

G. Gabriëls

Funktionelle Bildgebung: Neue Möglichkeiten der Abstoßungsdiagnostik

In diesem Beitrag werden Beispiele aktueller Entwicklungen der Diagnostik bezüglich der Funktion von Transplantaten mit dem Schwerpunkt Niere diskutiert, da pathologische Prozesse, die bisher nur mittels Mustererkennung und mit großem Aufwand nach Einsatz zahlreicher, zum Teil risikoträchtiger Untersuchungsverfahren diagnostiziert werden konnten, jetzt wesentlich einfacher und sicherer durch moderne Verfahren anschaulich dargestellt werden können. Diese Verfahren sind nach Entwicklung schneller Auslese-Algorithmen, hoher räumlicher und hervorragender zeitlicher Auflösung sowie der Möglichkeit einer Berücksichtigung von Gewebeeigenschaften für die Transplantationsmedizin relevant geworden. Durch Kombination mit molekularen Techniken gewinnen Sonographie, Magnet-Resonanz- und Computer- sowie Positronen-Emissions-Tomographie zunehmend an Nutzen für wissenschaftliche und klinische Anwendungen mit Bezug auf das Transplantat.

Schlüsselwörter: Transplantation, Rejektion, molekulare Bildgebung, CT, MR, PET

Functional Imaging: New Methods of Rejection Diagnostics

In this review, paradigms of current developments in diagnostics of transplant function with focus on the kidney are discussed, since pathologic processes which, up to now, only could be diagnosed by pattern recognition and at great expense using multiple in part risk-entailing methods can be visualized now much more straightforward and safer applying modern techniques. These procedures became relevant for transplant medicine after development of rapid readout algorithms, high spatial and salient temporal resolution, as well as the capacity to respond to tissue characteristics. Linked with molecular methods, ultrasound, magnetic resonance, and computed as well as positron emission tomography get increasingly helpful for research and clinical applications regarding the transplant.

Key words: *transplantation, rejection, molecular imaging, CT, MRI, PET*

Medizinische Klinik und Poliklinik D,
Universitätsklinikum Münster

Sonographie

Über viele Jahre bestanden klinisch eingesetzte Ultraschallkontrastmittel aus Gas enthaltenden Partikeln (Behm C et al., 2006). Die mit diesen Substanzen generierten Echos entstehen in erster Linie durch Resonanz dieser Partikel im Ultraschallfeld. Da diese Gas enthaltenden Körperchen wesentlich kompressibler sind als Wasser oder Gewebe und kleiner als die Wellenlänge des konventionellen, diagnostisch eingesetzten Ultraschalls, unterliegen sie während der Bildgebung volumetrischer Oszillation (Dayton P. et al., 2001). Zur Stabilisierung in vivo und Steuerung der Größenverteilung sind die meisten Ultraschallkontrastmittel eingekapselt mit einer Hülle aus Albumin, Lipiden oder Biopolymeren. Viele enthalten inerte hochmolekulare Gase, die weniger löslich sind und eine geringere Tendenz zur Diffusion haben als Luft (Lindner J. et al., 2002). Molekulare und funktionelle Bildgebung mit Ultraschall beruht darauf, dass Moleküle selektiv dargestellt werden und das Kontrastmittel an bestimmten Orten des Krankheitsprozesses festgehalten werden.

Zur normalen Verteilung und Kinetik von Kontrastmitteln, die nicht durch bestimmte Moleküle zu bestimmten Orten gesteuert werden ist zu sagen: Von den Mikrobläschen wird angenommen, dass sie wie Erythrozyten absolut im Gefäßbett verbleiben. Wegen dieser Eigenschaft wurden Mikrobläschen zur molekularen Bildgebung von Antigenen entworfen, die wie Endothelzellrezeptoren, Marker der Zellen oder Proteine des Blutes wie Fibrin im Gefäßsystem exprimiert sind. Wegen ihrer geringeren Größe und längeren Zirkulationsdauer können Substanzen im Nanobereich jedoch das Gefäßkompartiment in Regionen mit gesteigerter Permeabilität der Gefäßwand potentiell verlassen, um extravaskuläre Antigene darzustellen (Lanza G. et al., 2000).

Sono-Kontrastmittel werden mittels folgender Strategien gesteuert: Wahl solcher Bestandteile der Mikrobläschen, welche die Anlagerung an Zellen in der erkrankten Region erleichtern: z.B. Ummantelung der Mikrobläschen mit spezifischen Phospholipiden, welche die Anlagerung an bestimmte Leukozyten (Neutrophile und Monozyten) in Bereichen der Entzündung fördern (Behm C 2006). Eine spezifischere Strategie ist das Anbringen krankheits-

spezifischer Liganden wie monoclonale Antikörper, Peptide und peptidähnlicher Substanzen an der Oberfläche der Mikrobläschen (siehe Abb. 1).

Die Antigene, welche durch Sono-Kontrastmittel erreichbar sind, liegen im Wesentlichen intravaskulär. Dies begrenzt die Wahl der möglichen Zielzellen und -Proteine der Mikrobläschen, jedoch können viele der wesentlichen Antigene mit Bezug zu Entzündung, Angiogenese und Thrombusbildung durch die Mikrobubbles erreicht werden. Die Wahl des darzustellenden Moleküls oder Liganden hängt von zahlreichen Faktoren ab. Für die molekulare Bildgebung mit Hilfe von Ultraschall-Kontrastmitteln ist wesentlich, dass dazu eine Bindung eines multivalenten Teilchens an ein Zielgewebe mit Kontakt zum Gefäßbett nötig ist. Die Möglichkeit, Mikrobläschen zu steuern, wird durch Faktoren wie Dichte der Ziel-Moleküle, Bindungsaffinität und Scherkräfte beeinflusst (Behm C et al., 2006).

Weller G et al. (2003) nahmen an, dass gegen den bei Entzündung auftretenden Endothelzellmarker ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) gerichtete Ultraschallkontrastbläschen selektiv an Myokard mit Abstoßungsreaktion, nicht jedoch an Myokard ohne Rejektion binden. Sie konjugierten Mikrobläschen mit Lipid-Mantel mit Anti-ICAM-1 (MBICAM) oder Kontrollantikörper (MBCControl), um in einem In-vivo-Modell der Herztransplantation bei Ratten mittels Echokardiographie eine Rejektion darzustellen. Die Echokardiographie wurde am fünften postoperativen Tag während der intravenösen Injektion von MBICAM oder MBCControl durchgeführt. Da die Intensität des MBICAM bei Abstoßungsreaktion signifikant hö-

her war als unter Kontrollbedingungen, wurde nicht nur gefolgert, dass eine Rejektion des Myokards, sondern auch andere durch endotheliale Dysfunktion gekennzeichnete Vorgänge durch bevorzugte Bindung von durch ICAM-1-gesteuerte Mikrobläschen mittels Ultraschall ermittelt werden können.

Ischämie und Reperfusion führen zu Schädigung der Zellen, Produktion freier Sauerstoffradikale und in der Folge zu Apoptose. Ein etablierter Marker der Entzündung und des Ischämieschadens ist P-Selectin, ein Zelladhäsionsmolekül, welches auf Endothelzellen und aktivierten Thrombozyten exprimiert wird. P-Selectine vermitteln die Infiltration von Makrophagen in obstruierte Nieren. Die Blockierung der P-Selectine scheint dem durch Ischämie und Reperfusion induzierten akuten Nierenschaden vorzubeugen. Andonian S et al. (2009) quantifizierten außer dem regionalen Blutfluss in der Niere auch den mikrovaskulären Reperfusionsschaden anhand der durch Antikörper gegen P-Selectin gesteuerten, mit Fluorocarbon gefüllten, Lipid-ummantelten Mikrobläschen in Nieren von C57/BL6J-Mäusen durch quantitative Bestimmung der P-Selectin-Expression in dem Kortex, dem kortikomedullären Übergang und der Medulla nach dreißigminütiger Unterbrechung des renalen Blutflusses. In der nicht behandelten Niere war der Blutfluss – gemessen in video intensity units (VIU) – im kortikomedullären Übergang am größten (141,1 VIU). Zum Vergleich: Medulla 43,7 VIU und Kortex 100,6 VIU. Nach Reperfusion sank die Rate des Blutflusses von 554 mm/s auf 182 mm/s trotz Besserung der Zyanose der Niere. Die Expression des P-Selectin stieg im Vergleich zu Kontrollen im kortikome-

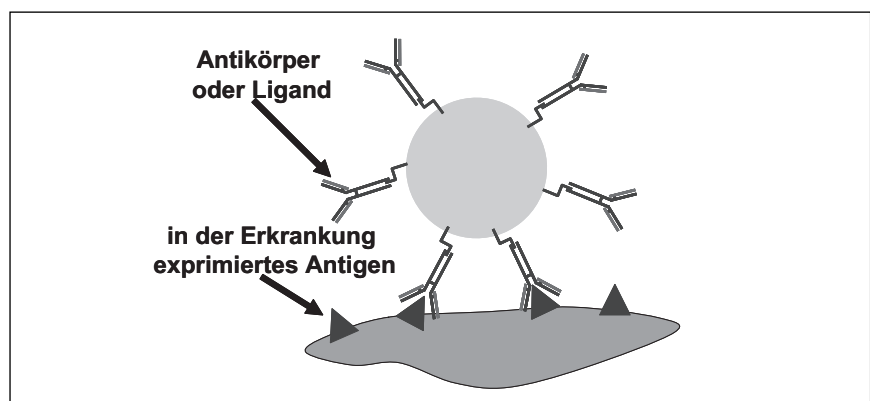


Abb. 1: Oberflächenbindung spezifischer Liganden oder Antikörper, welche erkrankungsspezifische Antigene binden [nach Behm C., 2006].

dullären Übergang um 41%, in der Kortex um 25% und in der Medulla um 14%. Die P-Selectin-Expression und damit der Ischämieschaden war dementsprechend im kortikomedullären Übergang am größten (432,1), am geringsten in der Medulla (86,5) und intermediär in dem Kortex (369,4), sodass der kortikomedulläre Übergang die Region mit der größten Zunahme der Expression von P-Selectin und der größten Empfänglichkeit für Ischämieschäden zu sein scheint.

Mit der Sonographie können also für die Transplantation relevante Prozesse in Gefäßnähe sichtbar gemacht werden.

Magnet-Resonanztomographie

BOLD-MR „blood oxygenation level dependent“

Die Hypoxie der renalen Medulla spielt bei der Entwicklung des durch Medikamente induzierten Nierenversagens eine bedeutende Rolle. Eine Reihe von Medikamenten beeinflusst die renale Hämodynamik und in der Folge die renale Gewebsoxygenierung.

NSAID blockieren die Synthese vasodilatatorischer Prostaglandine und reduzieren die renale Perfusion reversibel. Die akute Nephrotoxizität durch CsA ist z.T. durch die Konstriktion des Vas afferens des Glomerulum und die darauf folgende Abnahme des renalen Blutflusses bedingt und reversibel, während Tacrolimus keine vasokonstriktorischen Eigenschaften und hämodynamischen Folgen in der Niere zeigt (Klein I. et al., 2002.). Die Anzahl der Eingriffe mit jodierten Röntgen-Kontrastmitteln steigt zunehmend. Die Nierenschädigung durch diese Substanzen ist inzwischen eine häufige Ursache des in der Klinik auftretenden akuten Nierenschadens (Persson P. et al., 2005). Vasokonstriktion, vermehrter medullärer Sauerstoffbedarf und medulläre Hypoxie scheinen von wesentlicher Bedeutung zu sein (Hofmann et al., 2006).

Die vom Sauerstoffspiegel im Blut abhängige Magnetresonanztomographie (Blood oxygen level-dependent (BOLD-MR) ermöglicht durch die Nutzung von Deoxyhämoglobin als endogenes Kontrastmittel eine nicht-invasive Messung der Verfügbarkeit des Gewebssauerstoffs (Djamali A. et al.,

2007). Die Methode beruht auf den biophysikalischen Eigenschaften von Hämoglobin. Oxyhämoglobin ist ein diamagnetisches Molekül, welches kein magnetisches Moment erzeugt, da Sauerstoffmoleküle an Eisen gebunden sind. Demgegenüber ist Deoxyhämoglobin ein paramagnetisches Molekül, welches durch die unpaarigen Elektronen des Eisens magnetische Momente hervorruft. Der Anstieg an Deoxyhämoglobin führt zu einer Störung des lokalen Magnetfeldes. Dies wiederum erzeugt einen verstärkten T2*-Zerfall, der mit geeigneten (T2*-gewichteten) Multiecho-Sequenzen gemessen werden kann. Die Relaxationsrate R2* (1/T2*) korreliert mit dem Deoxyhämoglobin-Gehalt. Eine hohe Relaxationsrate R2* entspricht hohen Deoxyhämoglobin-Konzentrationen bzw. einem niedrigen Oxyhämoglobin-Gehalt. Es ist von einem Äquilibrium des Sauerstoffgehalts zwischen Kapillarsystem und umliegendem Gewebe auszugehen (Djamali A. et al., 2007).

Dass die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation in den vergangenen Jahren jedoch nicht signifikant verbessert werden konnten, ist zum Teil auf die Entwicklung einer chronischen Allograft-Nephropathie (CAN) zurückzuführen. Sie ist die Hauptursache für das Transplantatversagen und durch progrediente Funktionsverschlechterung, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, Glomerulosklerose sowie eine Vaskulopathie gekennzeichnet. Sowohl immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren, einschließlich des oxidativen Stresses, tragen zu der CAN bei. Oxidativer Stress kann durch inflammatorische, apoptotische und fibrotische Prozesse zur Schädigung des Nierengewebes führen. Sowohl in der experimentellen als auch in der humanen CAN ist der oxidative Stress erhöht (Djamali A. et al., 2007).

Das BOLD-MR wurde deshalb zur Darstellung der intrarenalen Sauerstoffverfügbarkeit bei verschiedenen Bedingungen des renalen Stresses eingesetzt (Kone B., 1996), wie Diurese, Diabetes, akuter Ischämie, unilateraler Ureterobstruktion (Han F et al., 2008) und akutem Transplantatversagen (Djamali A. et al., 2007).

Die Unterscheidung zwischen Abstoßungsreaktion und akuter Tubulusnekrose, welche wesentliche mögliche Ursachen der frühen Einschränkung der Transplantatnierenfunktion sind, ist

mittels klinischer Methoden schwierig, sodass häufig die perkutane Transplantatbiopsie als diagnostischer Schritt in Erwägung gezogen werden muss.

Djamali A. et al. berichten, dass die mittleren R2*-Level als Maß des Deoxyhämoglobin-Niveaus in der Medulla normal funktionierender Transplantate signifikant höher waren als bei akuter Abstoßungsreaktion oder akuter Tubulusnekrose. Die niedrigsten R2*-Level fanden sich bei akuter Rejektion mit vaskulärer Schädigung. Ebenfalls fanden sich bei Abstoßung die niedrigsten Werte für die Ratio von medullärer zu kortikaler R2*-Level. Ein vermindertes Deoxyhämoglobin-Niveau fand sich in der Medulla von Transplantaten mit akuter Rejektion, während Nieren mit akuter Tubulusnekrose eher eine kortikale Hypoxie, das heißt ein gesteigertes Deoxyhämoglobin aufwiesen. Die Autoren halten es daher für möglich, mittels dieser nicht-invasiven Methode früh nach Transplantation einen Hinweis auf die Nierenfunktion zu erhalten und anhand der Medulla/Kortex R2*-Ratio Rejektion von ATN zu unterscheiden (Djamali A. et al., 2006.).

Demgegenüber zeigte sich nach Untersuchung von zehn Nierentransplantierten mit chronischer Transplantatnephropathie und neun gesunden Probanden mittels BOLD-MR, dass die mittleren medullären und kortikalen R2*-Level bei CAN im Vergleich zu Gesunden reduziert waren und damit für eine gesteigerte lokale Oxyhämoglobin-Konzentration sprachen. In der Untersuchung wurde eine Assoziation zwischen medullären und kortikalen R2*-Niveaus einerseits und gesteigerten Serum- bzw. Urin-Konzentrationen von H2O2 und Serum-HSP27-Spiegeln als Biomarker des oxidativen Stresses andererseits dargestellt und als Hinweis auf eine Assoziation zwischen intrarenaler Oxygenierung und oxidativem Stress interpretiert (Djamali A. et al., 2007.).

Diese von derselben Arbeitsgruppe publizierten Unterschiede der R2*-Niveaus zwischen akuter Rejektion und chronischer Transplantatnephropathie erscheinen nicht unmittelbar plausibel. Han F et al. (2008) untersuchten 82 Nierentransplantierte mit normaler Nierenfunktion und 28 Patienten mit durch Biopsie belegter akuter Rejektion (n = 21) oder akuter Tubulusnekrose (n = 7). Die Patienten mit den normal funktionierenden Transplantaten wurden innerhalb von zwei bis drei Wochen nach

Transplantation mit BOLD-MR untersucht, diejenigen mit akuter Rejektion oder akuter Tubulusnekrose innerhalb von sechs Tagen vor oder nach Biopsie. Das kortikale R2*-Niveau war in der Gruppe mit akuter Tubulusnekrose höher als in der Gruppe der gut funktionierenden Nieren bzw. in der Gruppe mit akuter Rejektion (siehe Abb. 2). Das kortikale R2*-Niveau war bei akuter Rejektion niedriger als bei den Kontrollen. Ebenso verhielt es sich für das medulläre R2*-Niveau. Die Ratio medulläre R2*/kortikale R2* der Patienten mit akuter Rejektion lag niedriger als bei Kontrolltransplantaten, während die entsprechende Ratio bei akuter Tubulusnekrose sich nicht von derjenigen der normal funktionierenden Nieren unterschied. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Calcineurin-Inhibitor-Spiegel und R2*-Niveaus, wohl aber eine zwischen mittlerem arteriellem Druck und den R2*-Niveaus.

Es stellt sich die Frage, wie es zur Anhäufung von Sauerstoffträgern in Nieren mit Rejektion kommt. Könnte eine vermehrte Durchblutung oder eine Aufnahme ins Gewebe die Ursache sein? Anhand der dargestellten Befunde scheint zwar mittels BOLD-MR eine Unterscheidung zwischen akuter Tubulusnekrose oder Rejektion möglich, aber der Befund einer derartigen Diagnostik bleibt jedoch ohne anderweitigen Hinweis auf die Genese des intrarenalen Geschehens weiter unklar.

Hofmann L et al. (2006) untersuchten die akuten Veränderungen der renalen Oxygenierung durch die nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanz Indomethazin, das jodierte Radio-Kontrastmittel Jopromid sowie die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus an 30 gesunden Probanden.

Die in Medulla und Kortex ermittelten R2*-Werte wurden durch Indomethacin und Tacrolimus nicht verändert, während die Werte durch Cyclosporin A zwei Stunden nach Einnahme an beiden Orten vermindert waren. Jopromid hatte innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion einen Anstieg des medullären R2* und damit eine verminderte medulläre Oxygenierung zur Folge, während es im Kortex nicht zu Veränderungen kam.

Entzündungsspezifische MR

Die Infiltration des Glomerulum oder des Interstitiums mit Entzündungszellen ist ein sehr häufiges Ereignis sowohl in Eigennieren als auch in Transplantaten, Makrophagen werden in gesunden Nieren jedoch nicht gefunden. Häufig gehen spezifische Nierenerkrankungen mit Migration von Monozyten des Blutes in renales Gewebe einher: z.B. bei akuten proliferativen Typen der experimentellen und auch der humanen Glomerulonephritiden, bei der Transplantatabstoßung, aber auch bei unspezifischen Nierenerkrankungen wie Hydronephrose. Sie tragen durch Sekretion von Zytokinen und Proteasen, welche Veränderungen der extrazellulären Matrix und eine fortschreitende Fibrose anstoßen oder die Rückbildung von Entzündungsprozessen steuern, zu glomerulärem und tubulo-interstitiellen Schaden bei. Bisher konnte das Ausmaß der renalen Infiltration durch Makrophagen klinisch nur durch eine Biopsie geklärt werden (Hauger O et al., 2007). Zur Darstellung von mononukleären phagozytierenden Zellen in vivo können bei der Magnetresonanztomographie Eisenoxidpartikel eingesetzt werden. Supra-paramagnetische Eisenoxidpartikel (SPEO) werden durch Kupferfische Zellen der Leber phagozytiert. Ultrakleine SPEO (USPEO) sind Nanopartikel, welche im Blutfluss eine längere Halbwertszeit haben und von extrahepatischen Zellen mit Phagozytoseaktivität, z.B. zirkulierenden Monozyten, und in den meisten Geweben residenten Makrophagen einige Stunden nach intravenöser Injektion aufgenommen werden (siehe Abb. 3). Bei Menschen wurden diese Nanopartikel mit MR bisher zur Lymphographie oder zur Darstellung von entzündlichen Hirnerkrankungen eingesetzt (Hauger O et al., 2007).

Eine In-vivo-Darstellung intrarenaler Makrophagen oder aktivierter Mesangiumzellen war mittels USPEO in Rattennieren möglich. Die Intensität der Veränderung des intrarenalen Signals war abhängig vom Eisengehalt, vom Grad der Infiltration mit Makrophagen und vom Grad der renalen Funktionsschwäche. Die Lokalisation der maximalen Veränderung des Signals scheint von der Art der Nierenschädigung abhängig zu sein: bei experimenteller Glomerulonephritis durch Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran ausschließlich

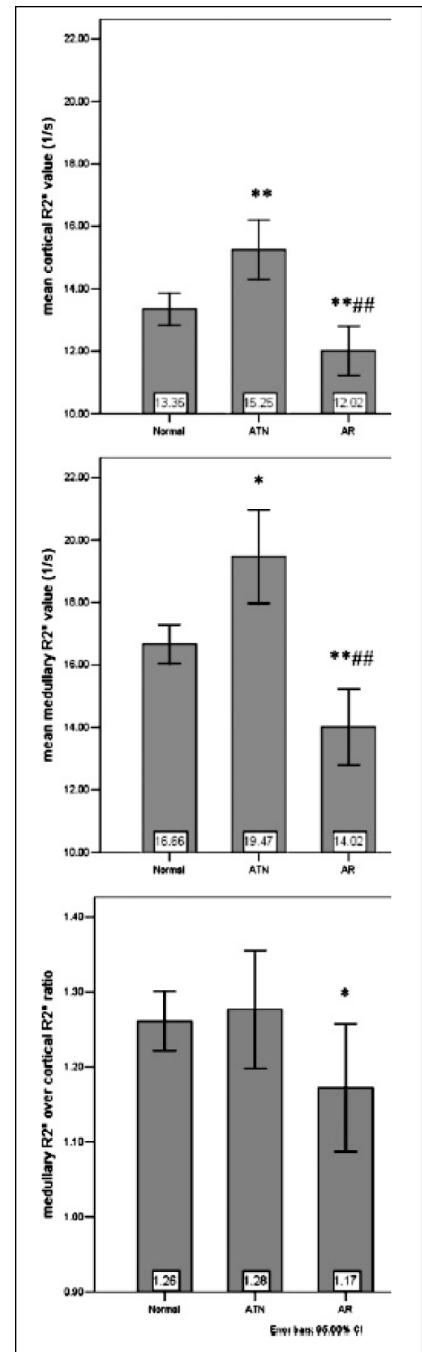


Abb. 2: A: kortikale und B: medulläre R2*-Werte sowie C: Ratio der medullären und kortikalen R2*-Werte bei normal funktionierenden Transplantaten, akuter Tubulusnekrose und akuter Rejektion.

* $p < 0,05$ im Vergleich zur normalen Gruppe

** $p < 0,001$ im Vergleich zur normalen Gruppe.

$p < 0,05$ im Vergleich zur ATN-Gruppe

$p < 0,001$ im Vergleich zur ATN-Gruppe

(nach Han F., 2008)

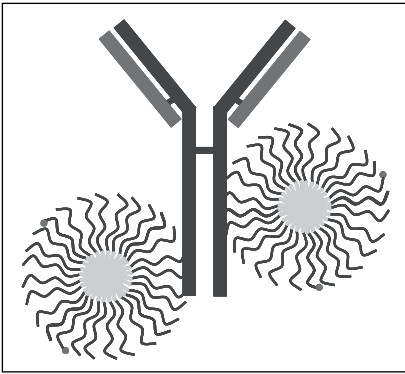


Abb. 3: Darstellung eines mittels Antikörper gesteuerten supraparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikels. Das Eisenoxid ist eingehüllt in einen Bürstenartigen Mantel aus mPEG-Phospholipiden [nach Hultman K., 2008].

kortikal, bei Ischämie-Reperfusion ausschließlich medullär und diffus bei experimentellem Nephrotischen Syndrom, bei Obstruktion der ableitenden Harnwege und bei experimenteller akuter oder chronischer Rejektion eines Nierentransplantats (Hauger O et al., 2007).

Bei Patienten mit sich rapid progredient verschlechternder Nierenfunktion der Eigen- oder der Transplantatnieren wurde die Infiltration nativer und transplanterter Nieren mit Makrophagen nach intravenöser Applikation von USPEO untersucht (Hauger O et al., 2007). Vor, unmittelbar nach und 72 Stunden nach i.v.-Injektion von USPEO wurden MR-Untersuchungen durchgeführt. Die Veränderung der Signalintensität wurde visuell beurteilt und anhand einer region of interest (ROI) berechnet. Anhand dieser Befunde scheint die USPEO-verstärkte MR eine Differenzierung zwischen inflammatorischen und nicht-entzündlichen Nierenerkrankungen zu ermöglichen: Es kommt zu einem Signalverlust in Nieren mit Makrophageninfiltration. Die Verminderung der Signalintensität scheint mit der Anzahl der infiltrierenden Makrophagen zu korrelieren und die akute Tubulusnekrose scheint ein spezifisches Muster aufzuweisen. Es bleibt jedoch zunächst noch unklar, wann der ideale Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe vor der Untersuchung ist.

MHC II-Expression

Mit Phospholipiden beschichtete und z.B. mit Antikörpern konjugierte mag-

netische Fe_2O_3 -Nanopartikel, welche verlängerte Plasma-Halbwertszeiten aufweisen, ermöglichen die zielgerichtete Darstellung interessierender Moleküle. Mit Hilfe von Antikörpern gegen MHC II stellten Hultman K et al. (2008) die renale Medulla bei der Ratte dar, in der MHC der Klasse II spezifisch exprimiert wird.

Computer-Tomographie

Mittels der Phasen-Kontrast-Mikrotomographie können Mikrostrukturen in Weichgeweben ohne Anwendung von Kontrastmitteln dargestellt werden. Wu J et al. (2009) beschreiben die nicht von Zerstörung des Untersuchungsmaterials begleitete Bildgebung von Formalin-fixiertem Nierengewebe von Hamstern, die spontan eine mesangiale Verbreiterung mit fokal-segmentaler Glomerulosklerose entwickeln. Die Bilder der Glomerula, Tubuli und Mikrogefäße sind denen, welche bei 40- bis 100-facher Vergrößerung durch ein optisches Mikroskop zu sehen sind, ähnlich. Die keilförmigen pathologischen Läsionen zeigen in den beschriebenen Fällen geringe tubuläre Atrophie, deutlich erweiterte Tubuluslumina, im radiologischen Bild verdichtete Glomerula und eine Erweiterung des Bowmanschen Raums. Momentan wird eine Kontrastauflösung angestrebt, welche die Darstellung des Wachstums von Mikrogefäßen, der Integrität des Endothels und der Akkumulation von Metallen wie Eisen (bei Blutung) sowie Calcium (bei Gewebsschaden) ermöglicht.

Mittels klinisch eingesetzter Computer-Tomographen werden beim Menschen räumliche Auflösungen von etwa einem Kubikmillimeter erreicht. Bei Tiernodellen von Erkrankungen können Organe nahezu auf dem Zellniveau dargestellt werden (Ritman E, 2007).

Ritman E hatte 2002 von einer Auflösung von 5 μm mittels Mikro-CT berichtet. Diese Bilder können funktionelle Einheiten von etwa 0,001 mm^3 wie terminale Bronchiolen und die dazugehörigen Alveolen sowie Glomerula mit den zugehörigen Arteriolen und Tubuli darstellen.

Sollten in diesen Dimensionen tatsächlich in Zukunft auch funktionelle Untersuchungen möglich werden, können diese früher praktizierte, mühsame physiologische Methoden, die heute nur noch wenige beherrschen, ersetzen.

Positronen-Emissionstomographie

Die bei akuter Abstoßung einer transplantierten Niere auftretende Infiltration mit aktivierten Leukozyten ist integraler Bestandteil des Konzeptes der Banff-Klassifikation, nach der die Rejektion eines Nierentransplantates üblicherweise bewertet wird. Aktivierte Leukozyten akkumulieren 18F-Fluor-Desoxy-Glucose (FDG). Dies kann mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) dargestellt werden (siehe Abb. 4).

Wir fanden anhand der histologischen Quantifizierung der Leukozyteninfiltrate eine Korrelation zwischen der FDG-Aufnahme in die Nierentransplantate mit der Abstoßungsreaktion (Reuter S et al., 2009). In Nieren mit akuter, durch Cyclosporin A verursachter Nephrotoxizität oder Nieren mit akuter Tubulusnekrose konnte weder eine relevante Zunahme der FDG-Aufnahme, noch eine vermehrte Infiltration mit Leukozyten dargestellt werden. Die Unterschiede zwischen Transplantaten mit und solchen ohne Rejektion bestanden nicht einfach in unterschiedlicher mittlerer FDG-Aktivität: Bei den Kontrollnieren und Transplantaten ohne Rejektion liegt ein bestimmtes Verhältnis der FDG-Aufnahme in der Medulla zu der Aufnahme in den Kortex vor. Dieses Verhältnis war in Transplantaten mit Abstoßungsreaktion signifikant vermindert. Eine Ursache für diese Unterschiede könnte die Akzentuierung der durch die Rejektion bedingten Infiltrate in den Kortex sein. Diese Tatsache könnte bei der Diagnose der akuten Rejektion mittels PET bei Menschen hilfreich sein, da die Ratio von Infiltration in der Medulla zu der Infiltration in den Kortex einfach berechnet werden könnte, indem im Transplantat zwei Volumina von Interesse definiert und bezüglich der FDG-Anreicherung ausgemessen würden: eines in der Medulla distal des Nierenbeckens und ein weiteres an der äußeren Begrenzung der Niere.

Zwar ist die FDG-Aufnahme spezifisch und eindeutig zur Detektion erhöhter metabolischer Aktivität, jedoch ist die metabolische Aktivität und daher auch die FDG-Aufnahme nicht krankheitsspezifisch. Sollten klinische Symptome auf eine Tumorerkrankung oder auf eine Infektion deuten, könnten wenige gezielte Untersuchungen den Weg weisen.

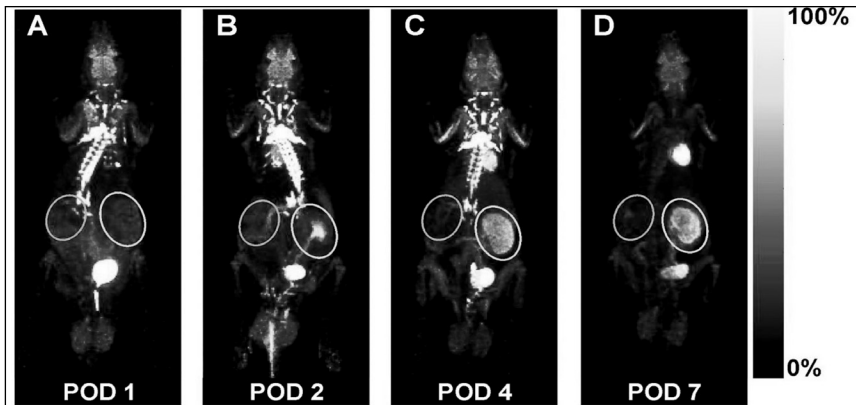


Abb. 4: Repräsentative PET-Bilder dynamischer Ganzkörper - Aquisitionen einer allogenen transplantierten Ratte an Tag 1, 2, 4 und 7 nach Transplantation. Während das Parenchym des Transplantats (größerer Kreis) FDG akkumuliert, zeigt die native Niere (kleinerer Kreis) keine Akkumulation [nach Reuter S., 2009].

Im Falle einer mangelnden Funktion des Transplantates könnte die Unterscheidung zwischen akuter Rejektion und chronischem Transplantatversagen zu Unsicherheiten führen. Das chronische Transplantatversagen, welches die häufigste Ursache für den Verlust des Transplantates darstellt, geht mit einem gewissen Grad an Infiltration des Transplantates einher. Zeitpunkt des Auftretens der Symptome und Kinetik des Prozesses helfen jedoch weiter: Im Gegensatz zur akuten Rejektion ist die Kinetik des chronischen Transplantatversagens in Bezug auf die Banff-Kriterien langsam und weniger ausgeprägt. Außerdem ist die histologisch sichtbar gemachte Infiltration typischerweise eher herdförmig als diffus (Racusen L et al., 1999.).

Die Untersuchung des Transplantats mittels FDG-PET könnte vor allem bei Kontraindikationen gegen eine Transplantatnierenbiopsie bei der Unterscheidung einer akuten Rejektion von der akuten Tubulusnekrose oder der akuten Calcineurin-Inhibitor-Toxizität sowie bei der Kontrolle der Therapieeffekte hilfreich sein: z.B. könnte die Wirkung einer intensivierten Immunsuppression dargestellt werden.

Die Dosis der mit dem FDG-PET applizierten Strahlung entspricht etwa derjenigen anderer klinisch eingesetzter Techniken. Die zur Diagnostik der Rejektion mittels FDG-PET applizierte Strahlung wäre beim Menschen geringer als die bei einer Computer-Tomographie des Abdomens applizierte. Ein Vorteil der PET-Untersuchung ist, dass die radioaktiv markierte Glukose, anders als die bei der Computer-Tomographie oder Magnet-Resonanz-Tomogra-

phie eingesetzten Kontrastmittel, weder schädlich für die Niere ist, noch das Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose birgt.

Wir arbeiten momentan daran, die bei der Ratte gewonnenen Erfahrungen in die entsprechende Technik zur Untersuchung der Rejektion beim Menschen zu übertragen.

Radio-Pharmazeuten sind in der Lage, mittels PET darstellbare Moleküle herzustellen, mit denen intrazelluläre Prozesse sichtbar gemacht werden können. Daraus ergeben sich die nächsten Entwicklungsschritte.

Ein in diesem Beitrag angedeutetes Spektrum neuer, für die Transplantationsmedizin relevanter Verfahren macht funktionelle Zusammenhänge in vivo darstellbar, welche bisher allenfalls histologisch sichtbar gemacht werden konnten. Durch die in Entwicklung begriffene funktionelle Bildgebung eröffnen sich der mit der Transplantation befassten Medizin neue diagnostische Felder, welche auf Verbesserungen von Forschung und Therapie hoffen lassen.

Literatur

1. Andonian S, Coulthard T, Smith AD, Singhal PS, Lee BR (2009) Real-time quantitation of renal ischemia using targeted microbubbles: in-vivo measurement of P-selectin expression. *J Endourol* 23: 373-378
2. Behm C, Lindner J (2006) Cellular and molecular imaging with targeted contrast ultrasound. *UltrasoundQ* 22: 67-72
3. Dayton P, Chomas J, Lum A et al. (2001) Optical and acoustical dynamics of microbubble contrast agents inside neutrophils: *J Biophys* 80: 1547-1556
4. Djamali A, Sadowski E, Samaniego-Picota M, Fain S, Muehrer R, Alford S, Grist T, Becker B (2006) Noninvasive assessment of early kidney al-

lograft dysfunction by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *Transplantation* 82: 621-628

5. Djamali A, Sadowski EA, Muehrer RJ, Reese S, Smavatkul C, Vidyasagar A, Fain S, Lipscomb R, Hullett D, Samaniego-Picota M, Grist TM, Becker B (2007) BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F513-F522
6. Han F, Xiao W, Xu Y, Wu J, Wang Q, Wang H, Zhang M, Chen J (2008) The significance of BOLD MRI in differentiation between renal transplant rejection and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2666-2672
7. Hauger O, Grenier N, Deminère C, Lasseur C, Delmas Y, Merville P, Combe C (2007) USPIO-enhanced MR imaging of macrophage infiltration in native and transplanted kidneys: initial results in humans. *Eur Radiol* 17: 2898-2907
8. Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A et al. (2006) BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney Int* 70: 144-150
9. Hultman K, Raffo A, Grzenda A, Harris P, Brown T, O'Brien S (2008) Magnetic resonance imaging of major histocompatibility class II expression in the renal medulla using immunotargeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *ACS Nano* 2: 477-484
10. Klein I, Abrahams A, van Ede T et al. (2002) Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 73: 732-736
11. Kone B (1996) A 'BOLD' new approach to renal oxygen economy. *Circulation* 94: 3067-3068
12. Lanza GM, Abendschein DR, Hall CS et al. (2000) In vivo molecular imaging of stretch-induced tissue factor in carotid arteries with ligand-targeted nanoparticles. *J Am Soc Echocardiogr* 13: 608-614
13. Lindner J, Wei K (2002) Contrast echocardiography. *Curr Probl Cardiol* 27: 449-520
14. Persson PB, Hansell P, Liss P (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 68: 14-22
15. Racusen L, Solez K, Colvin R, Bonsib S, Castro M et al. (1999) The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713-723
16. Reuter S, Schnöckel U, Schröter R, Schober O, Pavenstädt H, Schäfers M, Gabriëls G, Schlatter E (2009) Non-invasive imaging of acute renal allograft rejection in rats using small animal F-FDG-PET. *PLoS One* 4: e5296
17. Ritman E (2002) Molecular imaging in small animals - roles for micro-CT. *J Cell Biochem Suppl* 39: 116-124
18. Ritman E (2007) Small-animal CT - Its Difference from, and Impact on, Clinical CT. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 580: 968-970
19. Weller G, Lu E, Csikari M, Klibanov A, Fischer D, Wagner W, Villanueva F (2003) Ultrasound imaging of acute cardiac transplant rejection with microbubbles targeted to intercellular adhesion molecule-1. *Circulation* 108: 218-224
20. Wu J, Takeda T, Lwin T, Momose A, Sunaguchi N, Fukami T, Yuasa T, Akatsuka T (2009) Imaging renal structures by X-ray phase-contrast microtomography. *Kidney Int* 75: 945-951

Prof. Dr. Gert Gabriëls
Medizinische Klinik und Poliklinik D
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
gabri@uni-muenster.de