

Eisenberger-Stipendiat 2023, Fördernummer: HaC1/FE-23

„Echtzeit-Gewebecharakterisierung und Perfusionsmessung mittels hyperspektraler Bildgebung zur Prävention von Ureterointestinalen Stenosen nach Radikaler Zystektomie - Eine in vivo Studie am porzinen Modell und am Menschen (ECHO-Trial)“

Caelan Max Ruairí Haney

Weitere Beteiligte:

- **Prof. Dr.-Ing. habil. Lena Maier-Hein**
Abteilungsleiterin „Intelligente Medizinische Systeme“, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Geschäftsführende Direktorin NCT Heidelberg
- **Univ.-Prof. Dr. med. Jens-Uwe Stolzenburg;**
Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Leipzig
- **PD Dr. med Karl-Friedrich Kowalewski, M. Sc.**
Oberarzt, Klinik für Urologie und Urochirurgie, Universitätsmedizin Mannheim

Zusätzlich zu metabolischen Komplikationen ist die häufigste Langzeitkomplikation der RC die Implantationsstenose der ureteroinestinalen Anastomose (UIA) mit resultierender Hydronephrose und akutem bis chronischen Nierenversagen. In Kombination mit Harnwegsinfekten stellt dies einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand dar. Die UIS hat eine Inzidenz von etwa 8-12% und führt zu einer hohen Einschränkung der Lebensqualität durch die zumindest passagere Versorgung mittels perkutaner Nephrostomie (PCN) oder Harnleiterschiene (Ahmed et al. 2017; Anderson et al. 2013; Hosseini et al. 2018; Large et al. 2013; Nassar und Alsafa 2011; Packiam et al. 2017; Tal et al. 2007). Hinsichtlich möglicher Therapieansätze der ureterointestinalen Stenose (UIS) besteht kein eindeutiger Konsens und in der Literatur findet sich ein heterogenes Bild verschiedener Verfahren. Dies gilt sowohl für die initiale Therapie der Harnstauungsniere (PCN versus endoskopisch-retrograde/antegrade Schienung) als auch für das langfristige Management (Tal et al. 2004; Tal et al. 2007). Bei letzterem steht der endoskopische Therapieversuch einer chirurgischen Harnleiterneimplantation mit Resektion der UIS gegenüber. Bei älteren Patienten ist zudem ein konservatives Vorgehen zu diskutieren (PCN/MJ/DJ Dauerversorgung), welches jedoch zwangsläufig zu nachfolgenden, regelmäßigen Krankenhausbesuchen zum Wechsel des Materials führt. Bei der Wahl der Therapieoptionen müssen die Erfolgchancen, die Invasivität und die langfristige Lebensqualität der jeweiligen Verfahren gegeneinander abgewogen werden. Entsprechend müssen maximale Bemühungen für eine initiale Prävention einer UIS unternommen werden.

Unabhängig vom Therapieverfahren ist die Ursache der UIS nicht abschließend geklärt. Als Risikofaktoren für UIS wurden in retrospektiven Studien bisher mehrere technische Aspekte der Anastomose, verschiedene postoperative Komplikationen als auch Patientenfaktoren identifiziert. So zeigte sich bei Richards et al. die Strikturrate bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich erhöht. Weiterhin zeigten Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung öfter UIS (Richards et al. 2015). Auch postoperative Komplikationen allgemein, Harnwegsinfektionen, Urinleckagen und intraabdominelle Abszesse sind nach mehreren Studien mit UIS assoziiert (Ahmed et al. 2017; Large et al. 2013; Richards et al. 2015). Zusätzlich haben verschiedene Autoren zahlreiche technische Aspekte der Operation identifizieren können, die mit höheren Raten einer UIS assoziiert sind. Hierzu gehören die Länge des resezierten Ureters (Ahmed et al. 2017), die Art der Anastomosennaht (Large et al. 2013), die antirefluxive Technik (Zhang et al. 2023) oder der operative Zugangsweg (Goh et al. 2020) (Ahmed et al. 2017). Weiterhin haben mehrere Studien gezeigt, dass das Risiko der Striktur am linken Harnleiter gegenüber dem rechten Harnleiter deutlich erhöht ist (Hosseini et al. 2018; Richards et al. 2015; Shah et al. 2015). Ob die Ursache für die Differenz der UIS zwischen den Harnleitern auf der unterschiedlichen Blutversorgung oder auf Grund der ausführlicheren Präparation sowie der Transposition des Harnleiters durch das Meso auf die rechte Seite liegt, ist nicht ausreichend geklärt.

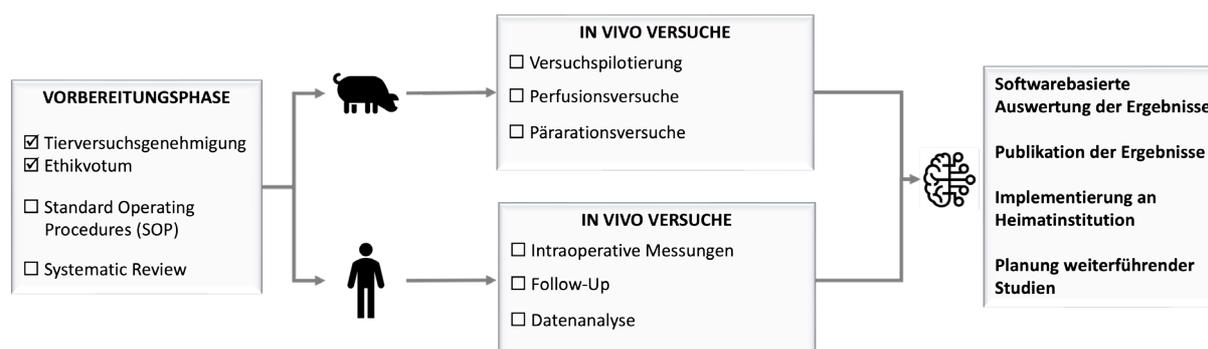
Die Hyperspektralbildgebung (*Hyperspectral Imaging*, HSI) ist ein in der Medizin relativ neues Bildgebungsverfahren, welches die konventionelle Bildverarbeitung mit der optischen Spektroskopie vereint (Lu und Fei 2014). Während die konventionelle Bildgebung auf der Erfassung von drei Lichtspektren basiert (rot, grün und blau (RGB)) (Shapey et al. 2019), wird bei der HSI das reflektierte elektromagnetische Spektrum im Wellenlängenbereich von 500 bis 1000 nm in einer Vielzahl schmaler, weniger Nanometer breiter Banden erfasst (Abbildung 2). Dabei reflektieren unterschiedliche Gewebe spezifische Spektren. Auf diese Weise lassen sich chemische und pathophysiologische Eigenschaften biologischer Gewebe auf Grundlage ihres Emissions-, Streu- und Reflexionsverhaltens charakterisieren (Gockel et al. 2020). Die HSI liefert so bspw. Informationen über die Gewebepерfusion und -oxygenierung, die Hämoglobinverteilung, sowie den Wassergehalt. Hierbei können sowohl oberflächliche (1 mm Tiefe) als auch tiefere Gewebeschichten (4-6 mm Eindringtiefe) beurteilt werden. Konkret wird bei der Aufnahme von HSI-Bilddaten jedem Pixel eines herkömmlichen zweidimensionalen digitalen Bildes eine dritte Dimension von Spektralinformationen zugewiesen, wodurch ein dreidimensionaler Datenwürfel entsteht. Die spektrale Information enthält dabei die wellenlängenspezifische Reflexionsintensität jedes Pixels bzw. des zugrunde liegenden Gewebes (Rehman und Qureshi 2020; Studier-Fischer et al. 2021) (Abbildung 2).

Projektziele

- Entwicklung und Implementierung eines auf hyperspektraler Bildgebung basierenden Messverfahren zur in vivo Perfusionsbeurteilung der Ureteren zur Risikostratifizierung der postoperativer UIS am Menschen.
- Durchführung eines systematischen Reviews und Meta-Analyse zum Einfluss von HSI und ICG während RC zur Vermeidung von UIS
- Echtzeitperfusionsmessung von Harnleiter (Mensch & Tiermodell)
- Einfluss von ICG augmentiertem HSI auf die Perfusionsbeurteilung der Harnleiter (Schwein)
- Anatomische Analyse der segmentalen Blutversorgung des Harnleiters (Schwein)
- Einfluss verschiedener Präparationstechniken (Skelettierung) auf die Harnleiterperfusion (Schwein)

Methoden

Das Projekt lässt sich in zwei Unterprojekte gliedern, die jedoch zeitgleich beginnen. Die Versuche am Schwein werden am DKFZ durchgeführt, die Datenerhebung am Menschen an der Klinik für Urologie und Urochirurgie in Mannheim, die Datenanalyse geschieht auch am DKFZ.



Das hier vorgestellte Projekt verfolgt das Ziel, eine innovative Methode der Echtzeitperfusionsbeurteilung im Tiermodell zu evaluieren und die Translation in die Urologie am Menschen zu realisieren. Hierbei soll eine einfache und breit anwendbare Methode etabliert werden, mit der das Risiko der Stenosierung der Harnleiter abgeschätzt werden kann. Mittels hochmoderner, bereits in Vorarbeiten validierten Messmethoden und einem interdisziplinärer Ansatz zwischen einer Abteilung mit extensiver Erfahrung in der Auswertung von hyperspektralen Daten, Bilddaten und Data Science sowie einer Abteilung mit extensiver Erfahrung der Blasenchirurgie soll dieses Ziel erreicht werden.

Ein Absenken der Rate der UIS würde ein deutlichen Lebensqualitätsverbesserung für Patienten nach RC bedeuten. Sollten die Ergebnisse der Studien zeigen, dass mit Hilfe der HSI UIS vorhergesagt werden können, so wird auf der Basis der Vorarbeiten ein DFG-Antrag für eine multizentrische Phase III RCT als Interventionsstudie aufgebaut werden.

Zudem lassen sich die hier gewonnenen Erkenntnisse nicht nur bei der RC anwenden, sondern könnten auch in der Transplantationschirurgie zur Beurteilung des Harnleiters eingesetzt werden. Auch eine Translation der Ergebnisse und Implementierung während der Harnleiterneuplantation und bei der Pyeloplastik in der Kinderurologie ist realistisch.