

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# Zeitharmonische Ultraschallelastografie zur Detektion von Glomerulonephritiden

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Großmann

aus Magdeburg

Datum der Promotion: 4. Juni 2021



## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung .....	1
Originalsprachliches Abstract .....	2
Vorwort .....	4
1 Einleitung.....	4
1.1 Glomerulonephritis .....	4
1.2 Grundlagen der Ultraschallelastografie .....	5
1.3 Zeitharmonische Ultraschallelastografie .....	6
1.4 Ultraschallelastografie bei chronischer Niereninsuffizienz .....	7
1.5 Motivation .....	8
2 Methodik.....	9
2.1 Auswahl des Messkollektives.....	9
2.2 Untersuchungsaufbau und -ablauf .....	10
2.3 Auswertung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie.....	10
2.4 Statistische Auswertung der Daten .....	11
3 Ergebnisse.....	12
3.1 Beschreibung des Messkollektivs .....	12
3.2 Durchführbarkeit der Untersuchungen .....	14
3.3 Analyse renaler Substrukturen .....	14
3.4 Analyse der Niereninsuffizienzstadien .....	17
3.5 Diagnostische Genauigkeit.....	18
4 Diskussion .....	19
4.1 Klinische Anwendung.....	19
4.2 Schwächen und Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	21

4.3 Fazit.....	21
5 Literaturverzeichnis .....	22
Eidesstattliche Versicherung .....	29
Anteilerklärung.....	31
Auszug aus der Journal Summary List.....	33
Originalpublikation .....	34
Curriculum Vitae .....	43
Publikationsliste.....	44
Wissenschaftliche Fachartikel .....	44
Paper Präsentationen.....	45
Danksagung .....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ARFI	Schallstrahlungskraft Impuls engl. „acoustic radiation force impulse“
AUC	Fläche unter der Kurve engl. „area under the curve“
BMI	Körpermasseindex engl. „body-mass-index“
CI	Konfidenzintervall engl. „confidence interval“
CKD	chronische Nierenkrankheit engl. „chronic kidney disease“
(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate engl. „expected glomerular filtration rate“
GN	Glomerulonephritiden
KI	Konfidenzintervall
LoS	Sichtverbindung engl. „line of sight“
RI	Widerstandsindex engl. „resistive-index“
ROC	Grenzwertoptimierungskurve engl. „receiver operating characteristic“
ROI	Bereich von Interesse engl. „region of interest“
SWS	Scherwellengeschwindigkeit engl. „shear wave speed“
THE	Zeitharmonische Elastografie engl. „time-harmonic elastography“
USE	Ultraschallelastografie

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1	Ultraschallbilder im Longitudinalschnitt (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	15
Abbildung 2	Box-Plot GN-Patienten vergleichend mit gesunden Studienteilnehmern (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	16
Abbildung 3	Box-Plot GN-Patienten mit CKD Stadien vergleichend mit gesunden Studienteilnehmern (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	17
Abbildung 4	ROC-Kurvenvergleich gesunder Studienteilnehmer und GN (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	18
Tabelle 1	Charakteristik der Studienpopulation (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	13
Tabelle 2	Ergebnisse der zeitharmonischen USE (modifiziert aus Grossmann et al. 2019 <sup>1</sup> ) .....	16

Die nachfolgende Zusammenfassung und das originalsprachliche Abstract entsprechen dem Abstract der Arbeit Grossmann et al. 2019<sup>1</sup>. Die Übersetzung erfolgte durch den Autor. (<https://doi.org/10.1148/radiol.2019182574>)

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Glomerulonephritiden (GN) gehen mit fibrotischen Umbauprozessen der Glomeruli und des Tubulointerstitiums einher. Mit der zeitharmonischen Ultraschallelastografie (USE) lassen sich viskoelastische Gewebeeigenschaften nicht-invasiv quantifizieren.

**Ziel:** Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der zeitharmonischen USE zur frühzeitigen Detektion von GN.

**Methoden:** Zwischen August 2016 und Mai 2017 wurden Patienten mit histologisch gesicherter GN prospektiv ultraschallelastografisch untersucht und anhand ihrer CKD-Stadien gruppiert. Alle Studienteilnehmer erhielten für beide Nieren zeitharmonische USE-Untersuchungen mit Elastogrammen der Gesamtniere, welche orts aufgelöst Scherwellengeschwindigkeiten (SWS) abbildeten. In der Auswertung wurden Nierenparenchym, Kortex und Medulla separat analysiert und mit konventionellen Parametern wie Parenchymsaumstärke und Nierenpolabstand verglichen. Die diagnostische Genauigkeit wurde mithilfe von Grenzwertoptimierungskurven (ROC) untersucht.

**Ergebnisse:** Es wurden insgesamt 53 GN-Patienten (mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung 49 Jahre  $\pm$  14 Jahre) und 30 gesunde Probanden (mittleres Alter 37 Jahre  $\pm$  11 Jahre) untersucht. Die alterskorrigierten SWS waren in der Patientengruppe in allen untersuchten renalen Substrukturen niedriger als bei den gesunden Freiwilligen. Die Mittelwerte der GN-Patienten bzw. der gesunden Probanden lagen für das Parenchym bei 1,55 m/s (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,51 m/s; 1,59 m/s) versus 1,69 m/s (95 %-KI: 1,64 m/s; 1,74 m/s;  $p < 0,001$ ), für den Kortex bei 1,80 m/s (95 %-KI: 1,75 m/s; 1,84 m/s) versus 2,08 m/s (95 %-KI: 2,02 m/s; 2,13 m/s;  $p < 0,001$ ) und für die Medulla bei 1,25 m/s (95 %-KI: 1,21 m/s; 1,29 m/s) versus 1,33 m/s (95 %-KI: 1,27 m/s; 1,38 m/s;  $p < 0,03$ ). Auch die alterskorrigierten mittleren kortikalen

SWS von GN-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (CKD 1) waren mit 1,88 m/s (95 %-KI: 1,81 m/s; 1,96 m/s) im Vergleich zu denen der gesunden Studienteilnehmer mit 2,08 m/s (95 %-KI: 2,02 m/s; 2,13 m/s;  $p < 0,001$ ) erniedrigt. Es wurde eine positive Korrelation der kortikalen Scherwellengeschwindigkeiten der Patienten mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ( $n = 39$ ;  $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) gezeigt. Die diagnostische Genauigkeit der zeitharmonischen USE (area under the receiver operating characteristic curve [AUC]: 0,89; 95 %-KI: 0,82; 0,97) übertraf die der Parenchymsaumstärke (AUC: 0,64; 95 %-KI: 0,51; 0,77;  $p < 0,001$ ) und des Polabstandes (AUC: 0,55; 95 %-KI: 0,40; 0,68;  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Mit der zeitharmonischen USE wurde bei GN-Patienten in einem Frühstadium mit erhaltener Nierenfunktion eine renale Erweichung gezeigt. Die renale Erweichung korrelierte mit einer zunehmenden Niereninsuffizienz. Die zeitharmonische USE zeigte eine bessere diagnostische Genauigkeit zur Identifikation von GN, als die morphologischen B-Bildparameter Parenchymsaumstärke und Polabstand.

## Originalsprachliches Abstract

**Background:** Glomerulonephritis (GN) refers to renal diseases characterized by glomerular and tubulointerstitial fibrosis. Multifrequency ultrasound time-harmonic elastography (THE) enables the noninvasive quantification of tissue-elasticity.

**Purpose:** To assess the diagnostic performance of ultrasound THE for the early detection of GN.

**Materials and Methods:** From August 2016 through May 2017, study participants with biopsy-proven GN were prospectively examined with THE. Participants were subdivided according to chronic kidney disease (CKD) stages. All participants underwent elastography of both kidneys to generate full-field-of-view maps of renal shear wave speed (SWS). SWS was determined separately for the whole renal parenchyma, cortex, and medulla and was correlated with quantitative B-mode findings such as renal length and parenchymal thickness. Diagnostic performance of renal elastography was assessed with receiver operating characteristic curve analysis.

**Results:** Fifty-three participants with GN (mean age  $\pm$  standard deviation, 49 years  $\pm$  14 years) and 30 healthy volunteers (mean age, 37 years  $\pm$  11 years) were evaluated. Age-adjusted renal SWS was lower in participants with GN than in healthy volunteers in the parenchyma, cortex, and medulla, with mean values of 1,55 m/s (95% confidence interval [CI]: 1,51 m/s, 1,59 m/s) and 1,69 m/s (95% CI: 1,64 m/s, 1,74 m/s;  $p < 0,001$ ) respectively in parenchyma, 1,80 m/s (95% CI: 1,75 m/s, 1,84 m/s) and 2,08 m/s (95% CI: 2,02 m/s, 2,13 m/s;  $p < 0,001$ ) respectively in cortex, and 1,25 m/s (95% CI: 1,21 m/s, 1,29 m/s) and 1,33 m/s (95% CI: 1,27 m/s, 1,38 m/s;  $p < 0,03$ ) respectively in medulla. Age-adjusted renal cortex SWS was lower in participants with GN and stage 1 CKD (preserved renal function) than in healthy volunteers (mean: 1,88 m/s [95% CI: 1,81 m/s, 1,96 m/s] vs 2,08 m/s [95% CI: 2,02 m/s, 2,13 m/s];  $p < 0,001$ ). In participants with CKD, renal cortex SWS values showed a positive association with estimated glomerular filtration rate ( $n = 39$ ;  $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ). Exploratory diagnostic performance of ultrasound THE (area under the receiver operating characteristic curve [AUC]: 0,89; 95% CI: 0,82; 0,97) outperformed that of B-mode parameters such as parenchymal thickness (AUC: 0,64; 95% CI: 0,51, 0,77;  $p < 0,001$ ) and renal length (AUC: 0,55; 95% CI: 0,40; 0,68;  $p < 0,001$ ) in identifying GN.

**Conclusion:** Ultrasound THE depicts abnormal renal stiffness in GN, particularly among patients with early disease and preserved renal function. Advanced CKD is associated with further cortical softening. Time-harmonic elastography outperforms B-mode-based size quantification.

# Vorwort

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die zusammenfassende Darstellung einer bereits in Grossmann et al. 2019<sup>1</sup> veröffentlichten Studie. Daher sind in dem vorliegenden Text und insbesondere in den Kapiteln der Methodik und Ergebnisse inhaltliche Überschneidungen unumgänglich.

## 1 Einleitung

### 1.1 Glomerulonephritis

Der Begriff Glomerulonephritis (GN) umfasst eine heterogene Gruppe von Nierenerkrankungen, bei denen intraglomerulär und tubulointerstitiell autoimmunologische Prozesse stattfinden. Bei chronischem Krankheitsverlauf lassen sich proliferative sowie fibrotische Umbauprozesse beobachten. Mit fortschreitender Erkrankung sinkt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), was ein chronisches Nierenversagen (CKD) sowie ein terminales Nierenversagen zur Folge haben kann. Eine GN kann als eigenständige Nierenerkrankung oder als Nierenmanifestation einer systemischen Erkrankung, wie beispielsweise einem systemischen Lupus Erythematodes, auftreten. Glomerulonephritiden stellen in den USA die dritthäufigste Ursache für terminales Nierenversagen dar<sup>2</sup>. In Deutschland machen GN etwa 20% der Fälle terminalen Nierenversagens aus<sup>3</sup>. Da die zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen zum Teil irreversibel sind, ist eine frühe Diagnosestellung und das rechtzeitige Einleiten geeigneter therapeutischer Maßnahmen von prognostischer Relevanz<sup>4</sup>. Mit einer frühen Remissionsinduktion kann gegenüber dem Ausbleiben einer solchen eine bessere Erhaltung der Nierenfunktion sowie ein höheres Gesamtüberleben erzielt werden<sup>5</sup>. Klinische Manifestationen der GN, wie Bluthochdruck, Gewichtszunahme oder Ödeme, sind eher unspezifisch und zu Beginn der Erkrankungen oft nur leicht ausgeprägt. Eine Verdachtsdiagnose stützt sich auf laborchemische Parameter, wobei Urinalysen und die Bestimmung von Serumkreatininwerten, beziehungsweise der GFR, im Vordergrund stehen<sup>4</sup>. Bei Befundkonstellationen wie steigenden Serumkreatininwerten, einer chronischen Proteinurie, einer Kombination aus Proteinurie und Hämaturie oder zellulären Urinzylindern, kann die Indikation zur Biopsie gestellt werden, um die Diagnose histopathologisch zu sichern<sup>6</sup>. Auf der Basis einer histopathologischen Diagnostik<sup>7</sup> wird

eine Therapieindikation gestellt<sup>6,8</sup>. Gegebenenfalls erfolgen im Krankheitsverlauf weitere Biopsien zur Überwachung der Wirksamkeit der Therapie<sup>9-11</sup>. Bildgebende Verfahren konnten in der klinischen Routine hingegen bisher noch keinen relevanten Stellenwert einnehmen<sup>12,13</sup>. Eine nicht-invasive Bildgebung in der Routine der GN-Diagnostik sowie in der Verlaufskontrolle würde für die Patienten daher einen großen Vorteil darstellen.

## 1.2 Grundlagen der Ultraschallelastografie

Die Elastografie ist eine Methode zur Messung von Verschiebeelastizität, bzw. Scherelastizität, welche mit dem Schermodul  $\mu$  beschrieben wird. Diese physikalische Materialeigenschaft, welche auch bei der Palpation erfasst wird, ist vor allem durch die Vernetzungsstruktur des Gewebes bestimmt und kann sich im Rahmen von Pathologien wie Fibrosen, Sklerosen, Nekrosen, Neoplasien, etc. verändern<sup>14</sup>. Das Schermodul  $\mu$  ist organspezifisch sowie sensitiv für strukturelle Veränderungen und variiert im Weichgewebe über zwei und im menschlichen Körper über acht Größenordnungen<sup>15,16</sup>. Ultraschallelastografie (USE)-Methoden bilden den Schermodul  $\mu$  nicht direkt ab, sondern erfassen Gewebsdeformationen, welche durch eine mechanische Stimulation induziert wurden. Diese Informationen werden dann prozessiert und in geeigneter Form abgebildet<sup>14,15</sup>. Grundlegend lassen sich dabei zwei methodische Kategorien unterscheiden, die quasistatische und die dynamische Elastografie. Bei der quasistatischen Elastografie (englisch: strain elastography) werden relative Gewebeverzerrungen, welche beispielsweise durch manuelle Kompression, endogene Pulsation oder einen Ultraschallimpuls erfolgen, in einer Verzerrungskarte dargestellt. Die am Messort einwirkende Kraft wird in diesem Fall durch viele Faktoren beeinflusst und ist daher nicht bekannt, sodass diese Methoden nur qualitative Elastogramme liefern<sup>15,17</sup>. Bei der dynamischen Elastografie wird die Scherwellengeschwindigkeit (SWS) als Messgröße erfasst. Scherwellen oder Transversalwellen beschreiben eine oszillierende Scherung des Materials, welche quer zur Ausbreitungsrichtung der Welle erfolgt<sup>14</sup>. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Scherwellen im Weichgewebe liegt im Bereich von 1 m/s bis 10 m/s<sup>16</sup>. Da die Geschwindigkeit von Ultraschallwellen im menschlichen Gewebe mit 1540 m/s circa tausendfach höher als die der Scherwellen ist, kann die Scherung des zu untersuchenden Gewebes, beziehungsweise die SWS, mithilfe von Ultraschallverfahren

abgetastet und bestimmt werden<sup>15</sup>. Die meisten verfügbaren USE-Technologien sind dynamisch und nutzen fokussierte Ultraschallimpulse (englisch: acoustic radiation force impulse - ARFI) für die Gewebestimulation<sup>15</sup>.

### **1.3 Zeitharmonische Ultraschallelastografie**

Die zeitharmonische USE (Synonym: time-harmonic elastography - THE) ist ein neues Ultraschallelastografieverfahren, welches in den letzten Jahren für erste Anwendungsbereiche, beispielsweise an Leber, Pankreas und Aorta, optimiert und validiert wurde<sup>18-20</sup>. Bei dieser Scherwellenelastografiemethode wird die Gewebstimulation extern durch einen in die Patientenliege integrierten Lautsprecher realisiert. Über einen Wellengenerator werden mithilfe des Lautsprechers kontinuierlich Kompressionswellen erzeugt, welche dann in das Gewebe der auf der Liege befindlichen Person propagieren. An Grenzflächen im Gewebe erfolgen dort Modenkonzersionen, das heißt Umwandlungen zwischen Kompressions- und Scherwellen. Die Scherwellenausbreitung verläuft hierbei größtenteils lateral zu den Ausbreitungsrichtungen der Kompressionswellen, wobei durch die unfokussierte multidirektionale Kompressionswellenausbreitung schlussendlich multidirektional propagierende Scherwellen resultieren. Das Stimulationssignal setzt sich aus 6 harmonischen Frequenzen (27 – 56 Hz) zusammen. Die Amplitudenverhältnisse der 6 Frequenzen sind im Wellengenerator so gewählt, dass die tatsächlich im Gewebe vorliegenden Scherwellenamplituden für alle Frequenzen in vergleichbaren Größenordnungen liegen. Mit einem klinischen Ultraschallscanner (SonixMDP, Ultrasonix, mit 2.5 MHz Convex-Schallkopf C5-2/60) werden in einem Schallfenster mit 13 cm Tiefe über 64 LoS (lines of sights) und einer Bildwiederholungsrate von 80 Hz die Gewebsauslenkungen für einen Zeitraum von einer Sekunde aufgezeichnet. Da die Anregungsfrequenzen bekannt sind, können sie mithilfe von kontrolliertem Aliasing, durch eine Abtastung mit 80 Hz, komplett erfasst werden. Das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem, nach welchem die Abtastungsfrequenz mindestens das Doppelte der Signalfrequenz betragen muss, wird dabei eingehalten. Die erfassten Rohdaten, welche zunächst als Radiofrequenzdaten vorliegen, werden für jede der 64 LoS nacheinander aufgenommen. Aus diesem Grund erfolgt zunächst ein Rechenschritt mit dem Ziel, den Zeitversatz innerhalb jedes Einzelbildes zu eliminieren. Im Anschluss werden dann Wellenbilder generiert. Dafür wird der axiale Gewebeversatz entlang einer LoS über

ortsaufgelöste Kreuzkorrelationen zwischen zeitlich benachbarten Einzelbildern berechnet. Dies geschieht für alle 80 Einzelbilder der einsekündigen Messung. Für den Gewebeversatz wird an dieser Stelle über das Zeitinkrement ( $1/80$  Hz) zwischen den Einzelbildern die Gewebegeschwindigkeit bestimmt. Diese Geschwindigkeitsbestimmung ist vergleichbar mit der Methode des Color-Modes. Da die 6 Frequenzen des multiharmonischen Signales bekannt sind, können sie nun durch eine zeitliche Fouriertransformation getrennt werden, um damit dann für jede Frequenz eine Karte für die ortsaufgelöste Gewebeauslenkung zu einem Zeitpunkt zu berechnen. Das heißt, für jedes Pixel liegen dann 6 Wellenbilder vor. Als nächster Schritt wird nun für jedes Wellenbild eine örtliche Fouriertransformation vorgenommen, um die Wellenzahl  $k$  und aus dessen Kehrwert  $k = \frac{2\pi}{\lambda}$  die Wellenlänge  $\lambda$  zu bestimmen. Durch die Anwendung einer räumlichen Bandpass-Filterung werden dabei nicht zu erwartende Wellenlängen eliminiert, sodass nur noch Wellenlängen der Scherwellen vorliegen. Aufgrund der diffusen Anregung bilden die sich multidirektional ausbreitenden Scherwellen Interferenzen. Um diesem Umstand zu begegnen, wird ein Richtungsfilter eingesetzt und die Scherwellenausbreitung in 8 Richtungen aufgeteilt. So erhält man annähernd ebene Scherwellen. Anschließend wird mit einem sogenannten Phasen-Gradientenverfahren<sup>20,21</sup> aus den Bildern der ebenen zeitharmonischen Scherwellen die zugehörige SWS, ortsaufgelöst für jede der 6 Frequenzen und 8 Richtungen, berechnet. Für jeden Ortspunkt kann daraufhin ein gewichteter Mittelwert bestimmt werden, wobei die Amplituden der ebenen zeitharmonischen Scherwellen als Gewichte genutzt werden, da Scherwellen mit großen Amplituden ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen. Schlussendlich liegt also aus einer einsekündigen Messung eine Karte der SWS (Elastogramm), welches sich aus allen Richtungen und Frequenzen zusammensetzt, vor.

#### **1.4 Ultraschallelastografie bei chronischer Niereninsuffizienz**

Durch die anatomische Lage der Nieren im Retroperitoneum bedürfen die Elastografiemethoden einer ausreichenden Eindringtiefe, um suffiziente Elastogramme zu erzeugen. In der Literatur wurden vor allem Nierenuntersuchungen mit Elastografiemethoden gefunden, welche die Gewebestimulation mithilfe von ARFI realisierten<sup>22-33</sup>. Bisher etablierte Verfahren dieser Technologien waren jedoch durch eine begrenzte Eindringtiefe von 7 cm limitiert<sup>34</sup> und konnten nur in einer vorher

definierten Region (englisch: region of interest - ROI) Messergebnisse generieren. ARFI-Studien an gesunden und chronisch geschädigten Nieren zeigten zudem teils widersprüchliche Ergebnisse. So fanden einige Autoren erniedrigte SWS in funktionseingeschränkten Nieren<sup>28,29</sup>, einschließlich positiver Korrelationen zwischen der GFR und der SWS<sup>23,24,30</sup>. Im Gegensatz dazu berichteten andere Autoren von einer Erhöhung der SWS in chronisch geschädigten Nieren<sup>25,27</sup> und einer inversen Korrelation zwischen der GFR und der SWS<sup>22</sup>, beziehungsweise zwischen der GFR und dem Youngschen Modul als Steifigkeitsparameter<sup>35,36</sup>. Andere Studien zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Nierenfunktionsparametern und elastografischen Messwerten<sup>31-33</sup>. Im Gegensatz zur auf ca. 7 cm Eindringtiefe und damit nur auf bestimmte ROI begrenzte ARFI-basierten USE-Methoden<sup>37</sup> generiert die zeitharmonische USE hochauflösende Elastogramme für das gesamte Sichtfeld des B-Modes mit einer Eindringtiefe von bis zu 13 cm. Zu Beginn dieser Promotion gab es noch keine Anwendung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie an nativen Nieren. Zur Implementierung des Verfahrens in diesem Anwendungsgebiet wurde im Vorfeld dieser Studie an einer Kohorte von 37 Personen mit gesunden Nieren eine Machbarkeitsstudie durchgeführt, wobei reproduzierbare Ergebnisse gezeigt werden konnten<sup>38</sup>.

## 1.5 Motivation

Eine Biopsie mit anschließender Histopathologie stellt aktuell den Goldstandard in der Diagnostik einer GN dar<sup>6</sup>. Ein wesentlicher Nachteil liegt in dem invasiven Charakter dieser Untersuchung und den damit verbundenen Blutungskomplikationen. Mit der zeitharmonischen USE steht ein Verfahren mit dem Potential zur nicht-invasiven Detektion struktureller Veränderungen, wie sie im Rahmen der Pathogenese einer GN zu erwarten sind, zur Verfügung. Ein Vorteil der zeitharmonischen Elastografie besteht in der Stabilität der Scherwellen über eine weite Strecke, sodass native Nieren und ihre anatomischen Substrukturen zuverlässig analysiert werden können. Somit wird diesem USE-Verfahren zur Messung von viskoelastischen Veränderungen an den retroperitoneal gelegenen Nieren eine vielversprechende Rolle zugeschrieben. Sowohl bei Nierentransplantaten, als auch bei nativen Nieren wurde die zeitharmonische USE zur Fibrosediagnostik bereits erforscht<sup>38,39</sup>. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig überprüft, ob die durch GN bedingten sklerotischen Nierenveränderungen mit

der zeitharmonischen Elastografie erfasst werden können und sich Zusammenhänge zu Funktionsparametern, wie der GFR oder Perfusionsparametern, z. B dem Widerstandsindex (englisch: Resistive-Index - RI), herstellen lassen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Auswahl des Messkollektives**

In einem Zeitraum von 10 Monaten, von August 2016 bis Mai 2017, wurden 30 gesunde Probanden und 55 Patienten mit histologisch gesicherter GN mit dem prototypischen Aufbau eines zeitharmonischen Elastografiegerätes untersucht. Alle untersuchten Personen wurden vor der Untersuchung über den Ablauf und Zweck aufgeklärt. Ein von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin bewilligter Ethikantrag (EA1/416/16) sowie die Probanden- bzw. Patienteneinwilligungen liegen in schriftlicher Form vor. Die Kontrollgruppe aus gesunden Versuchspersonen wurde mit dem Ziel einer ausgeglichenen Geschlechter- und Altersabdeckung zusammengestellt. Einschlusskriterium für die gesunden Studienteilnehmer war ein Alter von  $\geq 18$  Jahren. Als Ausschlusskriterien galten kardiovaskuläre Pathologien und Nierenerkrankungen in der Anamnese. Die Patienten wurden an der Charité aus der Klinik für Radiologie, aus der Klinik für Rheumatologie und aus der Klinik für Nephrologie rekrutiert. Einschlusskriterien für die Patientengruppe waren ein Alter von  $\geq 18$  Jahren und eine histologisch gesicherte chronische antikörpervermittelte GN im Sinne einer Lupus Nephritis, einer Immunglobulin-A-Nephropathie oder einer granulomatösen Polyangiitis. Die Ausschlusskriterien umfassten neoplastische Prozesse im Urogenitalsystem in der Krankengeschichte, polyzystische Nierenerkrankungen, Niereninfarkte, Hydro-nephrosen und Nierentransplantationen. Bei allen Patienten wurde retrospektiv der Verlauf der auf Grundlage der MDRD-Formel ermittelten eGFR erfasst. Anhand der eGFR Werte wurden die Patienten dann nach den CKD Stadien gruppiert. Die Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz sowie Größe und Gewicht wurden im Kontext der Messungen für alle untersuchten Personen bestimmt. Darüber hinaus erfolgte vor jeder Elastografieuntersuchung eine Bestimmung des Polabstandes, der Breite des Parenchymsaumes und des RI in den Interlobararterien am Nierenober- und -unterpol sowie in der Mitte jedes gemessenen Organes, zur Einschätzung der

Perfusion. Studienteilnehmer bei denen die kortikomedulläre Differenzierung im B-Bild nicht möglich war, wurden von den Analysen dieser Substrukturen ausgeschlossen.

## **2.2 Untersuchungsaufbau und -ablauf**

Für die USE-Untersuchungen wurde eine modifizierte Patientenliege mit einer Anregungseinheit, ein Ultraschallscanner sowie ein Desktop-PC zur Darstellung der Elastogramme in MATLAB verwendet (vgl. Kapitel 2.3). Der Aufbau orientierte sich an dem Untersuchungsaufbau der ersten Implementierung dieser Messmethode an nativen Nieren<sup>38</sup>. Als Untersuchungsposition wurde die Rückenlage gewählt. Die Positionierung erfolgte so, dass sich die Anregungseinheit etwa unter den Nieren befand. Bei Messteilnehmern mit einer lumbalen Hyperlordose wurde zur besseren Ankopplung ein Sandsack unter dem Rücken platziert. Während der kontinuierlichen multifrequenten Stimulation erfolgte in Apnoe eine sonografische Darstellung der Nieren im Flankenschnitt. Dabei wurden die Nieren im maximalen Längsschnitt so eingestellt, dass sich die Markpyramiden darstellten und vom umgebenden Kortex abgrenzen ließen (vgl. B-Mode in Abbildung 1). Bei suffizienter B-Bilddarstellung wurde die einsekündige Elastografiemessung durchgeführt. Für jede Niere wurden auf diese Weise mindestens 5 Elastogramme erzeugt. Um Einflüsse durch den Hydrationszustand auszuschließen, waren alle Studienteilnehmer mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung nüchtern.

## **2.3 Auswertung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie**

Im Anschluss an die Messungen erfolgte deren Auswertung mit Hilfe von MATLAB. Das Nierenparenchym, der Nierenkortex und die Markpyramiden wurden als renale Substrukturen in den aufgezeichneten Elastogrammen manuell durch das Einzeichnen von ROI abgegrenzt. Über den Flächen der ROI wurden die quantitativ erfassten SWS gemittelt und als Zahlenwert ausgegeben. Regionen, in welchen keine auswertbaren Elastogramme vorlagen, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Dort wo keine ausreichende Differenzierung der renalen Substrukturen im B-Bild möglich war, wurde nur das Nierenparenchym ausgewertet.

## 2.4 Statistische Auswertung der Daten

Die zu analysierenden Daten waren normalverteilt, mit einer unimodalen, symmetrischen Verteilungsform, die eine Schiefe von  $|\gamma| < 1$  aufwies. Für jeden Studienteilnehmer wurden die über den ROIs erfassten SWS Werte aus fünf Elastogrammen pro Niere gemittelt und daraus der Mittelwert aus den Messungen an der rechten und linken Niere berechnet. Im Rahmen der Datenauswertung wurden für Gruppendaten immer Mittelwerte, Standardabweichungen und das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Mithilfe gemischter linearer Modelle wurden SWS-Werte verschiedener renaler Substrukturen gesunder und erkrankter Studienteilnehmer sowie nach chronischer Niereninsuffizienz gruppiertes Patienten verglichen. Die SWS galt hierbei als abhängige Variable und die zu untersuchende anatomische Substruktur oder Studienteilnehmergruppe als unabhängige Variable. Darüber hinaus wurde eine Alterskorrektur vorgenommen und Interaktionen berücksichtigt. Für die Charakterisierung und den Vergleich von Gruppen stellten die modellbasierten Analysen altersadaptierte Grenzmaße für Mittelwerte, Mittelwertunterschiede und 95 %-KI bereit. Eine nicht-parametrische ROC-Kurvenanalyse fand Anwendung. Um das diagnostische Potential der Ultraschallelastografie zur Diagnose von GN abzuschätzen, wurde die Fläche unter der Kurve (area under the receiver operating characteristic curve - AUC) mit einem KI von 95 % berechnet. Zum Vergleich mit anderen diagnostisch nutzbaren Parametern wurde der DeLong-Test genutzt. Die Grenzwerte wurden auf Kosten der Spezifität und zugunsten einer höheren Sensitivität festgelegt. Mittels Pearson-Korrelation wurde die lineare Korrelation von SWS und eGFR berechnet. Um Unterschiede kortikaler SWS-Werte zwischen Patienten mit einer Lupus Nephritis, einer Immunglobulin-A-Nephropathie und einer granulomatösen Polyangiitis zu untersuchen, wurde nach Anpassung des eGFR-Einflusses ein lineares Regressionsmodell verwendet und die Effektstärke über das partielle  $\eta^2$  angegeben. Das Signifikanzniveau wurde mit 5 % ( $p < 0,05$ ) festgesetzt. Auf eine Korrektur der Alphafehler-Kumulierung wurde verzichtet, da es sich bei der Arbeit um eine Pilotstudie handelte. Die Daten von Studienteilnehmern, bei denen keine suffiziente elastografische Untersuchung möglich war, wurden in den statistischen Analysen nicht berücksichtigt. Für die statistischen Auswertungen wurde MATLAB 2017b mit der kommerziell erhältlichen „Statistic and Machine Learning Toolbox“ (MathWorks, Natick, Mass) und SPSS Statistics für Windows, Version 25 (IBM, Armonk, NY) verwendet.

Eine unzureichende B-Bild Echogenität, welche gelegentlich bei adipösen Messkandidaten vorzufinden ist, führte durch ein erniedrigtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis der zugrundeliegenden Radiofrequenzdaten zu zum Teil nicht verwertbaren Elastogrammen. Die zeitharmonische USE konnte vor diesem Hintergrund bei zwei von neun eingeschlossenen adipösen Studienteilnehmern mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (Spannweite, 30 - 41  $\text{kg/m}^2$ ) nicht erfolgreich durchgeführt werden. Bei 14 Versuchsteilnehmern war im B-Mode aufgrund atrophischer Veränderungen keine Differenzierung der renalen Medulla vom Kortex möglich. Somit konnten diese Teilnehmer bei der Analyse der anatomischen Substrukturen nicht berücksichtigt werden.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Beschreibung des Messkollektivs**

In die Studie wurden 53 von 55 Patienten mit histologisch gesicherter GN und 30 gesunde Probanden eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patientengruppe lag bei 49 Jahren, mit einer Standardabweichung von  $\pm 14$  Jahren und einer Altersspanne von 24 - 78 Jahren. Diese Gruppe wies ein Geschlechterverhältnis von 29 weiblichen zu 24 männlichen Studienteilnehmern auf. Unter den GN waren 25 Patienten mit einer Lupus Nephritis, 22 Patienten mit einer Immunglobulin-A-Nephropathie und 6 Patienten mit einer granulomatösen Polyangiitis vertreten. Das Patientenkollektiv wurde nach CKD-Stadien unterteilt und umfasste 13 Patienten im CKD-Stadium 1, 14 Patienten im Stadium 2, 13 Patienten der Stadien 3 und 4 sowie 13 Patienten im Stadium 5. In der Gruppe der gesunden Freiwilligen betrug das mittlere Alter 37 Jahre, mit einer Standardabweichung von  $\pm 11$  Jahren und einer Altersspanne von 26 - 64 Jahren. Hier waren 13 weibliche und 17 männliche Messteilnehmer vertreten. Weitere Informationen zum Untersuchungskollektiv sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

**Tabelle 1:** Charakteristik der Studienpopulation

Charakteristik	gesunde Freiwillige	Teilnehmer mit Glomerulonephritis				
		alle CKD Stadien	CKD 1	CKD 2	CKD 3/4	CKD 5
Teilnehmeranzahl	30	53	13	14	13	13
Anzahl ♂/♀	17/13	24/29				
Alter (a)	37 ± 11 (26 - 64)	49 ± 14 (24 - 78)	42 ± 14 (24 - 61)	50 ± 16 (30 - 77)	57 ± 15 (39 - 78)	48 ± 11 (24 - 67)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 3 (17 - 30)	25 ± 4 (18 - 41)	25 ± 5 (18 - 33)	27 ± 5 (18 - 41)	25 ± 3 (19 - 32)	23 ± 3 (19 - 28)
Blutdruck systolisch (mmHg)	120 ± 5 (116-123)	141 ± 18 (104-177)	140 ± 17 (119-177)	142 ± 17 (110-170)	136 ± 16 (104-156)	147 ± 19 (113-177)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	76 ± 5 (73 - 79)	89 ± 11 (64 - 112)	90 ± 10 (78 - 110)	87 ± 11 (64 - 105)	85 ± 9 (71 - 101)	93 ± 11 (74 - 112)
Resistive-Index	0,59 ± 0,04 (0,50-0,66)	0,64 ± 0,08 (0,52-0,89)	0,61 ± 0,07 (0,53-0,74)	0,63 ± 0,06 (0,52-0,70)	0,69 ± 0,10 (0,56-0,89)	
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	66 ± 9 (49 - 85)	70 ± 10 (45 - 89)	72 ± 7 (60 - 82)	69 ± 10 (49 - 89)	70 ± 12 (49 - 85)	68 ± 10 (45 - 83)
Nierenpolabstand (cm)	10,2 ± 0,9 (8,7-11,8)	9,5 ± 1,3 (6,8 - 12,1)	10,4 ± 0,8 (9,0 - 11,7)	10,1 ± 0,9 (8,8 - 12,1)	9,5 ± 1,0 (8,2 - 11,3)	7,8 ± 0,9 (6,8 - 9,6)
Parenchymdicke (cm)	1,7 ± 0,3 (1,2-2,2)	1,3 ± 0,5 (0,2 - 2,1)	1,6 ± 0,2 (1,1 - 2,1)	1,5 ± 0,2 (1,1 - 1,8)	1,3 ± 0,4 (0,6 - 1,8)	0,6 ± 0,2 (0,2 - 0,8)
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		55 ± 40 (3 - 137)	107 ± 13 (92 - 137)	72 ± 9 (62 - 88)	36 ± 15 (16 - 56)	5 ± 2 (3 - 9)
eGFR Veränderung (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )*		3 ± 8 (5)				
Protein-Kreatinin-Quotient (mg/g)**		1059 ± 1515 (68-5792)	555 ± 568 (68-1692)	1401 ± 1991 (70-5792)	1320 ± 1732 (135-5746)	
Zeitabstand Biopsie & Ultraschall (a)		9 ± 6,5 (0 - 27)***				
Dauer von Krankheit & Immunsuppression (a)		11 ± 8 (0 - 32)	9 ± 7 (1 - 23)	11 ± 7 (0 - 28)	13 ± 6 (4 - 24)	13 ± 10 (0 - 32)
Maximale ROI-Tiefe (cm)	8,7 ± 1,1 (6,8-11,6)	8,4 ± 1,1 (6,0-10,7)	8,2 ± 1,0 (6,4-9,5)	8,4 ± 1,3 (6,0-10,1)	8,6 ± 1,0 (6,9-10,3)	8,3 ± 1,2 (6,5-10,7)

Falls nicht anders angemerkt, sind Mittelwerte ± Standardabweichung und die Spannweite in Klammern angegeben. CKD = „chronic kidney disease“, CKD 1 = CKD Stadium 1, CKD 2 = CKD Stadium 2, CKD 3/4 = CKD Stadium 3 oder 4, CKD 5 = CKD Stadium 5, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ROI = „region of interest“.

\* Differenz zwischen eGFR zur Ultraschalluntersuchung und vorherigen eGFR-Werten (über ein Zeitintervall gemittelt). Der Wert in Klammern ist der Interquartilsabstand.

\*\* Bei einem Studienteilnehmer mit CKD 1, vier Teilnehmern mit CKD 2 und zwei Teilnehmern mit CKD 3 oder 4 wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung keine quantitativen Analysen von Protein im Urin vorgenommen.

\*\*\* Der kleinste Zeitabstand zwischen Biopsie und Ultraschalluntersuchung betrug 4 Monate. Diese Charakteristik bezieht sich auf die 53 der 55 Patienten, mit erfolgreicher zeitharmonischer USE-Untersuchung.

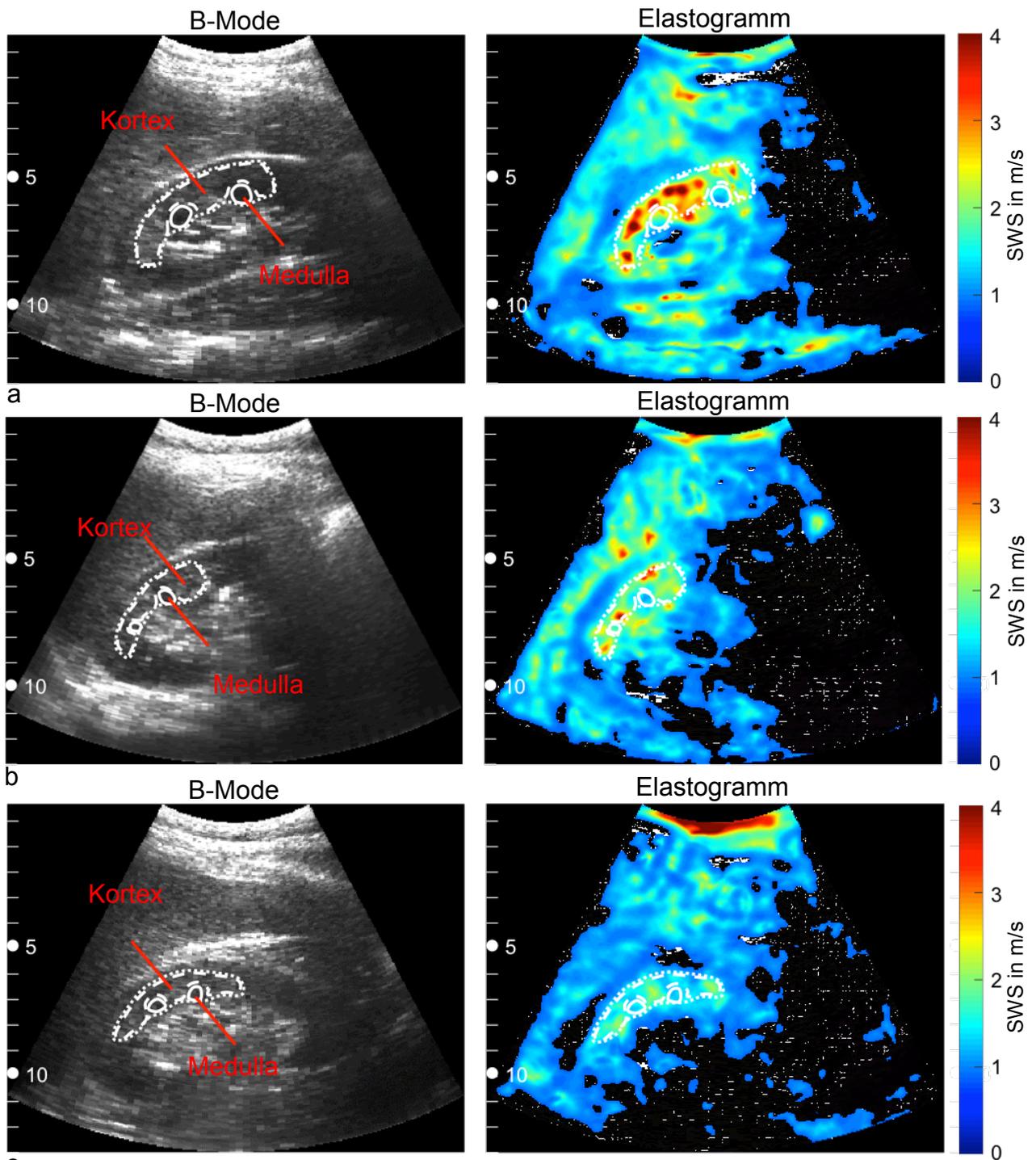
Modifiziert nach Grossmann et al.<sup>1</sup>

## 3.2 Durchführbarkeit der Untersuchungen

Die Erfolgsquote der elastografischen Quantifizierung des Nierenparenchyms lag in der Patientengruppe bei 94,6% (53/55). Von den gesunden Freiwilligen der Kontrollgruppe wurden alle Teilnehmer erfolgreich elastografiert, womit eine Erfolgsquote von 100% (30/30) erzielt wurde. Bei den zwei Messversagern unter den Patienten wurde mit dem genutzten Ultraschallscanner eine im B-Mode eingeschränkte Echogenität vorgefunden. Diese beiden Studienteilnehmer wiesen jeweils einen hohen BMI von  $35 \text{ kg/m}^2$  auf. Andere adipöse Patienten dagegen wurden erfolgreich elastografisch untersucht. In sieben von neun Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Spannweite: 30 -  $41 \text{ kg/m}^2$ ) wurden Elastografiemessungen durchgeführt. Bei 14 Studienteilnehmern mit fortgeschrittener CKD war, aufgrund unzureichender kortikomedullärer Differenzierung im B-Mode, keine Analyse der renalen Substrukturen realisierbar.

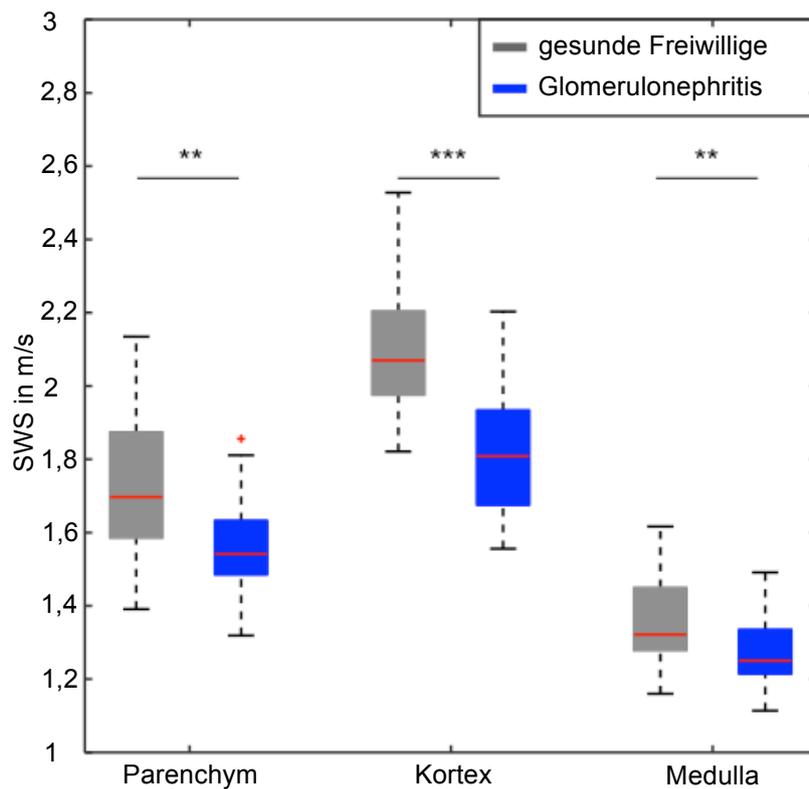
## 3.3 Analyse renaler Substrukturen

Beispiele von B-Mode Bildern und korrespondierenden Elastogrammen mit eingezeichneten ROIs für die ausgewerteten anatomischen Substrukturen gesunder Nieren sowie von GN betroffener Nieren der CKD Stadien 1 und 3 sind in Abbildung 1 dargestellt. Alle Patienten zeigten durchgehend geringere SWS-Werte für das Nierenparenchym (Mittelwert:  $1,53 \text{ m/s} \pm 0,14 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,007$ ), den Kortex (Mittelwert:  $1,81 \text{ m/s} \pm 0,16 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,001$ ) und die Medulla (Mittelwert:  $1,27 \text{ m/s} \pm 0,09 \text{ m/s}$ ;  $p < 0,003$ ) im Vergleich zu der Gruppe gesunder Freiwilliger (mittlere Differenz im Parenchym:  $-0,15 \text{ m/s}$  [95 %-KI:  $-0,22 \text{ m/s}$ ;  $-0,08 \text{ m/s}$ ],  $p < 0,001$ ; mittlere Differenz im Kortex:  $-0,28 \text{ m/s}$  [95 %-KI:  $-0,35 \text{ m/s}$ ;  $-0,21 \text{ m/s}$ ],  $p < 0,001$ ; mittlere Differenz in den Medulla:  $-0,08 \text{ m/s}$  [95 %-KI:  $-0,15 \text{ m/s}$ ;  $-0,01 \text{ m/s}$ ],  $p < 0,03$ ), (siehe Abbildung 2). Die mittleren Interquartilsabstände für Kortex, Medulla und Parenchym lagen für das Patientenkollektiv bei  $0,14 \text{ m/s} \pm 0,06 \text{ m/s}$ ,  $0,17 \text{ m/s} \pm 0,06 \text{ m/s}$  und  $0,12 \text{ m/s} \pm 0,05 \text{ m/s}$ . In der Kontrollgruppe betragen die Interquartilsabstände für Kortex, Medulla und Parenchym  $0,17 \text{ m/s} \pm 0,06 \text{ m/s}$ ,  $0,15 \text{ m/s} \pm 0,05 \text{ m/s}$  und  $0,13 \text{ m/s} \pm 0,04 \text{ m/s}$ . Die medullären SWS-Werte waren, bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, niedriger als die im Kortex. In der Patientengruppe lag die mittlere Differenz zwischen Medulla und Kortex bei  $0,55 \text{ m/s}$  [95 %-KI:  $0,52$ ;  $0,58$ ];  $p < 0,001$ ) und in der Kontrollgruppe bei  $0,75 \text{ m/s}$  [95 %-KI:  $0,72$ ;  $0,78$ ];  $p < 0,001$ ). Weitere Details sind in Tabelle 2 gegeben.



**Abbildung 1:** Ultraschallbilder im Longitudinalschnitt. Jeweils links ein B-Mode-Bild und rechts ein korrespondierendes Elastogramm mit farbcodierter SWS. Die Kortex sind mit gestrichelten Linien markiert, die Medulla mit durchgezogenen Linien. Die Parenchyme, aus Kortex und Medulla, sind mit gepunkteten Linien abgegrenzt. Die ROI wurden im dem Schallkopf zugewandten Anteilen des Parenchyms eingezeichnet. (a) B-Mode und Elastogramm eines 27-jährigen Freiwilligen mit einer gesunden Niere. (b) B-Mode und Elastogramm einer 24-jährigen Patientin mit einer Lupus Nephritis bedingten CKD 1. Visuell imponieren die renalen Strukturen im Elastogramm weicher, während im B-Mode keine Besonderheiten auffallen. (c) B-Mode und Elastogramm einer 44-jährigen Patientin mit einer Immunglobulin-A-Nephropathie bedingten CKD 3. Die renalen Strukturen erscheinen im Elastogramm dieses CKD Stadiums deutlich weicher.

Modifiziert nach Grossmann et al.<sup>1</sup>



**Abbildung 2:** Box-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie Minimum und Maximum der SWS in Nierenparenchymenten, Kortizes und Medulla von GN-Patienten vergleichend zu gesunden Studienteilnehmern. Die SWS sind bei den GN-Patienten in allen Subregionen signifikant niedriger.

+ = Ausreißer  
 \*\* = p < 0,01  
 \*\*\* = p < 0,001

Modifiziert nach Grossmann et al.<sup>1</sup>

**Tabelle 2:** Ergebnisse der zeitharmonischen USE

Variable		Gesunde Freiwillige	Teilnehmer mit Glomerulonephritis				
			alle CKD-Stadien	CKD 1	CKD 2	CKD 3/4	CKD 5
Teilnehmeranzahl		30	53	13	14	13	13
SWS (m/s)							
Parenchym	unbereinigter Mittelwert ± SD*	1,71 ± 0,17 (0,29)	1,53 ± 0,14 (0,18)	1,62 ± 0,12 (0,16)	1,55 ± 0,14 (0,17)	1,54 ± 0,08 (0,11)	1,41 ± 0,14 (0,17)
	alters-korrigierter Mittelwert <sup>‡</sup>	1,69 (1,64; 1,74)	1,55 (1,51; 1,59)	1,62 (1,54; 1,69)	1,57 (1,50; 1,64)	1,57 (1,50; 1,65)	1,42 (1,35; 1,49)
Kortex	unbereinigter Mittelwert ± SD*	2,10 ± 0,17 (0,23)	1,81 ± 0,16 (0,25)	1,89 ± 0,16 (0,27)	1,82 ± 0,17 (0,18)	1,71 ± 0,12 (0,21)	
	alters-korrigierter Mittelwert <sup>‡</sup>	2,08 (2,02; 2,13)	1,80 (1,75; 1,84)	1,88 (1,81; 1,96)	1,84 (1,77; 1,91)	1,76 (1,68; 1,84)	
Medulla	unbereinigter Mittelwert ± SD*	1,35 ± 0,11 (0,18)	1,27 ± 0,09 (0,13)	1,29 ± 0,09 (0,14)	1,24 ± 0,10 (0,19)	1,27 ± 0,07 (0,11)	
	alters-korrigierter Mittelwert <sup>‡</sup>	1,33 (1,27; 1,38)	1,25 (1,21; 1,29)	1,29 (1,21; 1,36)	1,25 (1,18; 1,32)	1,31 (1,23; 1,39)	

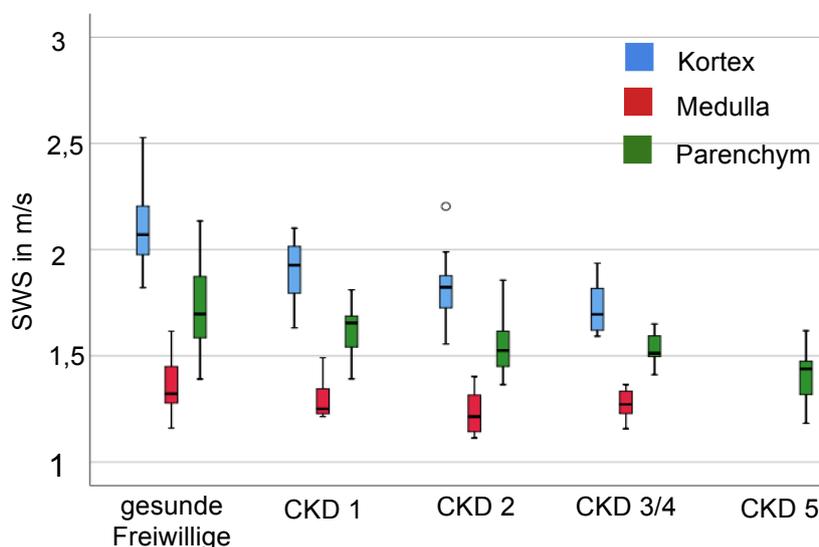
Beachte: Aufgrund unzureichender kortikomedullärer Differenzierbarkeit im B-Mode, war bei Patienten mit dem CKD Stadium 5 keine Analyse der renalen Substrukturen realisierbar. SD = Standardabweichung.

\* Die Werte in Klammern sind Interquartilsabstände. <sup>‡</sup> Die Werte in Klammern entsprechen dem 95 %-KI.

Modifiziert nach Grossmann et al. 2019<sup>1</sup>

### 3.4 Analyse der Niereninsuffizienzstadien

Nach den Niereninsuffizienzstadien CKD 1 – 5 wurde die Patientenkohorte in Untergruppen mit Gruppenstärken von 13 Teilnehmern für das CKD-Stadium 1, 14 Teilnehmern für das CKD-Stadium 2, neun Teilnehmern für das CKD-Stadium 3, vier Studienteilnehmern für das CKD-Stadium 4 und 13 Patienten für das CKD-Stadium 5 aufgeteilt. Um für die weiteren Analysen eine vergleichbare Gruppenstruktur zu schaffen, wurden die Teilnehmer der CKD-Stadien 3 und 4 in einer Subgruppe zusammengefasst. Bei den Teilnehmern mit einem CKD Stadium 5 war die kortikomedulläre Differenzierbarkeit im B-Mode zum Teil nicht möglich, weshalb für diese Patientengruppe ausschließlich das Nierenparenchym und nicht der Nierenkortex und die Medulla in den Analysen berücksichtigt wurden. SWS-Werte im Nierenkortex waren in der Patientengruppe jeglicher CKD-Stadien niedriger, als in der Kontrollgruppe von gesunden Freiwilligen. Zudem wurde mit ansteigenden CKD-Stadien ein Abfall der mittleren SWS-Werte über der Nierenrinde beobachtet. Die alterskorrigierten mittleren SWS in der Nierenrinde lagen bei 1,88 m/s [95 %-KI: 1,81 m/s; 1,96 m/s] in der Gruppe der CKD 1 Patienten bei 1,84 m/s [95 %-KI: 1,77 m/s; 1,91 m/s] in der CKD 2 Gruppe und bei 1,76 m/s [95 %-KI: 1,68 m/s; 1,84 m/s] in der Untergruppe mit CKD 3/4 Stadien. Im Nierenmark lagen die alterskorrigierten mittleren SWS-Werte für die Gruppen der CKD 1, CKD 2 und CKD 3/4 bei 1,29 m/s [95 %-KI: 1,21 m/s; 1,36 m/s], 1,25 m/s [95 %-KI: 1,18 m/s; 1,32 m/s] und 1,31 m/s [95 %-KI: 1,23 m/s; 1,39 m/s]. Die Auswertung des Nierenparenchyms erfolgte für alle CKD-Stadien und ergab für die Untergruppen CKD 1, CKD 2, CKD 3/4 und CKD 5 mittlere SWS von 1,62 m/s [95 %-KI: 1,54 m/s; 1,69 m/s], 1,57 m/s [95 %-KI: 1,50 m/s; 1,64 m/s] und 1,42 m/s [95 %-KI: 1,35 m/s; 1,49 m/s], (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 2).



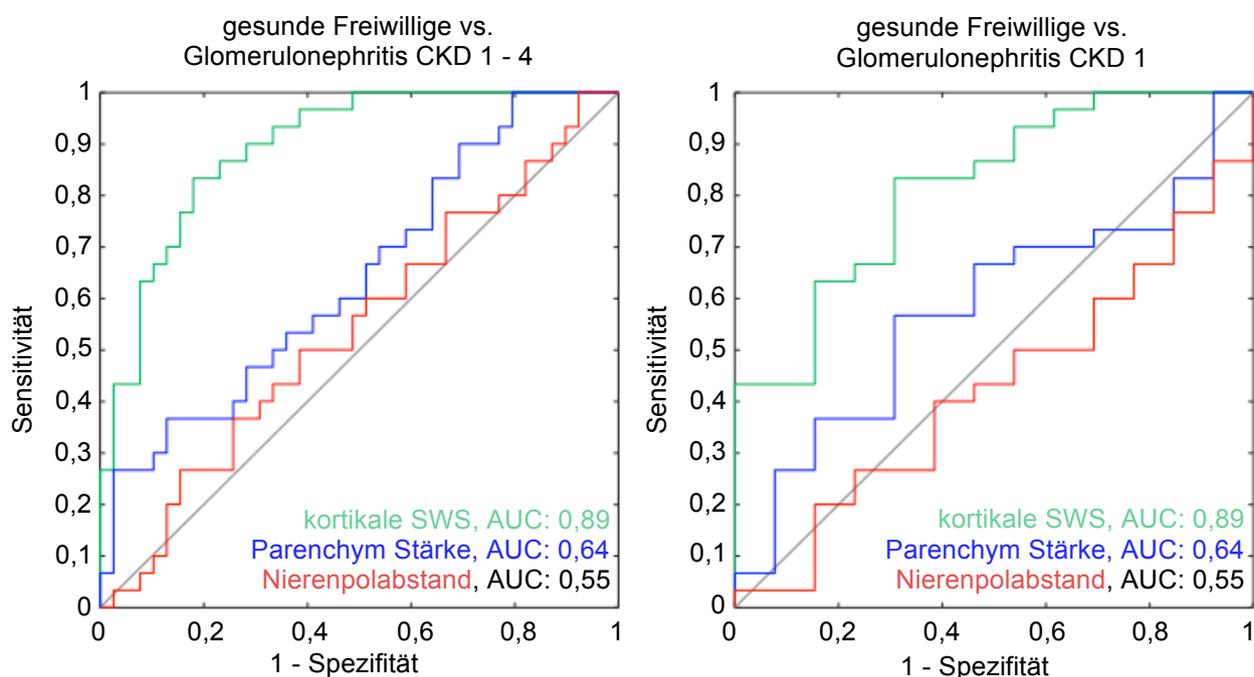
**Abbildung 3:** Box-Plot mit Median, oberem und unterem Quartil sowie Minimum und Maximum der SWS gesunder Freiwilliger (n = 30) und GN-Patienten mit CKD 1 (n = 13), CKD 2 (n = 14), CKD 3/4 (n = 13) und CKD 5 (n = 13). Kortikale und medulläre SWS konnten bei Patienten mit CKD 5, aufgrund schlechter kortikomedullärer Differenzierbarkeit nicht separat analysiert werden.

○ = Ausreißer

Modifiziert nach Grossmann et al.<sup>1</sup>

### 3.5 Diagnostische Genauigkeit

Die beste diagnostische Unterscheidbarkeit von gesunden Teilnehmern und Patienten mit einer GN (CKD 1 - 4) wurde mit der ultraschallelastografisch erhobenen kortikalen SWS bei einem Schwellenwert von 1,97 m/s (AUC: 0,89 [95 %-KI: 0,82; 0,97]) erzielt. Dagegen war die diagnostische Aussagekraft für die Differenzierbarkeit der beiden Gruppen durch im B-Mode gewonnene Messwerte für die Parenchymsaumstärke (AUC: 0,64 [95 %-KI: 0,51; 0,77]) und den Polabstand der Nieren (AUC: 0,55 [95 %-KI: 0,40; 0,68]) schlechter (vgl. Tabelle 3). Die Vergleiche der diagnostischen Genauigkeit der zeitharmonischen USE und dieser beiden B-Mode-Parameter zeigten signifikante Unterschiede und wiesen jeweils ein  $p < 0,001$  auf. Mit der USE der Nierenrinde wurde eine bessere Abgrenzbarkeit gesunder Teilnehmer von Patienten mit einer GN und erhaltener Nierenfunktion (CKD 1) erzielt (AUC: 0,82 [95 %-KI: 0,68; 0,95];  $p < 0,001$ ), als mit den Messwerten für die Parenchymsaumstärke (AUC: 0,58 [95 %-KI: 0,40; 0,76];  $p < 0,02$ ) und für den Polabstand der Nieren (AUC: 0,43 [95 %-KI: 0,39; 0,75];  $p < 0,04$ ), (vgl. Figur 4).



**Abbildung 4:** „Receiver Operating Characteristic“-Kurven für die Differenzierung von (links) gesunden Freiwilligen und GN-Patienten der CKD Stadien 1 - 4 bzw. (rechts) gesunden Freiwilligen und GN-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (CKD 1) anhand von kortikalen SWS und vergleichend mit Parenchymsaumstärke ( $p < 0,001$  und  $p < 0,02$ ) sowie Nierenpolabstand ( $p < 0,001$  und  $p < 0,04$ ). Die morphologischen Messparameter wurden im konventionellen B-Mode erhoben. AUC = area under the receiver operating characteristic curve

Modifiziert nach Grossmann et al.<sup>1</sup>

## 4 Diskussion

### 4.1 Klinische Anwendung

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die zeitharmonische USE das Potential birgt, viskoelastische Unterschiede zwischen gesunden und von GN betroffenen Nieren zu erfassen. Hierfür wurden die Analysen der kortikalen SWS herangezogen, da sich die pathophysiologischen Prozesse der GN vornehmlich in den im Kortex lokalisierten Glomeruli abspielen<sup>6</sup>. In Frühstadien mit erhaltener Filtrationsfunktion erscheinen die Nieren elastografisch weicher als gesunde Nieren. Bei höheren CKD-Stadien war dieses Erweichen stärker ausgeprägt. Durch ROC-Analysen wurde für die Abgrenzung der Gesamtheit der GN-Patienten (CKD 1 – 4) von gesunden Probanden eine gute diagnostische Genauigkeit für dieses Verfahren gezeigt (AUC: 0,89 [95 %-KI: 0,82; 0,97]). Für die Unterscheidbarkeit von CKD 1 und gesunden Nieren wies die zeitharmonische USE eine AUC von 0,82 [95 %-KI: 0,68; 0,95] auf, was ein bedeutsames Ergebnis darstellt. Andere morphologische Bildgebungsparameter weisen für diese klinisch relevante diagnostische Differenzierung in den ROC-Kurvenanalysen deutlich weniger genaue Ergebnisse auf. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die kortikalen SWS sowohl mit der durch die eGFR abgebildeten Nierenfunktion, als auch mit dem RI als Nierenperfusionsparameter korrelieren. Dies unterstützt somit die Hypothese, dass das Erweichen der Nierenrinde mit fortschreitendem Funktionsverlust durch Perfusionseffekte zu erklären ist. Da die Nieren mit 20-25 % des Herzzeitvolumens sehr gut durchblutet sind, kann davon ausgegangen werden, dass sich durch eine im Rahmen einer GN stattfindenden Veränderung der Flusswiderstände in Nierengefäßen ein erniedrigter Perfusionsdruck einstellt<sup>40</sup>. Daraus könnte ein elastografisch darstellbares Erweichen der Nieren resultieren. Der genaue Zusammenhang von Hypoperfusion und Nierengewebserweichung ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Eine Verminderung der Vorspannung von Gefäßwänden bei erniedrigten Perfusionsdrücken wäre eine mögliche Erklärung dieser Beobachtungen<sup>41</sup>. Es ist bekannt, dass im Rahmen chronischer Niereninsuffizienz eine Gefäßrarefizierung<sup>42,43</sup> mit konsekutiver Perfusionsabschwächung<sup>44</sup> auftritt. Nicht-invasiv wurde bei CKD-Patienten eine positive Korrelation zwischen der renalen Steifigkeit und der renalen Perfusion mittels magnetresonanztomografisch basiertem „Arterial Spin Labeling“ dargestellt<sup>45</sup>. Auch umgekehrt wurde an ex vivo und in vivo

Schweinenieren gezeigt, dass mit steigender Perfusion ein Anstieg der SWS einhergeht<sup>46,47</sup>. Neben Perfusionsänderungen werden auch fibrotische Prozesse durch die mit der Elastografie erfassten viskoelastischen Gewebeeigenschaften abgebildet. Die mit Nierenfunktionsverlust und GN einhergehenden fibrotischen Umbauprozesse des Interstitiums<sup>48</sup>, welche ein Erhärten der renalen Strukturen erwarten lassen könnte, spielten anscheinend eine untergeordnete Rolle. Die interstitielle Fibrose betrifft einen verhältnismäßig geringen Anteil des Nierengewebes und scheint durch die Perfusionseffekte, welche bekanntermaßen zu einer Geweberweichung führen können<sup>46</sup>, maskiert zu werden. Ähnlich der Ergebnisse der vorliegenden Studie beschrieb die Mehrzahl der veröffentlichten USE-Studien an Nierenpatienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine positive Korrelation von SWS und eGFR<sup>22-24,28-30,36</sup>. Allerdings muss erwähnt werden, dass auch gegenteilige Zusammenhänge in der Literatur zu finden sind<sup>35</sup>. Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass die zeitharmonische USE-Veränderungen an von GN betroffenen Nieren erfassen kann, bevor sich diese durch die eGFR abbilden lassen. Obwohl die eGFR in der klinischen Medizin als wichtiger Marker für die Nierenfunktion gilt, ist die Clearance von Kreatinin als isolierter Parameter zur Früherkennung von Nierenschädigungen ungeeignet. Aufgrund des kreatininblinden Bereiches wird eine Nierenschädigung erst bei einem Funktionsverlust von 50% durch die eGFR abgebildet<sup>49</sup>. Somit können GN-Patienten mit einer CKD 1 nicht mit der eGFR detektiert werden. Vor diesem Hintergrund kann der zeitharmonischen USE als nicht-invasivem Bildgebungsverfahren eine vielversprechende Rolle in der Diagnostik von Nierenerkrankungen zuteilwerden. Für ARFI-USE-Verfahren wurden im Gegensatz zur zeitharmonischen USE schlechtere Machbarkeitsquoten von 85 - 88%<sup>22,33</sup> und ein geringeres diagnostisches Potential für die Identifikation von Patienten mit Niereninsuffizienz der CKD-Grade 1-4 (AUC: 0,74 - 0,84) beschrieben<sup>22-25</sup>. Derzeit existieren jedoch noch keine vergleichenden Untersuchungen von zeitharmonischen- und ARFI-Elastografieverfahren. Prinzipiell sind jedoch technische Unterschiede zu konstatieren, die vor allem die Anregungsformen der Elastografiemethoden betreffen. Die Eindringtiefe der ARFI-Technologie ist auf etwa 7 cm begrenzt<sup>37</sup> und die Messgenauigkeit variiert mit zunehmender Tiefe<sup>25,32</sup>. Die zeitharmonische USE generiert Elastogramme der Gesamtniere mit einer Eindringtiefe von bis zu 13 cm<sup>20</sup> und die Messgenauigkeit ist dabei nicht tiefenabhängig. Somit ist die zeitharmonische Elastografie für Untersuchungen der Nieren sehr gut geeignet.

## **4.2 Schwächen und Limitationen der vorliegenden Arbeit**

Trotz vielversprechender Ergebnisse wies die vorliegende Studie auch Schwächen auf. Die untersuchten Patienten, die im Rahmen ihrer klinischen Behandlung eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose bekommen hatten, wurden zum Zeitpunkt der Elastografie nicht erneut histopathologisch untersucht. Unterschiede in medikamentösen Therapiekonzepten der verschiedenen Krankheitsbilder, welche zum Teil mit unerwünschten nephrotoxischen Nebenwirkungen einhergehen und somit auch einen Einfluss auf die Nierensteifigkeit haben können, wurden nicht berücksichtigt. Da die eingeschlossenen GN-Patienten mit präservierter Nierenfunktion keine Dauertherapie erhalten hatten, bezog sich diese Problematik nur auf die Patienten mit einer fortgeschrittenen CKD der Gruppen 2 – 5. Weiterhin wurden keine elastografischen Verlaufsuntersuchungen durchgeführt, um den Einfluss einer immunsuppressiven Therapie auf die Nierensteifigkeit zu messen. Technisch hängt die USE von der Echogenität im B-Bild ab, das heißt bei insuffizienter Echogenität wird auch das Signal-zu-Rauschverhältnis schlechter und die Verwertbarkeit der Elastogramme nimmt ab, was vor allem die kortikomedulläre Differenzierung erschwert. Es wird eine Richtungsabhängigkeit der Scherelastizität durch die vornehmlich parallele Ausrichtung der Tubuli und Sammelrohre im Nierenmark angenommen. Diese Anisotropieeffekte wurden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt. Die Scherwellen breiten sich bei der zeitharmonischen USE anregungsbedingt multidirektional aus und die SWS wird aus den in verschiedene Richtungen propagierenden Scherwellen ermittelt. Darüber hinaus sind der konventionelle Ultraschall und damit auch die darauf aufbauende USE für laterale Gewebsauslenkungen im B-Bild weniger sensitiv als für axiale Auslenkungen.

## **4.3 Fazit**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die zeitharmonische USE vielversprechende erste Ergebnisse für die Anwendung zur nicht-invasiven Diagnostik von GN in Frühstadien mit erhaltener Nierenfunktion gezeigt hat. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz erschienen die Nieren zunehmend weicher. Die zeitharmonische Ultraschallelastografie stellt somit eine aussichtsreiche Methode zur nicht-invasiven und quantitativen Diagnostik der Niere dar.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Grossmann M, Tzschätzsch H, Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Hoyer BF, Grittner U, Lerchbaumer M, Nguyen Trong M, Schultz M, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. *Radiology* 2019;292:676-84.
2. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1170-8.
3. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006|2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2006:35-7.
4. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:403-41.
5. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:46-53.
6. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797-808.
7. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.

8. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:46-61.
9. Gröne EF, Gröne HJ. Pathology of lupus nephritis. *Der Nephrologe* 2008;3:195-202.
10. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, Qu Z, Chen MH, Gao JJ, Li ZY, Zheng X, Ao J, Zhu SN, Wang SX, Zhao MH, Zou WZ, Liu G. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820-9.
11. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
12. Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics* 2004;24:1069-86.
13. Ostendorf B, Cohnen M, Scherer A. Diagnostic imaging for connective tissue diseases. *Z Rheumatol* 2006;65:553-62.
14. Sack I. Magnetic resonance elastography. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:247-51.
15. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correias JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-84.

16. Sarvazyan AP, Urban MW, Greenleaf JF. Acoustic waves in medical imaging and diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1133-46.
17. Zaffanello M, Piacentini G, Bruno C, Brugnara M, Fanos V. Renal elasticity quantification by acoustic radiation force impulse applied to the evaluation of kidney diseases: a review. *J Investig Med* 2015;63:605-12.
18. Heucke N, Wuensch T, Mohr J, Kaffarnik M, Arsenic R, Sinn B, Muller T, Pratschke J, Stockmann M, Sack I, Tzschätzsch H. Non-invasive structure-function assessment of the liver by 2D time-harmonic elastography and the dynamic Liver MMaximum capacity (LiMAx) test. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1611-9.
19. Schaafs LA, Tzschätzsch H, Reshetnik A, van der Giet M, Braun J, Hamm B, Sack I, Elgeti T. Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Aorta: Effect of Age and Hypertension on Aortic Stiffness. *Invest Radiol* 2019;54:675-80.
20. Tzschätzsch H, Nguyen Trong M, Scheuermann T, Ipek-Ugay S, Fischer T, Schultz M, Braun J, Sack I. Two-Dimensional Time-Harmonic Elastography of the Human Liver and Spleen. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:2562-71.
21. Tzschätzsch H, Elgeti T, Rettig K, Kargel C, Klaua R, Schultz M, Braun J, Sack I. In Vivo Time Harmonic Elastography of the Human Heart. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:214-22.
22. Goya C, Kilinc F, Hamidi C, Yavuz A, Yildirim Y, Cetincakmak MG, Hattapoglu S. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of renal parenchyma elasticity in diabetic nephropathy. *Am J Roentgenol* 2015;204:324-9.
23. Guo LH, Xu HX, Fu HJ, Peng A, Zhang YF, Liu LN. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One* 2013;8:e68925.
24. Hu Q, Wang XY, He HG, Wei HM, Kang LK, Qin GC. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of renal histopathology in chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9:e115051.

25. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyan M, Anvari A, Sullivan DA, Trottier CA, Dougherty S, Williams WW, Babitt JL, Wenger J, Thadhani RI, Lin HY. Shear wave elastography in chronic kidney disease: a pilot experience in native kidneys. *BMC Nephrol* 2015;16:119.
26. Grosu I, Bob F, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Schiller A. Two-Dimensional Shear-Wave Elastography for Kidney Stiffness Assessment. *Ultrasound Q* 2019;Epub ahead of print.
27. Radulescu D, Peride I, Petcu LC, Niculae A, Checherita IA. Supersonic Shear Wave Ultrasonography for Assessing Tissue Stiffness in Native Kidney. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2556-68.
28. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Schiller A. Relationship between the estimated glomerular filtration rate and kidney shear wave speed values assessed by acoustic radiation force impulse elastography: a pilot study. *J Ultrasound Med* 2015;34:649-54.
29. Alan B, Goya C, Aktan A, Alan S. Renal acoustic radiation force impulse elastography in the evaluation of coronary artery disease. *Acta Radiol* 2017;58:156-63.
30. Asano K, Ogata A, Tanaka K, Ide Y, Sankoda A, Kawakita C, Nishikawa M, Ohmori K, Kinomura M, Shimada N, Fukushima M. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med* 2014;33:793-801.
31. Sasaki Y, Hirooka Y, Kawashima H, Ishikawa T, Takeshita K, Goto H. Measurements of renal shear wave velocities in chronic kidney disease patients. *Acta Radiol* 2018;59:884-90.
32. Takata T, Koda M, Sugihara T, Sugihara S, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Hosho K, Mae Y, Iyama T, Fukui T, Fukuda S, Munemura C, Isomoto H. Renal shear wave velocity by acoustic radiation force impulse did not reflect advanced renal impairment. *Nephrology* 2016;21:1056-62.

33. Wang L, Xia P, Lv K, Han J, Dai Q, Li XM, Chen LM, Jiang YX. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease. *Eur Radiol* 2014;24:1694-9.
34. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-53.
35. Hassan K, Loberant N, Abbas N, Fadi H, Shadia H, Khazim K. Shear wave elastography imaging for assessing the chronic pathologic changes in advanced diabetic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1615-22.
36. Peng L, Zhong T, Fan Q, Liu Y, Wang X, Wang L. Correlation analysis of renal ultrasound elastography and clinical and pathological changes in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2017;87:293-300.
37. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017;38:e16-e47.
38. Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Nguyen Trong M, Schultz M, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H. Full-Field-of-View Time-Harmonic Elastography of the Native Kidney. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:949-54.
39. Marticorena Garcia SR, Guo J, Durr M, Denecke T, Hamm B, Sack I, Fischer T. Comparison of ultrasound shear wave elastography with magnetic resonance elastography and renal microvascular flow in the assessment of chronic renal allograft dysfunction. *Acta Radiol* 2018;59:1139-45.

40. Gigante A, Barbano B, Di Mario F, Rosato E, Simonelli M, Rocca AR, Conti F, Ceccarelli F, Giannakakis K, Valesini G, Cianci R. Renal parenchymal resistance in patients with biopsy proven glomerulonephritis: Correlation with histological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:469-74.
41. Helfenstein C, Gennisson JL, Tanter M, Beillas P. Effects of pressure on the shear modulus, mass and thickness of the perfused porcine kidney. *J Biomech* 2015;48:30-7.
42. Masum MA, Ichii O, Elewa YHA, Nakamura T, Otani Y, Hosotani M, Kon Y. Modified scanning electron microscopy reveals pathological crosstalk between endothelial cells and podocytes in a murine model of membranoproliferative glomerulonephritis. *Sci Rep* 2018;8:10276.
43. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-95.
44. Humar R, Zimmerli L, Battegay E. Angiogenesis and hypertension: an update. *J Hum Hypertens* 2009;23:773-82.
45. Cai YZ, Li ZC, Zuo PL, Pfeuffer J, Li YM, Liu F, Liu RB. Diagnostic value of renal perfusion in patients with chronic kidney disease using 3D arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 2017;46:589-94.
46. Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Tzschätzsch H, Dittmann F, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Tomoelastography of the native kidney: Regional variation and physiological effects on in vivo renal stiffness. *Magn Reson Med* 2018;79:2126-34.
47. Gennisson JL, Grenier N, Combe C, Tanter M. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1559-67.
48. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005;365:1797-806.

49. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Markus Großmann versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zeitharmonische Ultraschallelastografie zur Detektion von Glomerulonephritiden“ / „US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum:

Unterschrift:

## **Anteilerklärung**

### **Top-Journal Publikation**

Grossmann M, Tzschätzsch H, Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Hoyer BF, Grittner U, Lerchbaumer M, Nguyen Trong M, Schultz M, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. Radiology 2019;292:676-84.

**Beitrag im Einzelnen:** Zu Beginn der Promotion absolvierte ich eine dreimonatige Einarbeitung in der Abdomensonografie und zeitharmonischen Ultraschall Elastografie unter Supervision von Stephan R. Marticorena Garcia am Interdisziplinäres Ultraschallzentrum der Charité. In Zusammenarbeit mit Stephan R. Marticorena Garcia und Ingolf Sack befasste ich mich im Anschluss mit der Planung der Studie. Ich erstellte Untersuchungsprotokolle und koordinierte die interdisziplinäre Patientenakquise und organisierte den Patientendatentransfer. Im Zuge der Untersuchungen führte ich gemeinsam mit Stephan R. Marticorena Garcia die Aufklärungsgespräche durch. Im Anschluss erhob ich für jeden Studienteilnehmer Vitalparameter, führte an beiden Nieren quantitative Analysen der morphologische B-Bildparameter wie Parenchymsaumstärke und Nierenpolabstände durch und erfasste dopplersonografisch Resistive-Indices. Nachfolgend führte ich die ultraschallelastografischen Untersuchungen an beiden Nieren der Messteilnehmer durch. Daraufhin erfolgte durch mich die Auswertung der Elastogramme in MATLAB. Das Nierenparenchym, die Markpyramiden und die Nierenrinde grenzte ich, durch manuelle Einzeichnung von ROI (engl. „region of interest“ - Bereich von Interesse) ab, um die mittlere Scherwellengeschwindigkeit über diesen Regionen zu bestimmen. Die Messergebnisse stellte ich dann in Excel-Tabellen zusammen. Nach den Messungen analysierte ich retrospektiv die Patientendaten. Unter Supervision von Stephan R. Marticorena Garcia und Ulrike Grittner führte ich statistische Gruppenanalysen durch, berechnete lineare Regressionen und kalkulierte ROC-Kurven (engl. „receiver operating characteristic“ – Grenzwertoptimierungskurve). Zur Visualisierung der Ergebnisse erstellte ich die Tabellen 1-4 und die Grafiken 3, 5 und 6 in der Originalpublikation. Ich fertigte die Primärfassung des Manuskripts eigenständig an und überarbeitete es im Rahmen des Peer-Review Prozesses entsprechend der Vorgaben. Die finale. Formatierung des Manuskripts inklusive der Tabellen, Grafiken und Abbildungen erfolgte durch mich.

## **Weitere Publikationen**

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Bruns A, Dürr M, Tzschätzsch H, Hamm B, Braun J, Sack I, Guo J. Tomoelastography Paired With T2\* Magnetic Resonance Imaging Detects Lupus Nephritis With Normal Renal Function. *Invest Radiol* 2019;54:89-97.

**Beitrag im Einzelnen:** Für diese Arbeit führte ich Literaturrecherchen durch und befasste mich mit Patientenakquise und Datenauswertung. Des Weiteren wirkte ich an der statistischen Analyse der Daten und Visualisierung der Ergebnisse, sowie der Anfertigung des Manuskriptes mit.

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Nguyen Trong M, Schultz M, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H. Full-Field-of-View Time-Harmonic Elastography of the Native Kidney. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:949-54.

**Beitrag im Einzelnen:** Bei dieser Studie lag der Schwerpunkt meines Beitrages auf der Optimierung des Untersuchungsprotokolles für native Nieren durch eine Anpassung der mechanische Ankopplung der Anregeeinheit, der Datenerhebung und Auswertung der Elastogramme. Als Koautor war ich bei der Verfassung des Manuskripts, an der Erstellung der Abbildungen und Tabellen sowie an der Finalisierung des akzeptierten Papiers beteiligt.

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Tzschätzsch H, Dittmann F, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Tomoelastography of the native kidney: Regional variation and physiological effects on in vivo renal stiffness. *Magn Reson Med* 2018;79:2126-34.

**Beitrag im Einzelnen:** An dieser Studie konnte ich durch Patientenakquise, die Koordination und Durchführung von Untersuchungen sowie der Mitverfassung des Manuskriptes mitwirken.

Unterschrift des betreuenden Hochschullehrers:

Unterschrift des Doktoranden:

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 128 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

## **Originalpublikation**

Die Seiten 34 bis 42 umfassen den Originalartikel.

Grossmann M, Tzschätzsch H, Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Hoyer BF, Grittner U, Lerchbaumer M, Nguyen Trong M, Schultz M, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. *Radiology* 2019;292:676-84.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2019182574>

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Wissenschaftliche Fachartikel

**Grossmann M**, Tzschätzsch H, Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Hoyer BF, Grittner U, Lerchbaumer M, Nguyen Trong M, Schultz M, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. *Radiology* 2019;292:676-84.

doi: 10.1148/radiol.2019182574. Impact-Faktor: 7.608 (Stand 2019)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Bruns A, Dürr M, Tzschätzsch H, Hamm B, Braun J, Sack I, Guo J. Tomoelastography Paired With T2\* Magnetic Resonance Imaging Detects Lupus Nephritis With Normal Renal Function. *Invest Radiol* 2019;54:89-97.

doi: 10.1097/RLI.0000000000000511. Impact-Faktor: 6.091 (Stand 2018/2019)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Lang ST, Nguyen Trong M, Schultz M, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H. Full-Field-of-View Time-Harmonic Elastography of the Native Kidney. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:949-54.

doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.007. Impact-Faktor: 2.205 (Stand 2018)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Lang ST, Tzschätzsch H, Dittmann F, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Tomoelastography of the native kidney: Regional variation and physiological effects on in vivo renal stiffness. *Magn Reson Med* 2018;79:2126-34.

doi: 10.1002/mrm.26892. Impact-Faktor: 3.858 (Stand 2018/2019)

## Paper Präsentationen

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Bruns A, Tzschätzsch H, Hamm B, Braun J, Sack I, Guo J. MR elastography, diffusion imaging and BOLD-imaging for the detection of early changes of renal stiffness in patients with lupus nephritis. Vortrag, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 16.–21. Juni 2018, Paris (FR)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Tzschätzsch H, Lang S, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I. Early detection of renal viscoelasticity changes in patients with glomerularenephritis using novel time-harmonic elastography. Poster, Europäischer Radiologenkongress (ECR), 28. Februar–4. März 2017, Wien (AT)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Tzschätzsch H, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Early detection of renal viscoelasticity changes in patients with lupus nephritis. Poster, Europäischer Radiologenkongress (ECR), 28. Februar–4. März 2017, Wien (AT)

Marticorena Garcia SR, **Grossmann M**, Lang ST, Tzschätzsch H, Dittmann F, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Tomoelastographie der nativen Niere – regionale Unterschiede und physiologische Effekte auf die renale Steifigkeit in vivo. Vortrag. 20. Jahrestagung der Deutschen Sektion der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (DS ISMRM). 16./17. November 2017, Göttingen

Marticorena Garcia SR, Lang ST, **Grossmann M**, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I. Assessment of renal stiffness in IgA nephropathy using multifrequency MRE compared to DWI and BOLD. Vortrag/Poster. 2nd International Scientific Symposium: Functional Renal Imaging. 11.–13. Oktober 2017, Berlin

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich einen Dank den Patienten und Probanden für die Teilnahme an der Studie aussprechen.

Ebenso gilt mein Dank denjenigen, die zur Mitgestaltung dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die wertvolle Unterstützung und hervorragende Betreuung gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Sack.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Heiko Tzschätzsch für den regen Austausch und die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.