensten Untersuchers und des ursprünglichen Verlaufskollektiv, bestehend aus 15 unterschiedlichen Untersuchern (siehe Kapitel 10. Appendix). Lediglich die intrarenale, mittlere V<sub>max</sub> zeigte vom Oberkollektiv abweichende Ergebnisse (Kapitel 10. Appendix). Messfehler des intrarenalen RI-Werts können durch eine inzidentelle Messung an einem ungeeigneten Nierengefäßabschnitt entstehen (Martinoli, Bertolotto et al. 1998). Folglich sollten standardisierte Messprotokolle mit standardisierten RI-Wert-Messorten erstellt werden. V<sub>max</sub> Messfehler können durch eine inadäquate Winkelkorrektur beispielsweise bei einem geschlängelten Gefäßverlauf verursacht werden (Thalhammer, Aschwanden et al. 2007).

## 7. Zusammenfassung

Abstoßungsreaktionen und chronische Transplantatveränderungen beeinflussen den klinischen Verlauf nach Nierentransplantation (Stegall, Gaston et al. 2015). Die Transplantatnierenbiopsie gilt bisher als diagnostischer Goldstandard einer Transplantatdysfunktion (Palma-Diaz and Zuckerman 2016), birgt jedoch Risiken für Patient und Transplantat (Peters, Andersson et al. 2014). In Rahmen der Nachsorge nierentransplantierte Patienten wird häufig der non-invasive Resistance Index (RI-Wert) gemessen, dessen Nutzen kontrovers diskutiert wird.

Ziel dieser Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen dem dopplersonographischen RI-Wert und histopathologischen Veränderungen zu untersuchen. Des Weiteren sollte der Verlauf des RI-Wertes und weiterer Sonographieparameter im ersten Jahr nach Nierentransplantation dargestellt werden.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 102 Transplantatbiopsien und –sonographien von Patienten die zwischen 2009 und 2013 im Klinikum rechts der Isar nierentransplantiert wurden. Das Verhalten des intrarenalen RI-Wertes bezüglich einer Abstoßungsreaktion, einer akuten Tubulusnekrose und chronischen Transplantatveränderungen wurde statistisch evaluiert. Chronische Transplantatveränderungen wurden mittels der IFTA (interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie) oder dem ECAI-Score (englisch für extended chronic allograft injury score) beschrieben. Der ECAI-Score wurde aus den chronischen histologischen Läsionen Glomerulopathie, interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie und fibröse Intimaverbreiterung (cg+ ci+ ct+ cv) erstellt. Zusätzlich wurde der Einfluss von Spender- und Empfängermerkmalen auf den intrarenalen RI-Wert untersucht. Der zeitliche Verlauf von B-Bild und Dopplerparametern wurde an einem Kollektiv von 30 Lebendspenden untersucht. Für jeden Patienten wurden Sonographiebefunde der Zeitpunkte T1 (innerhalb des ersten Monats nach Transplantation), T2 (innerhalb von 2- 6 Monaten nach Transplantation) und T3 (innerhalb von 6- 12 Monaten nach Transplantation) retrospektiv analysiert.

Patienten mit einer Abstoßungsreaktion zeigten signifikant höhere intrarenale RI-Werte, als Patienten ohne Abstoßungsreaktion (Median 0,79 vs. 0,73; Interquartilbereich 0,20 vs. 0,13;  $p= 0,018$ ). Patienten mit Abstoßung und

gleichzeitigen chronischen Veränderungen zeigten signifikant höhere RI-Werte, als Patienten mit alleinigen chronischen Veränderungen (IFTA:  $p= 0,043$ ; Score:  $p= 0,021$ ). Analysen mittels der IFTA und mittels des Scores für chronische Transplantatveränderungen lieferten vergleichbare Ergebnisse. Der intrarenale RI-Wert konnte weder chronische Transplantatveränderungen erkennen, noch zwischen einer akuten Tubulusnekrose und einer Abstoßung unterscheiden. Der intrarenale RI-Wert korrelierte signifikant mit dem Empfängeralter ( $p<0,001$ ) aber nicht mit Spendermerkmalen. Die Transplantatnierengröße veränderte sich im Verlauf unproportional bezüglich Nierenlänge und Nierenbreite. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Nierenquerschnittsfläche von T1 auf T2 (Mittelwert 64,16 vs. 59,69 cm<sup>2</sup>; SD± 13,109 vs. 7,649 cm<sup>2</sup>;  $p= 0,024$ ). Der intrarenale RI-Wert unterschied sich nicht signifikant an den Zeitpunkten T1- T3. Patienten mit einer Zunahme des RI-Wertes zeigten keine Korrelation zwischen intrarenalem RI-Wert und Nierenfunktion beziehungsweise Nierengröße.

Zusammenfassend kann der intrarenale RI-Wert im Einzelfall auf eine Abstoßungsreaktion hinweisen, seine Aussagekraft bezüglich der Transplantatnierenhistopathologie bleibt jedoch fraglich. Der intrarenale RI-Wert liefert keine eindeutige Aussage über intrinsische Werte der Transplantatniere sondern sollte vielmehr als systemischer Parameter mit multiplen Einflussfaktoren verstanden und entsprechend interpretiert werden.

## 8. Literaturverzeichnis

- Absy, M., C. Metreweli, C. Matthews and A. Al Khader. "Changes in transplanted kidney volume measured by ultrasound." *Br J Radiol* **60**(714): 525-529. (1987).
- Allen, K. S., D. K. Jorkasky, P. H. Arger, M. G. Velchik, K. Grumbach, B. G. Coleman, M. C. Mintz, S. E. Betsch and L. J. Perloff. "Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography." *Radiology* **169**(2): 371-376. (1988).
- Amann, K. and M. Buttner. "[Evaluation of a renal biopsy: what information is important for nephrologists?]." *Pathologe* **32 Suppl 2**: 361-369. (2011).
- Aschwanden, M., M. Mayr, S. Imfeld, J. Steiger, K. A. Jaeger and C. Thalhammer. "Rapid adaptation of the intrarenal resistance index after living donor kidney transplantation." *Nephrol Dial Transplant* **24**(4): 1331-1334. (2009).
- Aschwanden, M., C. Thalhammer, S. Schaub, T. Wolff, J. Steiger and K. A. Jaeger. "Renal vein thrombosis after renal transplantation--early diagnosis by duplex sonography prevented fatal outcome." *Nephrol Dial Transplant* **21**(3): 825-826. (2006).
- Banff Foundation. "The Banff Conferences on Allograft Pathology: 1991- Present." Retrieved July 26th, 2016, from <http://banfffoundation.org/conferences/>
- Baxter, G. M.. "Imaging in renal transplantation." *Ultrasound Q* **19**(3): 123-138. (2003).
- Becker, L. E., C. Morath and C. Suesal. "Immune mechanisms of acute and chronic rejection." *Clin Biochem.* (2016).
- Benoit, G. "[Surgical technics of kidney transplantation]." *Prog Urol* **6**(4): 594-604. (1996).
- Bohmig, G. A., H. Regele and W. H. Horl. "Protocol biopsies after kidney transplantation." *Transpl Int* **18**(2): 131-139. (2005).
- Brenner, B. M. "Nephron adaptation to renal injury or ablation." *Am J Physiol* **249**(3 Pt 2): F324-337. (1985).
- Bruno, S., G. Remuzzi and P. Ruggenti. "Transplant renal artery stenosis." *J Am Soc Nephrol* **15**(1): 134-141. (2004).
- Bundesärztekammer. "Statut der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer (in der vom Vorstand der Bundesärztekammer am 21.11.2014 beschlossenen Fassung)." *Deutsches Ärzteblatt* **112**(1-2): 43- 45. (2015).
- Burdick, J. F., W. E. Beschorner, W. J. Smith, D. McGraw, W. L. Bender, G. M. Williams and K. Solez. "Characteristics of early routine renal allograft biopsies." *Transplantation* **38**(6): 679-684. (1984).
- Cauwenberghs, N. and T. Kuznetsova. "Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index." *Pulse*: 172- 178. (2016).
- Chapman, J. R. "What are the key challenges we face in kidney transplantation today?" *Transplant Res* **2**(Suppl 1): S1. (2013).
- Chapman, J. R., P. J. O'Connell and B. J. Nankivell. "Chronic renal allograft dysfunction." *J Am Soc Nephrol* **16**(10): 3015-3026. (2005).
- Choi, C. S., S. Lee, J. S. Kim, Y. C. Lee, D. J. Koo, Y. L. Seo, H. C. Kim, D. Y. Yoon, J. G. Yi, S. H. Bae and S. T. Kim. "Usefulness of the resistive index for the evaluation of transplanted kidneys." *Transplant Proc* **30**(7): 3074-3075. (1998).
- Cochlin, D. L., A. Wake, J. R. Salaman and P. J. Griffin. "Ultrasound changes in the transplant kidney." *Clin Radiol* **39**(4): 373-376. (1988).
- Colvin, R. B., A. H. Cohen, C. Saiontz, S. Bonsib, M. Buick, B. Burke, S. Carter, T. Cavallo, M. Haas, A. Lindblad, J. C. Manivel, C. C. Nast, D. Salomon, C. Weaver and M. Weiss. "Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation." *J Am Soc Nephrol* **8**(12): 1930-1941. (1997).
- Colvin, R. B. and R. N. Smith. "Antibody-mediated organ-allograft rejection." *Nat Rev Immunol* **5**(10): 807-817. (2005).
- Cramer, D. and D. Howitt. *The SAGE Dictionary of Statistics*. London, SAGE. (2004).

De Serres, S. A., R. Noel, I. Cote, I. Lapointe, E. Wagner, J. Riopel, E. Latulippe, M. Agharazii and I. Houde. "2013 Banff Criteria for Chronic Active Antibody-Mediated Rejection: Assessment in a Real Life Setting." Am J Transplant. (2015).

Denton, M. D., C. C. Magee and M. H. Sayegh. "Immunosuppressive strategies in transplantation." Lancet **353**(9158): 1083-1091. (1999).

Dimitroulis, D., J. Bokos, G. Zavos, N. Nikiteas, N. P. Karidis, P. Katsaronis and A. Kostakis. "Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature." Transplant Proc **41**(5): 1609-1614. (2009).

Dodd, G. D., 3rd, M. E. Tublin, A. Shah and A. B. Zajko. "Imaging of vascular complications associated with renal transplants." AJR Am J Roentgenol **157**(3): 449-459. (1991).

Dupont, P. J., M. Dooldeniya, T. Cook and A. N. Warrens. "Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction-time to stop measuring the resistive index?" Transpl Int **16**(9): 648-652. (2003).

Esson, M. L. and R. W. Schrier. "Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis." Ann Intern Med **137**(9): 744-752. (2002).

Eurotransplant. Annual Report 2014 Eurotransplant International Foundation. U. Samuel, Eurotransplant International Foundation.-Leiden: 1- 164. (2014).

Feucht, H. E., E. Felber, M. J. Gokel, G. Hillebrand, U. Nattermann, C. Brockmeyer, E. Held, G. Riethmuller, W. Land and E. Albert. "Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection." Clin Exp Immunol **86**(3): 464-470. (1991).

Fischer, T. Strafgesetzbuch und Nebengesetze. München, C. H. Beck. (2011).

Fischer, T., S. Filimonow, J. Rudolph, S. Morgera, K. Budde, T. Slowinski, V. Ebeling, K. Taymoorian, M. Giessing and A. Thomas. "Arrival time parametric imaging: a new ultrasound technique for quantifying perfusion of kidney grafts." Ultraschall Med **29**(4): 418-423. (2008).

Fleck, C. and H. Braunlich. "Kidney function after unilateral nephrectomy." Exp Pathol **25**(1): 3-18. (1984).

Fletcher, J. T., B. J. Nankivell and S. I. Alexander. "Chronic allograft nephropathy." Pediatr Nephrol **24**: 1465- 1471. (2009).

Furness, P. N. and N. Taub. "International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project." Kidney Int **60**(5): 1998-2012. (2001).

Gao, J., J. M. Rubin, D. Y. Xiang, W. He, Y. H. Auh, J. Wang, A. Ng and R. Min. "Doppler parameters in renal transplant dysfunction: correlations with histopathologic changes." J Ultrasound Med **30**(2): 169-175. (2011).

Genkins, S. M., F. P. Sanfilippo and B. A. Carroll. "Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis." AJR Am J Roentgenol **152**(3): 535-539. (1989).

Gill, J. S. and M. Tonelli. "Penny wise, pound foolish? Coverage limits on immunosuppression after kidney transplantation." N Engl J Med **366**(7): 586-589. (2012).

Gondos, A., B. Dohler, H. Brenner and G. Opelz. "Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes." Transplantation **95**(2): 267-274. (2013).

Grant, E. G. and R. R. Perrella. "Wishing won't make it so: duplex Doppler sonography in the evaluation of renal transplant dysfunction." AJR Am J Roentgenol **155**(3): 538-539. (1990).

Greenstein, S. M., A. Verstandig, G. K. McLean, D. C. Dafoe, D. R. Burke, S. G. Meranze, A. Naji, R. A. Grossman, L. J. Perloff and C. F. Barker. "Percutaneous transluminal angioplasty. The procedure of choice in the hypertensive renal allograft recipient with renal artery stenosis." Transplantation **43**(1): 29-32. (1987).

Grun, O. S., E. Herath, A. Weihrauch, F. Flugge, K. S. Rogacev, D. Fliser and G. H. Heine. "Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury?" Radiology **264**(3): 894-902. (2012).

Gupta, A., O. B. P, Y. Bao, J. Pullman, L. Kamal, M. Ajaimy, M. Lubetzky, A. Colovai, D. Schwartz, G. de Boccardo, A. Golden and E. Akalin. "Clinical and molecular significance of microvascular inflammation in transplant kidney biopsies." Kidney Int. (2015).

Haas, M. "The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations." Am J Transplant. (2015).

Haas, M. and J. Mirocha. "Early ultrastructural changes in renal allografts: correlation with antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy." Am J Transplant **11**(10): 2123-2131. (2011).

Haas, M., B. Sis, L. C. Racusen, K. Solez, D. Glotz, R. B. Colvin, M. C. Castro, D. S. David, E. David-Neto, S. M. Bagnasco, L. C. Cendales, L. D. Cornell, A. J. Demetris, C. B. Drachenberg, C. F. Farver, A. B. Farris, 3rd, I. W. Gibson, E. Kraus, H. Liapis, A. Loupy, V. Nickleit, P. Randhawa, E. R. Rodriguez, D. Rush, R. N. Smith, C. D. Tan, W. D. Wallace and M. Mengel. "Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions." Am J Transplant **14**(2): 272-283. (2014).

Haller, H. "Interstitial fibrosis – only a symptom or an individual entity?" Der Nephrologe **5**(4): 283-283. (2010).

Hariharan, S., C. P. Johnson, B. A. Bresnahan, S. E. Taranto, M. J. McIntosh and D. Stablein "Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996." N Engl J Med **342**(9): 605-612. (2000).

Hashimoto, J. and S. Ito. "Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension." Hypertension **58**(5): 839-846. (2011).

He, W. Y., Y. J. Jin, W. P. Wang, C. L. Li, Z. B. Ji and C. Yang. "Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function." Ultrasound Med Biol **40**(2): 322-329. (2014).

Heemann, U., D. Abramowicz, G. Spasovski and R. Vanholder. "Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement." Nephrol Dial Transplant **26**(7): 2099-2106. (2011).

Heine, G. H., M. K. Gerhart, C. Ulrich, H. Kohler and M. Girndt. "Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients." Kidney Int **68**(2): 878-885. (2005).

Hergesell, O., H. Felten, K. Andrassy, K. Kuhn and E. Ritz. "Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases." Nephrol Dial Transplant **13**(4): 975-977. (1998).

Hofer, M., G. Antoch, A. Dietz, M. Hollenbeck, O. Krogmann, M. Pieper, T. Reihls, A. Saleh, M. Sitzer, G. Tabatabai and J. Türck. FKDS- Trainer. Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Farbkodierte Duplexsonographie und Echokardiographie. Düsseldorf, Didamed Verlag. (2009).

Ikee, R., S. Kobayashi, N. Hemmi, T. Imakiire, Y. Kikuchi, H. Moriya, S. Suzuki and S. Miura. "Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology." Am J Kidney Dis **46**(4): 603-609. (2005).

Ingulli, E. "Mechanism of cellular rejection in transplantation." Pediatr Nephrol **25**(1): 61-74. (2010).

Isoniemi, H., E. Taskinen and P. Hayry. "Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection." Transplantation **58**(11): 1195-1198. (1994).

Isoniemi, H. M., L. Krogerus, E. von Willebrand, E. Taskinen, J. Ahonen and P. Hayry. "Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts." Kidney Int **41**(1): 155-160. (1992).

Jansen, O., P. M. Rob, V. Schmidtke, N. Marienhoff, E. Rinast and H. D. Weiss. "Follow-up study of renal transplants by duplex Doppler and gray-scale ultrasound." Eur J Radiol **15**(1): 26-31. (1992).

Jung, S., E. J. Oh, C. W. Yang, W. S. Ahn, Y. Kim, Y. J. Park and K. Han. "[Comparative evaluation of ELISA and Luminex panel reactive antibody assays for HLA alloantibody screening]." Korean J Lab Med **29**(5): 473-480. (2009).

Kaiser, C., M. Gotzberger, N. Landauer, C. Dieterle, W. Heldwein and U. Schiemann. "Age dependency of intrarenal resistance index (RI) in healthy adults and patients with fatty liver disease." *Eur J Med Res* **12**(5): 191-195. (2007).

Kelcz, F., M. A. Pozniak, J. D. Pirsch and T. D. Oberly. "Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection." *AJR Am J Roentgenol* **155**(3): 531-535. (1990).

Khalkhali, H. R., A. Ghafari, E. Hajizadeh and A. Kazemnejad. "Risk factors of long-term graft loss in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction." *Exp Clin Transplant* **8**(4): 277-282. (2010).

Kim, M., S. T. Martin, K. R. Townsend and S. Gabardi. "Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options." *Pharmacotherapy* **34**(7): 733-744. (2014).

Knapp, R., A. Plotzeneder, F. Frauscher, G. Helweg, W. Judmaier, D. zur Nedden, W. Recheis and G. Bartsch. "Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation." *J Ultrasound Med* **14**(6): 427-429. (1995).

Kolonko, A., M. Szotowska, P. Kuczera, J. Chudek and A. Wiecek. "Extrarenal factors influencing resistance index in stable kidney transplant recipients." *Transplantation* **96**(4): 406-412. (2013).

Kostro, J. Z., A. Hellmann, J. Kobiela, I. Skora, M. Lichodziejewska-Niemierko, A. Debska-Slizien and Z. Sledzinski. "Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study." *Transplant Proc* **48**(1): 50-54. (2016).

Krumme, B., W. Grotz, G. Kirste, P. Schollmeyer and L. C. Rump. "Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts." *J Am Soc Nephrol* **8**(5): 813-816. (1997).

Kuznetsova, T., N. Cauwenberghs, J. Knez, L. Thijs, Y. P. Liu, Y. M. Gu and J. A. Staessen. "Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index." *Am J Hypertens* **28**(4): 535-545. (2015).

Lachmann, N., K. Todorova, H. Schulze and C. Schonemann. "Luminex((R)) and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion." *Transfus Med Hemother* **40**(3): 182-189. (2013).

Lamb, K. E., S. Lodhi and H. U. Meier-Kriesche. "Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal." *Am J Transplant* **11**(3): 450-462. (2011).

Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, 3rd, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene and J. Coresh. "A new equation to estimate glomerular filtration rate." *Ann Intern Med* **150**(9): 604-612. (2009).

Liebl, A., A. Neiß, A. Spannheimer, U. Reitberger, T. Wagner and A. Görtz. "Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland." *Dtsch Med Wochenschr* **126**: 585- 589. (2001).

London, N. J., M. I. Aldoori, V. G. Lodge, J. A. Bates, H. C. Irving and G. R. Giles. "Reproducibility of Doppler ultrasound measurement of resistance index in renal allografts." *Br J Radiol* **66**(786): 510-513. (1993).

Luo, Y., M. Li, K. Li and Z. Luo. "The study of the relationship between renal hemodynamic changes and asphyxia degree in neonatal asphyxia (in chinese)." *J Ultrasound Clin Med*(11): 825- 827. (2009).

Lutz, J. and U. Heemann. "[After care of patients after kidney transplantation]." *Internist (Berl)* **43**(12): 1559-1565. (2002).

Mallek, R., G. H. Mostbeck, R. Kain, G. Sunder-Plassmann, T. Helbich and D. Tscholakoff. "Polyetiology of renal allograft dysfunction. Does calculation of the resistive index still make sense?" *Acta Radiol* **33**(5): 434-439. (1992).

Malt, R. A. "Humoral factors in regulation of compensatory renal hypertrophy." *Kidney Int* **23**(4): 611-615. (1983).

Mancini, M., S. Daniele, T. Raffio, R. Liuzzi, M. Sabbatini, B. Cianciaruso, L. A. Ferrara and M. Salvatore. "Intra and interobserver variability of renal allograft ultrasound volume and resistive index measurements." *Radiol Med* **109**(4): 385-394. (2005).

Martinoli, C., M. Bertolotto, G. Crespi, F. Pretolesi, M. Valle and L. E. Derci. "Duplex Doppler analysis of interlobular arteries in transplanted kidneys." European Radiology **8**: 765- 769. (1998).

Mayer, G. and G. G. Persijn. "Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation." Nephrol Dial Transplant **21**(1): 2-3. (2006).

McKnight, P. E. and J. Najab. Kruskal-Wallis Test. The Corsini Encyclopedia of Psychology, John Wiley & Sons, Inc. (2010).

McKnight, P. E. and J. Najab. Mann-Whitney U Test. The Corsini Encyclopedia of Psychology, John Wiley & Sons, Inc. (2010).

McLaren, A. J., S. V. Fuggle, K. I. Welsh, D. W. R. Gray and P. J. Morris. "Chronic Allograft Failure in Human Renal Transplantation a Multivariate Risk Factor Analysis." Annals of Surgery **232**(1): 98- 103. (2000).

Merkus, J. W., A. J. Hoitsma, W. N. van Asten, R. A. Koene and S. H. Skotnicki. "Doppler spectrum analysis to diagnose rejection during posttransplant acute renal failure." Transplantation **58**(5): 570-576. (1994).

Moreso, F., M. Lopez, A. Vallejos, C. Giordani, L. Riera, X. Fulladosa, M. Hueso, J. Alsina, J. M. Grinyo and D. Seron. "Serial protocol biopsies to quantify the progression of chronic transplant nephropathy in stable renal allografts." Am J Transplant **1**(1): 82-88. (2001).

Mostbeck, G. H., H. D. Gossinger, R. Mallek, P. Siostrzonek, B. Schneider and D. Tscholakoff. "Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries." Radiology **175**(2): 511-513. (1990).

Mostbeck, G. H., R. Kain, R. Mallek, K. Derfler, R. Walter, L. Havelec and D. Tscholakoff. "Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation." J Ultrasound Med **10**(4): 189-194. (1991).

Murphy, M. E. and M. E. Tublin. "Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model." J Ultrasound Med **19**(5): 303-314. (2000).

Myers, B. D., R. Sibley, L. Newton, S. J. Tomlanovich, C. Boshkos, E. Stinson, J. A. Luetscher, D. J. Whitney, D. Krasny, N. S. Coplon and M. G. Perlroth. "The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy." Kidney Int **33**(2): 590-600. (1988).

Naesens, M., L. Heylen, E. Lerut, K. Claes, L. De Wever, F. Claus, R. Oyen, D. Kuypers, P. Evenepoel, B. Bammens, B. Sprangers, B. Meijers, J. Pirenne, D. Monbaliu, H. de Jonge, C. Metalidis, K. De Vusser and Y. Vanrenterghem. "Intrarenal resistive index after renal transplantation." N Engl J Med **369**(19): 1797-1806. (2013).

Najafian, B. and B. L. Kasiske. "Chronic allograft nephropathy." Curr Opin Nephrol Hypertens **17**(2): 149-155. (2008).

Nakashima, S., Z. Qian, S. Rahimi, B. A. Wasowska and W. M. Baldwin, 3rd. "Membrane attack complex contributes to destruction of vascular integrity in acute lung allograft rejection." J Immunol **169**(8): 4620-4627. (2002).

Nankivell, B. J. and S. I. Alexander. "Rejection of the kidney allograft." N Engl J Med **363**(15): 1451-1462. (2010).

Olsen, S., J. F. Burdick, P. A. Keown, A. C. Wallace, L. C. Racusen and K. Solez. "Primary acute renal failure ("acute tubular necrosis") in the transplanted kidney: morphology and pathogenesis." Medicine (Baltimore) **68**(3): 173-187. (1989).

Orlic, P., D. Vukas, I. Drescik, A. Ivancic, G. Blecic, B. Budiselic, G. Velcic, A. Maricic, R. Oguic, V. Mozetic, M. Valencic, S. Sotosek and D. Vukas, Jr. "Vascular complications after 725 kidney transplantations during 3 decades." Transplant Proc **35**(4): 1381-1384. (2003).

Palma-Diaz, M. F. and J. E. Zuckerman. Kidney Transplant Pathology. Practical Atlas of Transplant Pathology. D. W. Wallace and V. B. Naini. Cham, Springer International Publishing: 79-110. (2016).

Parvin, S. D., Y. Rees, P. S. Veitch and P. R. Bell. "Objective measurement by ultrasound to distinguish cyclosporin A toxicity from rejection." Br J Surg **73**(12): 1009-1011. (1986).

Pascual, M., T. Theruvath, T. Kawai, N. Tolckoff-Rubin and A. B. Cosimi. "Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation." *N Engl J Med* **346**(8): 580-590. (2002).

Patel, R. and P. I. Terasaki. "Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation." *N Engl J Med* **280**(14): 735-739. (1969).

Paul, L. C. "Chronic allograft nephropathy: An update." *Kidney Int* **56**(3): 783-793. (1999).

Penn, I. "Malignancies associated with renal transplantation." *Urology* **10**(1 Suppl): 57-63. (1977).

Perrella, R. R., A. J. Duerinckx, F. N. Tessler, G. M. Danovitch, A. Wilkinson, S. Gonzalez, A. H. Cohen and E. G. Grant. "Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature." *Am J Kidney Dis* **15**(6): 544-550. (1990).

Peters, B., Y. Andersson, B. Stegmayr, J. Molne, G. Jensen, P. Dahlberg, I. Holm-Gunnarsson, J. Ekberg, K. Bjurstrom, S. B. Haux and H. Hadimeri. "A study of clinical complications and risk factors in 1,001 native and transplant kidney biopsies in Sweden." *Acta Radiol* **55**(7): 890-896. (2014).

Platt, J. F., J. H. Ellis, J. M. Rubin, M. A. DiPietro and A. B. Sedman. "Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings." *AJR Am J Roentgenol* **154**(6): 1223-1227. (1990).

Ponte, B., M. Pruijm, D. Ackermann, P. Vuistiner, U. Eisenberger, I. Guessous, V. Rousson, M. G. Mohaupt, H. Alwan, G. Ehret, A. Pechere-Bertschi, F. Paccaud, J. A. Staessen, B. Vogt, M. Burnier, P. Y. Martin and M. Bochud. "Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study." *Hypertension* **63**(1): 136-142. (2014).

Pozniak, M. A., F. Kelcz, A. D'Alessandro, T. Oberley and R. Stratta. "Sonography of renal transplants in dogs: the effect of acute tubular necrosis, cyclosporine nephrotoxicity, and acute rejection on resistive index and renal length." *AJR Am J Roentgenol* **158**(4): 791-797. (1992).

Pozniak, M. A., F. Kelcz, R. J. Stratta and T. D. Oberley. "Extraneous factors affecting resistive index." *Invest Radiol* **23**(12): 899-904. (1988).

Preuss, S., C. Kuechle, S. Wagenpfeil, C. Schmaderer, L. Renders, U. Heemann and K. Stock. "Retrospective Analysis of Ultrasound-Detected Bleeding Complications after Ultrasound-Guided Transcutaneous Kidney Biopsies." *Ultrasound Med Biol* **43**(1): 153-162. (2017).

Racusen, L. C., R. B. Colvin, K. Solez, M. J. Mihatsch, P. F. Halloran, P. M. Campbell, M. J. Cecka, J. P. Cosyns, A. J. Demetris, M. C. Fishbein, A. Fogo, P. Furness, I. W. Gibson, D. Glotz, P. Hayry, L. Hunsickern, M. Kashgarian, R. Kerman, A. J. Magil, R. Montgomery, K. Morozumi, V. Nickeleit, P. Randhawa, H. Regele, D. Seron, S. Seshan, S. Sund and K. Trpkov. "Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection." *Am J Transplant* **3**(6): 708-714. (2003).

Racusen, L. C., K. Solez, R. B. Colvin, S. M. Bonsib, M. C. Castro, T. Cavallo, B. P. Croker, A. J. Demetris, C. B. Drachenberg, A. B. Fogo, P. Furness, L. W. Gaber, I. W. Gibson, D. Glotz, J. C. Goldberg, J. Grande, P. F. Halloran, H. E. Hansen, B. Hartley, P. J. Hayry, C. M. Hill, E. O. Hoffman, L. G. Hunsicker, A. S. Lindblad, N. Marcussen, M. J. Mihatsch, T. Nadasdy, P. Nickerson, T. Steen Olsen, J. C. Papadimitriou, P. S. Randhawa, D. C. Rayner, I. Roberts, S. Rose, D. Rush, L. Salinas-Madrigal, D. R. Salomon, S. Sund, E. Taskinen, K. Trpkov and Y. Yamaguchi. "The Banff 97 working classification of renal allograft pathology." *Kidney Int* **55**(2): 713-723. (1999).

Radermacher, J., M. Mengel, S. Ellis, S. Stucht, M. Hiss, A. Schwarz, U. Eisenberger, M. Burg, F. C. Luft, W. Gwinner and H. Haller. "The renal arterial resistance index and renal allograft survival." *N Engl J Med* **349**(2): 115-124. (2003).

Rifkin, M. D., L. Needleman, M. E. Pasto, A. B. Kurtz, P. M. Foy, E. McGlynn, C. Canino, O. H. Baltarowich, R. G. Pennell and B. B. Goldberg. "Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index." *AJR Am J Roentgenol* **148**(4): 759-762. (1987).

Sarwal, M. M., J. Benjamin, A. J. Butte, M. M. Davis, K. Wood and J. Chapman. "Transplantomics and biomarkers in organ transplantation: a report from the first international conference." Transplantation **91**(4): 379-382. (2011).

Schlesinger, A. E., R. J. Hernandez, J. M. Zerlin, T. I. Marks and R. C. Kelsch. "Interobserver and intraobserver variations in sonographic renal length measurements in children." AJR Am J Roentgenol **156**(5): 1029-1032. (1991).

Schwenger, V., V. Hankel, J. Seckinger, S. Macher-Goppinger, C. Morath, M. Zeisbrich, M. Zeier and L. P. Kihm. "Contrast-enhanced ultrasonography in the early period after kidney transplantation predicts long-term allograft function." Transplant Proc **46**(10): 3352-3357. (2014).

Seiler, S., S. M. Colbus, G. Lucisano, K. S. Rogacev, M. K. Gerhart, M. Ziegler, D. Fliser and G. H. Heine. "Ultrasound renal resistive index is not an organ-specific predictor of allograft outcome." Nephrol Dial Transplant **27**(8): 3315-3320. (2012).

Seron, D. "Risk factors associated with the deterioration of renal function: the role of protocol biopsies." Prilozi **28**(1): 291-302. (2007).

Sharma, A. K., R. Rustom, A. Evans, D. Donnolly, M. W. Brown, A. Bakran, R. A. Sells and A. Hammad. "Utility of serial Doppler ultrasound scans for the diagnosis of acute rejection in renal allografts." Transpl Int **17**(3): 138-144. (2004).

Shebel, H. M., A. Akl, A. Dawood, T. A. El-Diasty, A. A. Shokeir and M. A. Ghoneim. "Power doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis?" Saudi J Kidney Dis Transpl **25**(4): 733-740. (2014).

Sis, B., G. S. Jhangri, S. Bunnag, K. Allanach, B. Kaplan and P. F. Halloran. "Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining." Am J Transplant **9**(10): 2312-2323. (2009).

Sis, B., M. Mengel, M. Haas, R. B. Colvin, P. F. Halloran, L. C. Racusen, K. Solez, W. M. Baldwin 3rd, E. R. Bracamonte, V. Broecker, F. Cosio, A. J. Demetris, C. Drachenberg, G. Einecke, J. Gloor, D. Glotz, E. Kraus, C. Legendre, H. Liapis, R. B. Mannon, B. J. Nankivell, V. Nickleit, J. C. Papadimitriou, P. Randhawa, H. Regele, K. Renaudin, E. R. Rodriguez, D. Seron, S. Seshan, M. Suthanthiran, B. A. Wasowska, A. Zachary and A. Zeevi. "Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups." Am J Transplant **10**(3): 464-471. (2010).

Skotnicki, S. H., W. N. van Asten, W. J. Beijneveld, R. van Roosmalen, A. J. Hoitsma and P. F. Wijn. "Evaluation of renal allograft function by Doppler spectrum analysis. A preliminary study." Transpl Int **2**(1): 16-22. (1989).

Solez, K. "History of the Banff classification of allograft pathology as it approaches its 20th year." Curr Opin Organ Transplant **15**(1): 49-51. (2010).

Solez, K., R. A. Axelsen, H. Benediktsson, J. F. Burdick, A. H. Cohen, R. B. Colvin, B. P. Croker, D. Droz, M. S. Dunnill, P. F. Halloran, P. Häyry, J. C. Jennette, P. A. Keown, N. Marcussen, M. J. Mihatsch, K. Morozumi, B. D. Myers, C. C. Nast, S. Olsen, L. C. Racusen, E. L. Ramos, S. Rosen, D. H. Sachs, D. R. Salomon, F. Sanfilippo, R. Verani, E. Von Willebrand and Y. Yamaguchi. "International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology." Kidney Int **44**(2): 411-422. (1993).

Solez, K., H. Benediktsson, T. Cavallo, B. Croker, A. J. Demetris, C. Drachenberg, S. Emancipator, P. N. Furness, L. W. Gaber, I. W. Gibson, J. Gough, R. Gupta, P. Halloran, P. Hayry, M. Kashgarian, N. Marcussen, Z. A. Massy, M. J. Mihatsch, K. Morozumi, I. Noronha, S. Olsen, J. Papadimitriou, L. C. Paul, M. Picken, L. C. Racusen, E. L. Ramos, P. Randhawa, D. C. Rayner, D. Rush, F. Sanfilippo, E. Taskinen, K. Trpkov, L. Truong, Y. Yamaguchi and S. Yilmaz. "Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology." Transplant Proc **28**(1): 441-444. (1996).

Solez, K., R. B. Colvin, L. C. Racusen, M. Haas, B. Sis, M. Mengel, P. F. Halloran, W. Baldwin, G. Banfi, A. B. Collins, F. Cosio, D. S. David, C. Drachenberg, G. Einecke, A. B. Fogo, I. W. Gibson, D. Glotz, S. S. Iskandar, E. Kraus, E. Lerut, R. B. Mannon, M. Mihatsch, B. J. Nankivell, V. Nickleit,

J. C. Papadimitriou, P. Randhawa, H. Regele, K. Renaudin, I. Roberts, D. Seron, R. N. Smith and M. Valente. "Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions." Am J Transplant **8**(4): 753-760. (2008).

Solez, K., R. B. Colvin, L. C. Racusen, B. Sis, P. F. Halloran, P. E. Birk, P. M. Campbell, M. Cascalho, A. B. Collins, A. J. Demetris, C. B. Drachenberg, I. W. Gibson, P. C. Grimm, M. Haas, E. Lerut, H. Liapis, R. B. Mannon, P. B. Marcus, M. Mengel, M. J. Mihatsch, B. J. Nankivell, V. Nickleit, J. C. Papadimitriou, J. L. Platt, P. Randhawa, I. Roberts, L. Salinas-Madruga, D. R. Salomon, D. Seron, M. Sheaff and J. J. Weening. "Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')." Am J Transplant **7**(3): 518-526. (2007).

Solez, K., L. C. Racusen, N. Marcussen, I. Slatnik, P. Keown, J. F. Burdick and S. Olsen. "Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients." Kidney Int **43**(5): 1058-1067. (1993).

Stea, F., M. Sgro, F. Faita, R. M. Bruno, G. Cartoni, S. Armenia, S. Taddei and L. Ghiadoni. "Relationship between wave reflection and renal damage in hypertensive patients: a retrospective analysis." J Hypertens **31**(12): 2418-2424. (2013)

Stegall, M. D., R. S. Gaston, F. G. Cosio and A. Matas. "Through a glass darkly: seeking clarity in preventing late kidney transplant failure." J Am Soc Nephrol **26**(1): 20-29. (2015).

Stel, V. S., A. Kramer, C. Zoccali and K. J. Jager. "The 2006 ERA-EDTA Registry annual report: a precis." J Nephrol **22**(1): 1-12. (2009).

Stock, K. F. "[Ultrasound diagnostics of renal blood vessels and transplant kidney]." Radiologe **49**(11): 1040-1047. (2009).

Stock, K. F., B. S. Klein, M. T. Cong, C. Regenbogen, S. Kemmner, M. Buttner, S. Wagenpfeil, E. Matevossian, L. Renders, U. Heemann and C. Kuchle. "ARFI-based tissue elasticity quantification and kidney graft dysfunction: first clinical experiences." Clin Hemorheol Microcirc **49**(1-4): 527-535. (2011).

Taner, T., C. W. Iqbal, S. C. Textor, M. D. Stegall and M. B. Ishitani. "Compensatory hypertrophy of the remaining kidney in medically complex living kidney donors over the long term." Transplantation **99**(3): 555-559. (2015).

Tedesco, M. A., F. Natale, R. Mocerino, G. Tassinario and R. Calabro. "Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients." J Hum Hypertens **21**(4): 291-296. (2007).

Terasaki, P. I. "Humoral theory of transplantation." Am J Transplant **3**(6): 665-673. (2003).

Terry, J. D., J. A. Rysavy and M. P. Frick. "Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys." J Ultrasound Med **11**(12): 647-651. (1992).

Thalhammer, C., M. Aschwanden, M. Mayr, D. Staub and K. A. Jaeger. "Colour-coded duplex sonography after renal transplantation." Ultraschall Med **28**(1): 6-21; quiz 25. (2007).

Thorban, S., M. W. Müller, U. Heemann, J. Lutz, R. B. Brauer, H. Frank, M. Frimberger, C. Kuchle, E. Matevossian, J. Mehler, A. Novotny, M. C. Raggi, C. Riediger, K. Stock, S. Storkebaum and K. Thürmel. Manual Nierentransplantation der Technischen Universität München. München. (2010).

Tublin, M. E., F. N. Tessler and M. E. Murphy. "Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys." Radiology **213**(1): 258-264. (1999).

Vadivel, N., S. G. Tullius and A. Chandraker. "Chronic allograft nephropathy." Semin Nephrol **27**(4): 414-429. (2007).

Vallejos, A., G. Alperovich, F. Moreso, C. Canas, M. E. de Lama, M. Goma, X. Fulladosa, M. Carrera, M. Hueso, J. M. Grinyo and D. Seron. "Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome." Nephrol Dial Transplant **20**(11): 2511-2516. (2005).

Vergesslich, K. A., A. E. Khoss, E. Balzar, B. Schwaighofer and W. Ponhold. "Acute renal transplant rejection in children: assessment by Duplex Doppler sonography." Pediatr Radiol **18**(6): 474-478. (1988).

Wan, S. K., C. J. Ferguson, D. L. Cochlin, C. Evans and D. F. Griffiths. "Duplex Doppler ultrasound in the diagnosis of acute renal allograft rejection." Clin Radiol **40**(6): 573-576. (1989).

Weidemann, A., M. Büttner, K. Amann and M. Wiesener. "BANFF classification of the histology from kidney transplants and therapeutic consequences." Der Nephrologe **10**(2): 113-123. (2015).

Weiner, D. E. "Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care." J Manag Care Pharm **13**(3 Suppl): S1-9. (2007).

Werner, W., S. Wilhelm, K. Poschel, R. Borner and J. Schubert. "[Follow-up in kidney transplantation. Which complications are likely?]." MMW Fortschr Med **145**(1-2): 36-39. (2003).

Wesson, L. G. "Compensatory growth and other growth responses of the kidney." Nephron **51**(2): 149-184. (1989).

Whittier, W. L. and S. M. Korbet. "Renal biopsy: update." Curr Opin Nephrol Hypertens **13**(6): 661-665. (2004).

Wilkinson, A. "Protocol transplant biopsies: are they really needed?" Clin J Am Soc Nephrol **1**(1): 130-137. (2006).

Yilmaz, S. "Protocol Core Needle Biopsy and Histologic Chronic Allograft Damage Index (CADi) as Surrogate End Point for Long-Term Graft Survival in Multicenter Studies." Journal of the American Society of Nephrology **14**(3): 773-779. (2003).

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar bedanken, allen voran bei Prof. Dr. Uwe Heemann, der es mir ermöglichte auf diesem sehr interessanten Fachgebiet an der Technischen Universität München zu promovieren.

Des Weiteren möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Lutz Renders danken, der mir strukturierend und fachlich mit Rat und Tat zur Seite stand. Vor allem in fordernden Phasen des Doktorarbeitsprozesses lieferte er stets konstruktive Impulse und Lösungsvorschläge. Eine große Unterstützung waren die fachlichen Gespräche und die Möglichkeit von seiner großen klinischen Erfahrung zu lernen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Konrad Stock, der mir vom ersten Doktorarbeitsgespräch jederzeit erreichbar zur Seite stand und mich stets förderte. Nicht nur fachlich sondern auch im Patientenumgang nahm er eine große Vorbildfunktion ein und begleitete mich nicht nur während des Prozesses der Dissertation sondern auch während des Prozesses des „Arzt-Werdens“. Durch die gemeinsame Arbeit sowie durch die spannende Vorlesungsreihe über internistische Sonographie weckte er meine Begeisterung für die Sonographie.

Ein weiterer großer Dank gilt den Assistenzärzten der Abteilung für Nephrologie, die durch die Durchführung der Sonographien einen großen Beitrag zu meiner Arbeit leisteten und stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten. Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Stephanie Preuss, die mit ihrer Beratung bezüglich des schriftlichen Teils meiner Doktorarbeit eine große Hilfe war. Auch bei Dr. med. Christopher Holzmann möchte ich mich bedanken.

An der Nephropathologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Kerstin Amann und Frau Dr. Maike Büttner für die zügige Nachbefundung der Transplantatnierenbiopsien und für die immer freundliche Beantwortung histologischer Fragen bedanken. Am Institut für Pathologie der TUM möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med.

Julia Slotta-Huspenina für die histologische Beratung und die Hilfe beim Heraussuchen entsprechender Biopsien bedanken. Des Weiteren möchte ich mich bei Professor Dr. Stefan Wagenpfeil bedanken, der durch seine kompetente statistische Beratung einen wertvollen Beitrag zu meiner Arbeit leistete. Auch bei den Mitarbeitern des Transplantationsbüros und des Sekretariats für Nephrologie sowie bei der Pflege der Station 3/14 möchte ich mich für den netten Kontakt und die Unterstützung bei der Suche nach Patientendaten bedanken.

Von Herzen möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken. Meinen Eltern, Ilka und Matthias Rother, möchte ich in großer Dankbarkeit für Ihre Unterstützung und ihr Vertrauen diese Arbeit widmen. Sie waren mir immer vertrauensvoller Ansprechpartner in allen Lebensbereichen und ermöglichten mir das Studium und so vieles mehr. Bei meiner Schwester Franziska Rother möchte ich mich für den bedingungslosen Rückhalt in allen Lebenslagen bedanken. Nicht zuletzt möchte ich von Herzen meinem Freund Daniel Nagler für die jahrelange emotionale Unterstützung danken, die mir viel Kraft gab meine Träume zu verwirklichen.

## 10. Appendix

### Ergebnisse Unterkollektiv Verlauf von Sonographieparametern

Zum Ausschluss einer interobserver Varianz durch unterschiedliche Sonographeure wurden die Ergebnisse des Kollektivs „Verlauf von Sonographieparametern“ (siehe Punkt 4. 1. 3 Kollektiv Verlauf von Sonographieparametern) in einem Unterkollektiv reevaluiert. Dieses bestand aus allen Ultraschallbefunden (n= 31) des erfahrensten Untersuchers (Untersucher Nr. 1) aus dem Kollektiv „Verlauf von Sonographieparametern“. Hierbei waren 7 Befunde dem Zeitpunkt T1, 12 Befunde dem Zeitpunkt T2 und weitere 12 Befunde dem Zeitpunkt T3 zugeordnet.

Die Ergebnisse zeigten weitgehend ähnlich Tendenzen wie im Oberkollektiv. Die RI-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Zeitpunkten T1, T2 und T3 (Wilcoxon Test: RI an T1 vs. RI an T2  $p= 0,612$ ; RI an T1 vs. RI an T3  $p= 0,398$ ; RI an T2 vs. RI an T3  $p= 0,530$ ). Die Nierenlängen waren wie im Oberkollektiv an T2 (Mittelwert: 11,16cm; SD: $\pm 0,743$  cm) kürzer, als an T3 (Mittelwert: 11,59cm; SD: $\pm 0,804$  cm), der Unterschied war hier jedoch nicht statistisch signifikant ( $p= 0,074$ ). Auch die Nierenbreite verhielt sich entsprechend dem Oberkollektiv, an T1 imponierten die Nieren breiter als an T3 (Mittelwert: 5,94 cm vs. 5,03 cm; SD: $\pm 0,844$  cm vs. 0, 725;  $p= 0,018$ ). Zusätzlich waren die Nieren an T1 signifikant breiter, als an T2 (Mittelwert: 5,94 cm vs. 5,15 cm; SD: $\pm 0,844$  cm vs. 0, 643;  $p= 0,042$ ). Die Parenchymsaumdicke zeigte im Wilcoxon-Test dem Oberkollektiv ähnliche, jedoch nicht statistisch signifikante Ergebnisse. Abnahme des Parenchymsaums von T1- T3 (T1: Mittelwert 1,66cm SD $\pm 0,276$ cm; T2: 1,60 cm SD $\pm 0,316$ cm; T3: Mittelwert 1,44 cm  $\pm$  SD 0,243 cm; Parenchymsaumdicke T1 vs. T2  $p= 0,686$ ; T1 vs. T3  $p= 0,172$ ; T2 vs. T3  $p= 0,114$ ). Auch im Unterkollektiv zeichnete sich eine GFR-Zunahme ab, die statistisch jedoch nicht signifikant wurde (T1: Mittelwert 37,61 SD $\pm 24,442$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>; T2: Mittelwert 51,04 SD $\pm 20,523$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>; T3: Mittelwert 55,51 SD $\pm 16,705$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>; GFR T1 vs. GFR T2  $p= 0,237$ ; GFR T1 vs. GFR T3  $p= 0,176$ ; GFR T2 vs. GFR T3  $p= 0,480$ ). Lediglich die intrarenale, mittlere Vmax zeigte vom Oberkollektiv abweichende Ergebnisse. Hierbei zeigte sich im Wilcoxon-

Test eine signifikant höhere Flussgeschwindigkeit an T2, als an T1 (Mittelwert 36,36 vs. 26,33;  $\pm$ SD 8,735 vs. 5,399;  $p= 0, 043$ ). Zwischen T1 und T3 ( $p= 0,176$ ) bzw. T2 und T3 ( $p= 0,583$ ) gab es keine signifikanten Vmax Unterschiede.