

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

DISSERTATION

Charakterisierung der viskoelastischen Gewebeeigenschaften
der Niere bei Immunglobulin A-Nephropathie mittels
Magnetresonanzelastographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophia Theresa Lang

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 1 |
| Abkürzungsverzeichnis | 2 |
| Zusammenfassung | 3 |
| Abstract | 4 |
| 1 Stand der Forschung | 5 |
| 1.1 Immunglobulin-A-Nephropathie | 5 |
| 1.1.1 Allgemeines | 5 |
| 1.1.2 Epidemiologie | 5 |
| 1.1.3 Pathophysiologie | 5 |
| 1.1.4 Klinik | 6 |
| 1.1.5 Diagnostik | 6 |
| 1.1.6 Therapie | 7 |
| 1.1.7 Prognose | 7 |
| 1.2 Methoden elastographischer Bildgebung an Nieren | 8 |
| 1.2.1 Magnetresonanzelastographie an Nieren | 8 |
| 1.2.2 Glomerulonephritiden in der Elastographie | 11 |
| 1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie bei IgA-Nephropathie | 12 |
| 1.3.1 Magnetresonanzelastographie bei IgA-Nephropathie | 12 |
| 1.3.2 DWI bei IgA-Nephropathie | 12 |
| 1.3.3 BOLD-Bildgebung bei IgA-Nephropathie | 12 |
| 2 Methodik der Magnetresonanzelastographie | 14 |
| 2.1 Allgemeines zur Technik | 14 |
| 2.2 Multifrequenz-Magnetresonanzelastographie | 16 |
| 2.3 Tomoelastographie | 16 |
| 2.4 Technische Durchführung | 17 |
| 3 Ergebnisse | 19 |
| 4 Diskussion | 21 |
| 5 Klinische Anwendungen | 23 |
| 6 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen | 24 |
| 7 Literaturverzeichnis | 25 |
| Eidesstattliche Versicherung | 29 |
| Auszug aus der Journal Summary List (ISi Web of Knowledge SM) | 32 |
| Druckexemplar der ausgewählten Publikation | 33 |
| Lebenslauf | 39 |
| Publikationsliste | 41 |
| Danksagung | 42 |

Vorwort

In der vorliegenden Arbeit soll eine weiterführende Betrachtung relevanter Themen aus der zugrundeliegenden Publikation „Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging“ welche im Oktober 2019 in der Fachzeitschrift „Investigative Radiology“ veröffentlicht wurde, erfolgen.¹ Aus diesem Grund enthält sie Teilaspekte der genannten Publikation. Dabei werden weiterführende Hintergründe der MRE-Technik und deren Anwendung an Eigennieren erörtert und die grundlegenden Erkenntnisse der Publikation zusammengefasst. Für ein weitergehendes Verständnis wird zusätzlich die in der Studie untersuchte Nierenerkrankung, die Immunglobulin-A-Nephropathie, eingehender dargestellt. Nähere Informationen zum Studiendesign und eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse werden nicht erneut dargelegt, sondern sind der oben genannten Publikation zu entnehmen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und des vereinfachten Leseflusses wird im Folgenden, bei dem Verweis auf gemischtgeschlechtliche Personengruppen, stets das generische Maskulin verwendet.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| IgAN | Immunglobulin-A-Nephropathie |
| ESRD | Terminale Niereninsuffizienz, <i>engl. end stage renal disease</i> |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| IgA | Immunglobulin A |
| MRE | Magnetresonanzelastographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MMRE | Multifrequenz-MRE |
| ADPKD | Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, <i>engl. autosomal dominant polycystic kidney disease</i> |
| DWI | Diffusionsgewichtete Aufnahme, <i>engl. diffusion-weighted magnetic resonance imaging</i> |
| ADC | scheinbarer Diffusionskoeffizient, <i>engl. apparent diffusion coefficient</i> |
| BOLD | <i>engl. blood oxygenation level-dependent</i> |
| CKD | chronische Nierenerkrankung, <i>engl. chronic kidney disease</i> |
| THE | Zeitharmonische Elastographie, <i>engl. time-harmonic elastography</i> |
| MEG | Bewegungskodiergradient, <i>engl. motion-encoding gradient</i> |
| ROI | Interessierender Bereich, <i>engl. region of interest</i> |
| AUC | Fläche unter der Kurve, <i>engl. area under the curve</i> |
| SWS | Scherwellengeschwindigkeit, <i>engl. shear wave speed</i> |
| SNR | Signal-Rausch-Verhältnis, <i>engl. signal-to-noise ratio</i> |
| SD | Standardabweichung, <i>engl. standard deviation</i> |
| kMDEV | Wellenzahl-basiertes Nachbearbeitungsverfahren, <i>engl. wave number-based multifrequency dual elasto-visco inversion</i> |

Zusammenfassung

Die IgAN ist die häufigste primäre Glomerulonephritis weltweit. Aufgrund einer überschießenden Immunreaktion kommt es dabei zu mikroskopischen Gewebeveränderungen der Nieren, insbesondere in den Glomeruli. Eine nichtinvasive Diagnostik pathologischer Veränderungen ist mittels Elastographie möglich. Als Weiterentwicklung zu den herkömmlichen Elastographieverfahren wurde unlängst die Tomoelastographie vorgestellt, eine multifrequente MRE-Technik, welche die nichtinvasive Charakterisierung von Weichgeweben erlaubt. In der zugrundeliegenden Studie ist untersucht worden, inwiefern diese Technik geeignet ist, Gewebeveränderungen an Eigennieren von Patienten mit einer IgAN nachzuweisen. Es handelt sich in diesem Rahmen um die erste Studie, in der MR-basierte Elastographieverfahren zur Untersuchung primärer Glomerulonephritiden angewendet werden. Bislang kam zu diesem Zweck ausschließlich die ultraschallbasierte Elastographie zum Einsatz. Zusätzlich wurden die MRT-Verfahren DWI und BOLD-Bildgebung angewendet und die Techniken hinsichtlich ihrer Aussagekraft miteinander verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Tomoelastographie den anderen angewandten Verfahren bezüglich Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostischen Aussagekraft bei der Untersuchung der IgAN überlegen ist.

Als kreatininunabhängiges, nichtinvasives MRT-Verfahren stellt die Tomoelastographie ein potentes diagnostisches Mittel insbesondere zur Untersuchung der viskoelastischen Eigenschaften des Nierenparenchyms dar. Die hohe Sensitivität für Parenchymveränderungen verspricht in Zukunft eine Einsetzbarkeit des Verfahrens als frühdiagnostisches Mittel.

Abstract

IgAN is the most common primary glomerulonephritis worldwide. Due to an excess immune reaction, microscopic tissue alterations of the kidneys occur, especially in the glomeruli. A non-invasive diagnosis of pathological changes is possible using elastography. Tomoelastography, a multifrequency MRE technique that allows the non-invasive characterization of soft tissue, was recently introduced as a further development of conventional elastography methods. The underlying study investigated the feasibility of this technique to detect tissue changes in native kidneys of patients with IgAN. This is the first study in which MR-based elastography techniques are used to examine primary glomerulonephritides. Until now, only ultrasound-based elastography has been used for this purpose. Additionally, the MRI techniques DWI and BOLD imaging were applied and compared with each other in terms of their significance. It could be shown that tomoelastography is superior to the other applied methods in terms of sensitivity and specificity as well as diagnostic significance in the examination of IgAN.

As a creatinine-independent, non-invasive MRI procedure, tomoelastography is a powerful diagnostic tool, especially for the investigation of the viscoelastic properties of the renal parenchyma. The high sensitivity for renal parenchyma changes promises the applicability of the method as an early diagnostic tool in the future.

1 Stand der Forschung

1.1 Immunglobulin-A-Nephropathie

1.1.1 Allgemeines

Die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) wurde 1968 von den französischen Pathologen J. Berger und N. Hinglais erstmalig beschrieben. Sie entdeckten immunhistologisch anfärbbare, interkapilläre Ablagerungen des Immunglobulins A in Präparaten von nierenkranken Patienten. Die Erkrankung wurde, nach ihrem Erstbeschreiber, anfänglich Morbus Berger genannt.² Heutzutage ist die auf die Pathophysiologie der Erkrankung abgestimmte Bezeichnung Immunglobulin-A-Nephropathie oder -Nephritis verbreitet. Die Erkrankung gilt als die häufigste Ursache einer Glomerulonephritis und trägt zu einer großen Zahl der terminalen Niereninsuffizienzen (*engl.: end stage renal disease, ESRD*) bei.³

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung ist je nach Datenlage, Region und Ethnie sehr unterschiedlich. In Europa entfallen ca. 30–40 % der primären Glomerulonephritiden auf die IgAN, wovon bis zu 75 % zu einer ESRD voranschreiten.⁴ Männer sind von einer IgAN häufiger betroffen als Frauen, wobei es auch hier regionale Unterschiede gibt.⁵ Die IgAN kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, jedoch zeigt sich ein Erkrankungsgipfel im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt.⁶ Die chronische Nierenerkrankung (*engl.: chronic kidney disease, CKD*) selbst ist ein Risikofaktor für weitere Erkrankungen, insbesondere des kardiovaskulären Systems.⁷ Darüber hinaus ist das Bestehen einer ESRD eng mit einer Dialysepflichtigkeit und dadurch bedingter erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.^{4,8,9}

1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathogenese der IgAN beruht auf einer Abfolge biochemischer Veränderungen. Die Grundlage bildet dabei ein abgewandeltes IgA1-Molekül, welches durch eine fehlerhafte Galaktosylierung als Gd-IgA1 produziert wird. Dieses wird vom körpereigenen Immunsystem als fremd erkannt und von Antiglykan-Antikörpern gebunden. Die entstehenden Immunkomplexe haben das Potential, sich in den Nieren abzulagern und dort eine Nephritis auszulösen. Die Ablagerung erfolgt dabei insbesondere im Mesangium sowie in den glomerulären Kapillarwänden und verursacht eine Schädigung beziehungsweise den Untergang von Podozyten. Infolge einer chronischen Entzündungsreaktion kommt es zur

Glomerulosklerose. Komplementvermittelt werden die Mesangiumzellen aktiviert und zur Proliferation und Produktion extrazellulärer Matrix sowie von Zytokinen und Chemokinen angeregt. Diese Entzündungsreaktion wirkt sich wiederum auf die tubulären Epithelzellen aus, die ebenfalls aktiviert werden und die Entzündung weiter unterhalten. Es werden vermehrt Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, was zu einer Zellvermehrung einerseits und zu einer weiter gesteigerten Produktion von Komponenten der Extrazellulärmatrix andererseits führt. Diese Bindegewebsvermehrung im Extrazellulärraum resultiert letztendlich in einer histologisch darstellbaren tubulointerstitiellen Fibrose mit tubulärer Atrophie.^{3,9}

1.1.4 Klinik

Die IgAN kann sich klinisch sehr vielfältig manifestieren. Sie geht einher mit einer pathologischen Nierenfunktion, welche von einer solitären Mikrohämaturie bis hin zum Vollbild einer rapid-progressiven Glomerulonephritis reichen kann.⁴ Prinzipiell beeinflusst die Erkrankung einerseits die Filterfunktion der Niere, sodass physiologisch nicht im Harn vorkommende Blutbestandteile in den Urin übergehen können und andererseits die Ausscheidungsfunktion, wodurch es zu einem Anstieg von Retentionsparametern im Blut kommen kann. Es treten sowohl Mikro-, als auch Makrohämaturie auf. Erstere ist häufig persistierend. Die Makrohämaturien treten in der Regel nur reversibel in Assoziation mit einem Schleimhautinfekt, zumeist in den oberen Atemwegen auf. Im Urinsediment finden sich Erythrozyten und Erythrozytenzylinder. Weiterhin findet sich bei der überwiegenden Zahl der Erkrankten eine Proteinurie, welche in ihrem Ausmaß sehr variabel ist und bei den meisten Patienten eher mild ausfällt. Mit steigender Funktionseinschränkung der Niere werden erhöhte Nierenretentionsparameter im Blut nachweisbar. Insbesondere zu Beginn der Erkrankung können diese allerdings noch über eine lange Zeit normwertig bleiben und steigen erst mit zunehmender Schädigung des Nierenparenchyms an. Selten kommt es zu einem akuten Nierenversagen oder einem nephrotischen Syndrom.^{6,9}

1.1.5 Diagnostik

Zum besseren Verständnis der pathomechanischen Prozesse sowie für die Erforschung neuer Therapiekonzepte dieser Erkrankung und Überwachung bereits bestehender Therapieformen ist die Beurteilung des Nierenparenchyms von großer Wichtigkeit. Bislang lässt sich die Diagnose der IgAN nur mittels histologischer Begutachtung eines Nierenbiopsats endgültig stellen.⁴ Allerdings kommen primär auch andere Messmethoden zum Einsatz, die das Ausmaß der Nierenschädigung abbilden. Dazu gehören physikalisch-

chemische Messmethoden, um den Proteingehalt des Urins zu ermitteln.⁹ Die Ausscheidungsfunktion der Nieren kann anhand der Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), zum Beispiel aus dem Serumkreatininwert, quantifiziert werden.⁴ Im ersten Morgenurin können unter Hellfeldmikroskopie oder Phasenkontrastmikroskopie dysmorphe Erythrozyten und Erythrozytenzylinder als Zeichen der glomerulären Schädigung nachgewiesen werden.⁹ Bei der histologischen Begutachtung kommen die Licht- und Elektronenmikroskopie zum Einsatz, durch welche allerdings keine IgAN-spezifischen Veränderungen gezeigt werden können, sowie Immunfluoreszenz oder -peroxidasefärbungen, welche Ablagerungen von IgA sichtbar werden lassen. Weiterhin sollte vor der Diagnosestellung einer IgAN eine Lupus-Nephritis ausgeschlossen werden.¹⁰ Bislang werden bei der IgAN keine regelmäßigen Folgebiopsien durchgeführt, was auf die Invasivität dieser Methode zurückgeführt werden kann, welche mit Schmerzen und einem hohen Blutungsrisiko assoziiert ist.^{9,11,12} Hier könnte die Beurteilung des Gewebes mittels MRE im Krankheitsverlauf Abhilfe schaffen, um Re-Biopsien zukünftig zu vermeiden.¹³

1.1.6 Therapie

Die Therapie der IgAN zielt auf die Vermeidung langfristiger Komplikationen ab. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn lässt sich die Prognose der Erkrankung verbessern.^{14,14} Hierbei bilden ACE-Hemmer beziehungsweise alternativ Angiotensin-Rezeptor-Blocker die zentrale Säule der Therapie, da sie einerseits einen erhöhten systemischen Blutdruck als Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeschäden senken und andererseits das Ausmaß der Proteinurie reduzieren können. Ergänzend wird bei anhaltend hoher Proteinurie Fischöl eingesetzt. Sollten diese Therapieansätze keinen Erfolg zeigen, können für 6 Monate Kortikosteroide sowie in Einzelfällen Immunsuppressiva zum Einsatz kommen.⁴

1.1.7 Prognose

Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate der Nieren bei IgAN beträgt in Europa je nach Quelle circa 80–85 %. In den meisten Fällen handelt es sich um eine langsam fortschreitende, chronische Niereninsuffizienz, Remissionen sind jedoch möglich. Die Zahlen für das Eintreten einer ESRD variieren sehr stark je nach Quelle.⁶ Durchschnittlich ist bei 30–40 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren nach Diagnosestellung von einem Progress zur ESRD auszugehen.⁹ Risikofaktoren für einen ungünstigeren Verlauf sind eine höhergradige Proteinurie, arterielle Hypertonie, eine eingeschränkte Nierenfunktion zum Diagnosezeitpunkt, Übergewicht sowie eine familiäre Vorbelastung, wie sie in ca. 5–

10 % der Fälle auftritt.^{4,9} Im Rahmen einer IgAN entwickelt sich in bis zu 30 % der Fälle sekundär eine arterielle Hypertonie.¹⁵ Generell gelten chronische Nierenerkrankungen als kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche sich negativ auf die Morbidität und Mortalität der Erkrankten auswirken.⁴

1.2 Methoden elastographischer Bildgebung an Nieren

In der vorgestellten Studie wurde die IgAN an Eigennieren von Patienten mittels funktio-neller MRT-Techniken, namentlich der diffusionsgewichteten Bildgebung (*engl.: diffusion weighted imaging, DWI*) und der BOLD-Bildgebung (*engl. blood oxygenation level-de-pendent imaging*) sowie schwerpunktmäßig der Magnetresonanzelastographie (MRE), untersucht. Um einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu geben, wer-den im Folgenden bisherige Studien zu elastographischen Untersuchungen an Eigennie-ren vorgestellt. Des Weiteren wird auf das Verhalten glomerulonephritisch erkrankter Nie-ren in der Elastographie eingegangen. Das Krankheitsbild der IgAN wird gesondert be-trachtet. Zusätzlich wird ein grober Einblick in die Ultraschall-Elastographie gegeben.

1.2.1 Magnetresonanzelastographie an Nieren

Seit dem Beginn der Forschung zur MRE wurden die Nieren und ihre Erkrankungen als mögliches Anwendungsgebiet diskutiert.¹⁶ Autoren früherer Studien beschreiben eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und eine geringe Untersucherabhängigkeit.^{17,18} Die Angabe der mittels MRE erfassten Gewebeparameter ist in der Literatur allerdings nicht einheitlich. Hauptsächlich finden sich zwei Varianten der Darstellung. Einerseits kann die Steifigkeit beziehungsweise das Elastizitätsmodul in Pascal (Pa) angegeben werden, andererseits die Scherwellengeschwindigkeit in Metern pro Sekunde (m/s). Bisherige Studien, welche die MRE an Nieren anwenden, wurden vorrangig mit gesunden Probanden durchgeführt, um die physiologischen Gewebeeigenschaften des Organs zu untersuchen. In einigen Studien gelang dabei aufgrund der hohen Auflösung der Elasto-gramme eine Unterscheidung von Nierenkortex und Medulla anhand ihrer jeweiligen Stei-figkeiten.^{8,13,19–21} Die Unterschiede in den viskoelastischen Eigenschaften dieser renalen Substrukturen sind dabei möglicherweise auf ihre unterschiedliche anatomische Beschaf-fenheit zurückzuführen. Während der Nierenkortex größtenteils aus dicht gepackten Glome-ruli besteht, verlaufen in der Medulla hauptsächlich Blutgefäße sowie Tubuli.²² Allerdings herrscht in der Literatur keine Einigkeit über das Steifigkeitsverhältnis zwi-schen Medulla und Kortex.^{8,13,19–21} Ältere Studien, wie beispielsweise von Rouviere *et al.*,

beschreiben vorrangig eine höhere Steifigkeit der Medulla gegenüber dem Kortex (Medulla: $2,32 \pm 0,16$ m/s vs. Kortex: $2,19 \pm 0,13$ m/s bei 45 Hz; Medulla: $3,10 \pm 0,22$ m/s vs. Kortex: $3,06 \pm 0,16$ m/s bei 76 Hz Anregungsfrequenz), wobei neuere Studien, wie die Multifrequenz-MRE (MMRE)-Studie von Marticorena Garcia *et al.* 2019, von einer im Verhältnis zum Kortex weicheren Medulla ausgehen (Medulla: $2,41 \pm 0,13$ m/s vs. Kortex: $2,92 \pm 0,25$ m/s).^{19,21}

Pathologische Veränderungen der Nieren sind bislang überwiegend an transplantierten Nieren dargestellt worden. Dies liegt unter anderem an der besseren technischen Erreichbarkeit der Transplantatnieren, welche durch ihre oberflächliche Lage bedingt ist. Erst seit Kurzem finden sich in der Literatur auch Studien zu Nierenerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie, der Lupus-Nephritis, der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (*engl.: autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD*) und Nierentumoren.^{21,23,24} In all diesen Studien zeigt sich eine Veränderung der Gewebesteifigkeit in erkrankten Nieren. Die Art der Veränderung hängt dabei von der Pathophysiologie der Erkrankung ab. Wenngleich die meisten untersuchten Nierenerkrankungen mit einer Fibrosierung des Nierengewebes einhergehen, ist eine Abnahme der mittels MRE gemessenen Steifigkeit zu verzeichnen. Diese wird mit der im Rahmen der Erkrankung verminderten Gewebepfusion und einem damit verbundenen verminderten Gewebeturgor erklärt.^{21,23,24}

Eine Übersicht über die bisher publizierten MRE-Studien an Eigennieren gibt Tabelle 1. Es lässt sich für die gesunden Kollektive eine deutliche Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit (*engl.: shear wave speed, SWS*) von der Anregungsfrequenz erkennen. Bezüglich der erkrankten Nieren zeigt sich, mit Ausnahme der Studie von Prezzi *et al.*, bei fast allen Studien eine Abnahme der Steifigkeit. Allerdings wurden in dieser Studie, im Gegensatz zu allen anderen, Nierentumore untersucht.¹⁸ Ebenso fällt auf, dass die in unserer Studie ermittelten SWS annähernd mit denen übereinstimmen, die von Marticorena Garcia *et al.* unter Verwendung der gleichen Methodik gemessen wurden.^{1,21}

Die Studienanzahl zu Eigennieren ist bislang klein und die Untersuchungen basieren in der Regel auf kleinen Studienkollektiven. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist häufig schwierig, da sich die Steifigkeitswerte und die Schermodule in Abhängigkeit von der Anregungsfrequenz deutlich unterscheiden können. Darüber hinaus wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Datenverarbeitungsprotokolle angewandt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ebenfalls erschwert.

Tabelle 1 Übersicht der Publikationen zu MRE an Eigennieren

| Publikation | Anregungs- frequenz in Hz | Gesund (n =) | Er- krankt (n =) | Werte gesund (Mittelwert ± SD) | Werte erkrankt (Mittelwert ± SD) | Krankheitsbild |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|---|---|---|
| Lang 2019 ¹ | 40 - 70 (MMRE) | 16 | 16 | 2,34 ± 0,15 m/s | 1,86 ± 0,32 m/s | IgAN |
| Brown 2019 ²³ | 90 | 13 | 30 | 5,59 ± 0,68 kPa \bar{x} 2,36 ± 0,14 m/s $\#$ | 4,69 ± 0,75 kPa \bar{x} 2,17 ± 0,17 m/s $\#$ | Diabetische Nephropathie |
| Martcorena 2019 ²¹ | 40 -70 (MMRE) | 16 | 25 | 2,40 ± 0,17 m/s | 2,23 ± 0,36 m/s | Lupus-Nephritis |
| Prezzi 2018 ¹⁸ | 30 | 31 | 16 | 0,89 ± 0,10 m/s | 0,92 bzw. 0,77 m/s | Nierentumore (klarzel- lige Nierenzellkarzi- nome & Onkozytome) |
| Kline 2017 ²⁴ | 90 | 10 | 10 | 3,80 ± 0,50 kPa 1,95 ± 0,13 m/s $\#$ | 3,20 ± 0,30 kPa 1,79 ± 0,08 m/s $\#$ | ADPKD |
| Dittmann 2016 ²⁰ | 30 - 60 (MMRE) | 9 | * | 1,93 ± 0,22 bzw. 1,97 ± 0,23 m/s | * | (vor bzw. nach H ₂ O- Aufnahme) |
| Low 2015 ¹⁷ | 60; 90 | 16 | * | 3,40 ± 0,52 kPa; 5,60 ± 1,90 kPa 1,84 ± 0,14 m/s; 2,37 ± 0,40 m/s $\#$ | * | * |
| Streitberger 2014 ⁸ | 30 - 60 (MMRE) | 9 | * | 1,83 ± 0,25 kPa 1,35 ± 0,09 m/s $\#$ | * | * |
| Rouviere 2011 ¹⁹ | 45; 76 | 10 | * | 4,90 ± 0,50 kPa o. 2,21 ± 0,14 m/s; 9,40 ± 0,80 kPa o. 3,07 ± 0,17 m/s | * | * |
| Bensamoun 2011 ¹³ | 60 | 11 | * | 4,32 ± 0,59 kPa 2,08 ± 0,14 m/s $\#$ | * | * |

* keine/nicht erhoben; \bar{x} Werte gemittelt; $\#$ aus kPa berechnet, Formeln: $SWS = \sqrt{\mu \times \rho}$; $SDc = \frac{1}{2\sqrt{\mu \times \rho}} \times SD\mu$

Um eine klinische Anwendung der MRE an Nieren voranzutreiben, bedarf es der Ermittlung von spezifischen Referenzwerten. Einen vielversprechenden Ansatz, um solche Referenzwerte zu ermitteln, könnte die Tomoelastographie darstellen. In der konventionellen elastographischen Aufnahme ist das Erreichen einer hohen Auflösung tiefer liegender anatomischer Strukturen häufig schwierig, da mit zunehmender Tiefe auch eine Zunahme des Rauschens zu beobachten ist. Um dieses Problem zu überwinden, wurde 2016 die Tomoelastographie erstmals vorgestellt. Diese zeichnet sich durch eine veränderte Verarbeitung der mittels MMRE gewonnenen Wellendaten mithilfe einer optimierten Nachverarbeitung (kMDEV) und multifrequenter Anregung aus. Dabei wird vor der standardmäßigen Welleninversion mittels Laplace-Formel eine Gauß-Glättung angewendet, wodurch insgesamt eine bessere Auflösung im Wellenbild erzielt wird.²⁵ Die Technik der Tomoelastographie zur Evaluation von Eigennieren wurde bereits mehrfach an gesunden

Probanden getestet. Auch hier konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Messergebnisse stabil und reproduzierbar sind.^{20,22} Eine Grundlagenstudie von Marticorena Garcia *et al.* konnte nachweisen, dass eine freie Atmung die tomoelastographischen Messungen nicht beeinträchtigt.²²

1.2.2 Glomerulonephritiden in der Elastographie

In der MR-Elastographie gibt es, neben der vorgestellten IgAN-Studie, bislang nur eine Studie zu Glomerulonephritiden. In dieser Studie von Marticorena Garcia *et al.* wird die sekundäre Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematoses untersucht. Diese Studie zeigt eine Abnahme der Nierensteifigkeit in den erkrankten Nieren, wobei die Abnahme der Steifigkeit bereits im CKD-Stadium 1, vor einer Veränderung laborchemischer Parameter, auffiel.²¹

Der Großteil der veröffentlichten Forschungsergebnisse zur Gewebesteifigkeit bei Glomerulonephritiden beschränkt sich auf die Ultraschall-Elastographie. In den letzten Jahren sind mittels verschiedener Ultraschallmethoden chronisch erkrankte Eigennieren untersucht worden, wobei auch Glomerulonephritiden genauer betrachtet wurden. Der direkte Vergleich der Ergebnisse ist auch hier erschwert, da die Einheiten und die gemessenen Strukturen aufgrund unterschiedlicher verwendeter Techniken und Studienprotokolle weitgehend nicht übereinstimmen. Auch die Art der Steifigkeitsänderung wird nicht einheitlich beschrieben.^{26–28} Während beispielsweise von Peng *et al.* eine Zunahme der Steifigkeit im Verlauf der Erkrankung beschrieben wird (Medulla_{gesund}: $3,29 \pm 1,32$ kPa vs. Medulla_{erkrankt}: $9,33 \pm 4,65$ kPa (CKD-Stadium 5) bzw. Kortex_{gesund}: $5,47 \pm 1,27$ kPa vs. Kortex_{erkrankt}: $18,33 \pm 10,37$ kPa (CKD-Stadium 5)), stellen andere Studien, wie beispielsweise Grossmann *et al.* eine Abnahme der Nierensteifigkeit bei reduzierter Nierenfunktion fest (Parenchym_{gesund}: $1,71 \pm 0,17$ m/s vs. Parenchym_{erkrankt}: $1,53 \pm 0,14$ m/s).^{26,27} In der Time-Harmonic Elastography (THE)-basierten Studie von Grossmann *et al.* wird ebenfalls eine im Vergleich zum Kortex weichere Medulla (Kortex: $2,10 \pm 0,17$ m/s vs. Medulla: $1,35 \pm 0,11$ m/s) beschrieben, wobei eine Abnahme der Steifigkeit aufgrund der Erkrankung in beiden Kompartimenten zu verzeichnen ist. Das Erweichen des Kortex tritt laut dieser Studie erst in den späteren Krankheitsstadien ein. Diese Studie zeigt auch, dass die Sensitivität der Elastographie, insbesondere in frühen Krankheitsstadien herkömmliche Untersuchungsmethoden, wie Laborparameter, übertrifft.²⁷

1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie bei IgA-Nephropathie

1.3.1 Magnetresonanzelastographie bei IgA-Nephropathie

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie ist die bislang einzige MR-basierte Elastographiestudie zu primären Glomerulonephritiden insgesamt und demnach auch zur IgAN.

1.3.2 DWI bei IgA-Nephropathie

Diffusionsgewichtete Aufnahmen im MRT spiegeln die Bewegung von Wassermolekülen wider. Die Grundlage für diese Messung stellt dabei die Brown'sche Molekularbewegung dar. Gemessen wird die Diffusion der Wassermoleküle im Extrazellularraum des Gewebes. Quantifiziert wird diese Bewegung im scheinbaren Diffusionskoeffizienten (*engl.: apparent diffusion coefficient, ADC*).^{29,30}

Die Anwendung der DWI-Technik an Eigennieren erfolgte bereits in mehreren Studien. Der Großteil der Studien befasste sich dabei mit der sekundären Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes. In beinahe allen Studien zeigten sich verringerte ADC-Werte in den erkrankten Nieren.^{12,21,31} Darüber hinaus gibt es eine Studie an nicht genauer spezifizierten chronischen Glomerulonephritiden, sowie eine an Patienten mit IgAN. Auch in diesen beiden Studien zeigten sich verminderte ADC-Werte bei eingeschränkter GFR.^{29,30} Für die IgAN beträgt der Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Probanden dabei $1,39 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,61 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Als Ursache wird primär ein vermehrter fibrotischer beziehungsweise glomerulosklerotischer Umbau des Nierengewebes vermutet, wodurch der renale Blutfluss und die Perfusion eingeschränkt sind, was wiederum zu einer insgesamt eingeschränkten Diffusion der Wassermoleküle führt.³⁰

1.3.3 BOLD-Bildgebung bei IgA-Nephropathie

Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-Bildgebung ist eine funktionelle MRT-Technik, welche das Oxygenierungslevel eines Gewebes darstellen kann. Aus dem Verhältnis von Desoxy- zu Oxyhämoglobin können Rückschlüsse auf den Sauerstoffpartialdruck im Gewebe gezogen werden. Häufig wird das BOLD-Signal auch als $R2^*$ angegeben, was der Kehrwert aus dem $T2^*$ -Wert ist ($R2^*=1/T2^*$).³²

Es wurden bislang keine Studien publiziert, bei denen die BOLD-Technik zur Untersuchung von an IgAN erkrankten Nieren zum Einsatz kam. Die Anwendung dieser Technik war bisher hauptsächlich auf die Lupus-Nephritis beschränkt.^{12,21,33,34} Es gibt allerdings eine Studie, die sich mit CKD-Nieren beschäftigt, wobei bei einem Großteil des Patientenkollektivs eine chronische Glomerulonephritis vorlag. Diese Studie erfasste höhere

R2*-Werte in den erkrankten Nieren im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv (Medulla_{krank}: $24,79 \pm 4,84 \text{ s}^{-1}$ vs. Medulla_{gesund}: $19,98 \pm 1,19 \text{ s}^{-1}$ bzw. Kortex_{krank}: $18,97 \pm 2,72 \text{ s}^{-1}$ vs. Kortex_{gesund}: $16,03 \pm 1,23 \text{ s}^{-1}$).³²

2 Methodik der Magnetresonanzelastographie

2.1 Allgemeines zur Technik

Die Elastographie ermöglicht die Darstellung von Steifigkeiten verschiedener Gewebe. Damit ermöglicht sie es, die subjektive, untersucherabhängige Palpation zu objektivieren.^{16,35,36}

Elastographische Untersuchungen können mithilfe verschiedener bildgebender Modalitäten durchgeführt werden, die MRT und der Ultraschall werden dafür am häufigsten angewendet.³⁵

Für elastographische Messungen ist es notwendig, das zu untersuchende Gewebe durch äußere Anregungen in Schwingungen zu versetzen. Zu diesem Zweck werden in der MRE in der Regel externe Apparaturen eingesetzt, welche einen elektrischen Impuls in einen physikalischen Stimulus umwandeln, der dann auf die Oberfläche des Körpers des Patienten übertragen wird. Zur Erzeugung und Übertragung der Schwingung gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Eine Vibration kann beispielsweise durch Lorentzspulen, Lautsprecher, piezoelektrische Elemente oder Druckluft erzeugt werden und wird dann entweder direkt an das Gewebe abgegeben oder über starre Systeme, pneumatisch oder hydraulisch fortgeleitet und auf den Körper des Patienten übertragen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der invasiven Übertragung, beispielsweise durch eine Biopsienadel. Allen Übertragungsmöglichkeiten gemein ist die Voraussetzung, dass die verwendeten Geräte und Utensilien aus MRT-fähigen Materialien bestehen, da sonst Störungen des Magnetfeldes auftreten und die Messungen verfälscht werden könnten. Abbildung 1 zeigt die in der vorgestellten Studie verwendeten Anregungssysteme aus Schläuchen zur Übertragung des pneumatischen Impulses in den Magnetresonanztomographen und die dort befindlichen Luftkissen, mit denen der Stimulus auf das Gewebe des Patienten übertragen wird.



Abbildung 1 Verwendete Anregungssysteme bestehend aus Luftkissen und Schläuchen (links), Positionierung des Patienten in Rückenlage, die Luftkissen befinden sich jeweils auf Höhe der Nieren unter dem Patienten (rechts).

Das von außen in Schwingung versetzte Gewebe des Patienten sendet nun seinerseits verschiedenartige Wellen aus. Dies begründet sich in erster Linie in den Eigenschaften der Gewebe im menschlichen Körper. Hierbei spielen vor allem viskoelastische Eigenschaften eine Rolle. Viskosität und Elastizität beschreiben das Verhalten eines Körpers nach dessen Verformung. Ein visköses Material bleibt auch nach Beendigung der Krafteinwirkung in der veränderten Form, ein elastischer Körper hingegen nimmt wieder seine ursprüngliche Form an. Durch Krafteinwirkung von außen kommt es zu einer Gewebekompression, welche direkt durch die Auslenkung aus der Ursprungsposition entsteht. Die dagegen gerichtete Spannung ist die Kraft, die den Körper zurück in seine ursprüngliche Position zieht.³⁶ Diese beiden Gewebeeigenschaften führen zur Emission von Wellen. In einem weichen Gewebe, wie in der Elastographie in der Regel untersucht, spielen zwei Wellentypen eine Rolle. Erstens werden Kompressionswellen erzeugt, auch Longitudinalwellen genannt, welche nur ein schmales Frequenzintervall im hochfrequenten Bereich haben. Diese sind für die medizinische Bildgebung wenig geeignet, da sie von der Kompressionsfähigkeit des Gewebes abhängig sind. Aufgrund des hohen Wassergehalts im menschlichen Körper ist diese jedoch generell verhältnismäßig gering, wodurch sich verschiedene Gewebe zueinander nur relativ kontrastarm darstellen. Die zweite Wellenform sind die Scherwellen beziehungsweise Transversalwellen. Dabei handelt es sich um vergleichsweise langsame Wellen, deren Geschwindigkeit vom Schermodul eines Gewebes abhängig ist und dadurch deutlich zwischen verschiedenen Geweben variiert. Die Messung dieser Wellenform wird für die Erstellung von Elastogrammen bevorzugt. Es ist jedoch anzumerken, dass jede Messung von Transversalwellen durch

Kompressionswellen beeinflusst wird, weshalb eine mathematische Nachbearbeitung der Messdaten vorgenommen werden muss, um diesen Einfluss zu minimieren.^{35,36} Aufgenommen werden die Wellen über die standardmäßigen MR-Spulen und das empfangene Signal wird über multiple computerbasierte physikalische Berechnungen in Wellenkarten umgewandelt.²⁵ Das Ergebnis sind die, als Bild darstellbaren, Elastogramme (siehe Abbildung 2).

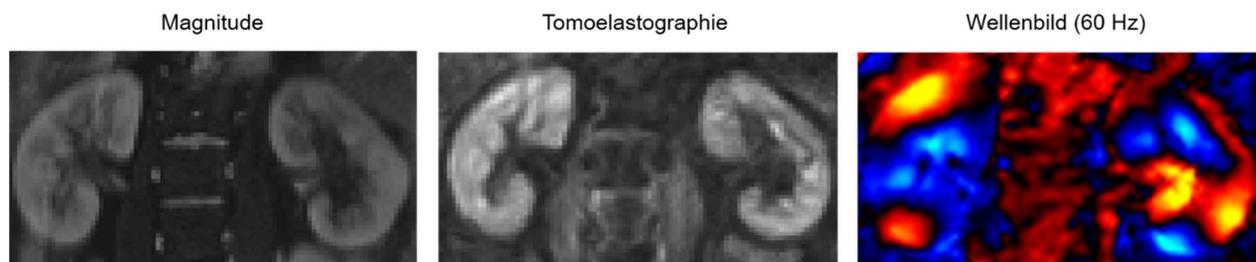


Abbildung 2 Exemplarisch je ein Magnitudenbild, Tomoelastogramm und ein bei 60 Hz aufgenommenes Wellenbild eines gesunden Probanden (modifiziert und ins Deutsche übertragen nach Lang et al.).¹

2.2 Multifrequenz-Magnetresonanzelastographie

Die elastographische Bilderstellung aus einzelnen Anregungsfrequenzen ist im Vergleich zu einer Auswertung mehrerer Frequenzen anfälliger für Artefakte. Bei der Multifrequenz-MRE (MMRE) können Amplitudenverluste und damit einhergehende Signalauslöschungen, beispielsweise an Grenzflächen oder aufgrund von Störfaktoren, durch Amplituden anderer Frequenzen ausgeglichen werden. Auf diese Weise ist es möglich, auch dünne Gewebeschichten, zum Beispiel den Nierenkortex, elastographisch abzubilden.²⁵ Die technischen Grundlagen der MRE wurden bereits in diversen Studien getestet.^{8,13,20} Die medizinische Unbedenklichkeit der Vibrationen wurde von Ehman *et al.* nachgewiesen, indem die Autoren zeigten, dass die im Gewebe erzeugten Schwingungen innerhalb der durch die EU-Richtlinie EU 2002/44/EC festgelegten Grenzwerte liegen.³⁷

2.3 Tomoelastographie

In der Tomoelastographie wird zuerst eine Glättung der komplexen MRT-Rohdaten vorgenommen, bevor die weiteren für die Erstellung von Elastogrammen benötigten Berechnungen durchgeführt werden. Damit unterscheidet sie sich von der klassischen MMRE hinsichtlich der verwendeten Nachbearbeitungsmethoden. Insbesondere bei Aufnahmen mit geringem Signal-Rausch-Verhältnis (*engl. signal-to-noise ratio*, SNR) resultiert dieses Vorgehen in einem verbesserten Erhalt der Wellendaten.

Erst im Anschluss an die Glättung werden die Daten entpackt und es erfolgt die Anwendung einer Fourier-Transformation. Es schließt sich die Extraktion von Ein-Ebenenwellen in 12 Ausbreitungsrichtungen mit Hilfe eines gerichteten Hochpassfilters an. Aus diesen ebenen Wellen kann im nächsten Schritt durch die Rekonstruktion der Wellenzahlen eine komplexe Wellenfunktion gewonnen werden. Zuletzt werden die so generierten Daten in das Format eines 2-dimensionalen Bildes überführt.

Diese modifizierte Methode der Datenverarbeitung wird *k*-multifrequency dual elasto-visco (kMDEV) inversion genannt und zeichnet sich durch eine verbesserte Elimination von Artefakten aus.²⁵ Dadurch ermöglicht diese Technik eine Messung der SWS im gesamten Bildbereich und die gleichzeitige Darstellung der viskoelastischen Eigenschaften beider Nieren.²²

2.4 Technische Durchführung

Zur Schwingungsanregung des zu untersuchenden Gewebes erfolgte die Lagerung der Patienten in Rückenlage auf zwei, an die medizinische Druckluft angeschlossenen, Luftkissen. Diese wurden über der Nierenregion der Patienten platziert und die korrekte Lage über Lokalisationssequenzen kontrolliert und ggf. die Druckluftkissenlage korrigiert.

Die Impulserzeugung für die Vibration erfolgte über ein elektromechanisches Ventil, welches mithilfe eines elektrischen Ein-/Aus-Impulses den kontinuierlichen Fluss der Druckluft unterbricht. Die daraus resultierenden binären Impulse wurden über Schläuche in den MR-Raum und dort auf die Luftkissen übertragen. Diese transformierten den Impuls in eine mechanische Vibration, welche das darüber liegende Gewebe in Schwingungen versetzte. Die Frequenzen der Anregung beliefen sich dabei auf 40, 50, 60 und 70 Hertz (Hz). Entsprechend der Anregungsfrequenzen wurde dabei auch die motion-encoding gradient (MEG)-Frequenz auf 48,45 Hz bei Anregungen zwischen 40 und 60 Hz, beziehungsweise 52,41 Hz für die 70 Hz Anregungsfrequenz angepasst.^{1,22}

Die Messungen wurden an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen vom Modell Magnetom Sonata der Firma Siemens durchgeführt. Für die Aufnahmen wurde eine 12-Kanal phased-array Oberflächenspule verwendet, mit der die parallele Aufnahme mehrerer Bilder möglich ist. Zunächst wurden T2-Magnitudenbilder für die anatomische Beurteilung erstellt, indem elf, an der Längsachse der Nieren ausgerichtete, aufeinanderfolgende koronare Schichten beidseitig durch die Nieren gelegt und diese so gleichzeitig abgebildet wurden.

Die MRE-Messungen wurden als Single-Shot-Spin-EPI-Sequenz mit flusskompensierten

MEGs durchgeführt. Die Erfassung des dreidimensionalen Wellenfeldes erfolgte dabei mittels Messung an acht verschiedenen Wellenpunkten einer Vibrationsperiode. Für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt und gemittelt. Insgesamt erfolgten die Aufnahmen für alle Frequenzen über einen Zeitraum von vier Minuten ohne Atemkommandos für die Patienten. Die im Anschluss durchgeführte Nachverarbeitung der MRT-Daten erfolgte wie im Kapitel 2.3 Tomoelastographie beschrieben. Der genaue Prozess der Datenverarbeitung kann dabei in Lang *et al.* oder auf der Website www.bioqic-apps.charite.de eingesehen werden.

Für die DWI-Messungen wurden ebenfalls elf Schichten mittels Spin-EPI-Sequenz gemessen, mit einer Auflösung von $2,7 \times 2,7 \times 5 \text{ mm}^3$. Der b-Wert für die Berechnung der DWI-Bilder wurde mit 0 und 500 s/mm^2 festgesetzt und Mittelwerte aus zwei Zeitpunkten im Abstand von 17 Sekunden berechnet. Die BOLD-Messungen erfolgten mittels Multi-Gradientenecho-Sequenzen in drei Schichten mit einer Auflösung von $2,8 \times 2,8 \times 5 \text{ mm}^3$, wobei acht Echozeiten im Rahmen von 2,38 bis 37,72 ms innerhalb von 20 Sekunden zugrunde gelegt wurden.

Für die Auswertung der Bilder wurden von zwei Untersuchenden für jede Modalität in drei aufeinanderfolgenden Schichten Regions of Interest (ROIs) in die Magnitudenbilder gezeichnet. Dabei wurde das gesamte Nierenparenchym unter Ausschluss des Hilus einbezogen.¹

3 Ergebnisse

Bei der Betrachtung von IgAN-erkrankten Eigennieren im Vergleich zu Nieren von gesunden Kontrollprobanden zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den angewendeten MRT-Techniken (Abbildung 3).

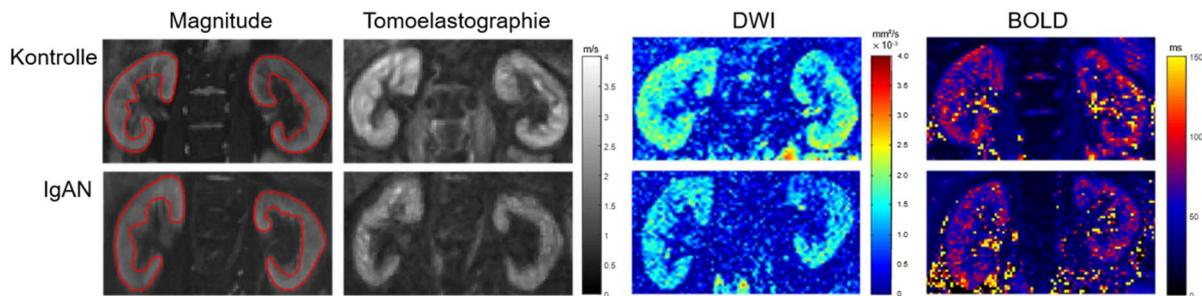


Abbildung 3 Magnitudenbilder mit exemplarischen ROIs, tomoelastographische Scherwellenkarten, DWI und BOLD-Bildgebung eines gesunden Probanden und eines IgAN-Patienten im CKD-Stadium 2 (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²) (modifiziert und ins Deutsche übertragen nach Lang et al.)¹

Generell war nur die Auswertung des kompletten Nierenparenchyms möglich, da in den fortgeschritten erkrankten Nieren keine bildmorphologische Differenzierung zwischen den anatomischen Subregionen der Nieren möglich war. Die Gegenüberstellung der SWS sowie des ADC von IgAN-erkrankten und gesunden Nieren (siehe Abbildung 4) ergab jeweils signifikante Unterschiede, wobei weder der Phasenwinkel des komplexen Schermoduls, noch die in den BOLD-Messungen erhobenen T2*-Werte einen Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Nieren nachweisen konnten. Sowohl die SWS ($2,34 \pm 0,15$ m/s Kontrolle vs. $1,86 \pm 0,32$ m/s IgAN; $P = <0,0001$), als auch der ADC ($1,81 \pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm²/s Kontrolle vs. $1,60 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ mm²/s IgAN; $P = 0,004$) waren jeweils in der IgAN-Gruppe vermindert.

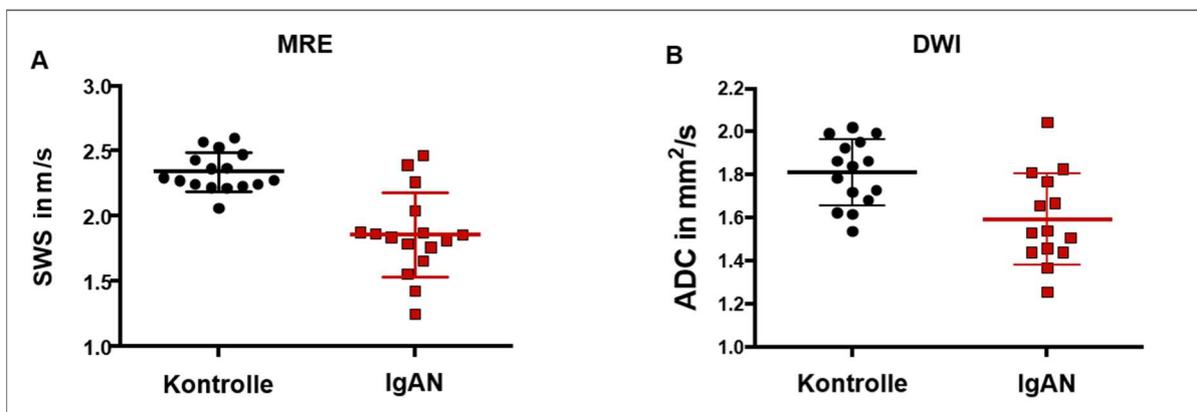


Abbildung 4 SWS (A) und ADC-Werte (B) der IgAN-Patienten und der Kontrollgruppe; signifikante Verminderung bei der Messwerte in der IgAN-Gruppe. (modifiziert und ins Deutsche übersetzt nach Lang et al.)¹

Die diagnostische Aussagekraft bezüglich der Unterscheidung von gesunden und an IgAN erkrankten Nieren wurde über die Fläche unter der Kurve (*engl.: area under the curve*, AUC) quantifiziert und ergab einen Wert von 0,8 für die DWI. Die MRE erzielte Werte von 0,9 für die AUC und erzielte dabei die besten Ergebnisse. Dabei konnte ein zu 81 % sensitiver und 100 % spezifischer Grenzwert von 2,05 m/s für die Scherwellengeschwindigkeit ermittelt werden. In Abbildung 5 sind die entsprechenden Kurven dargestellt.¹

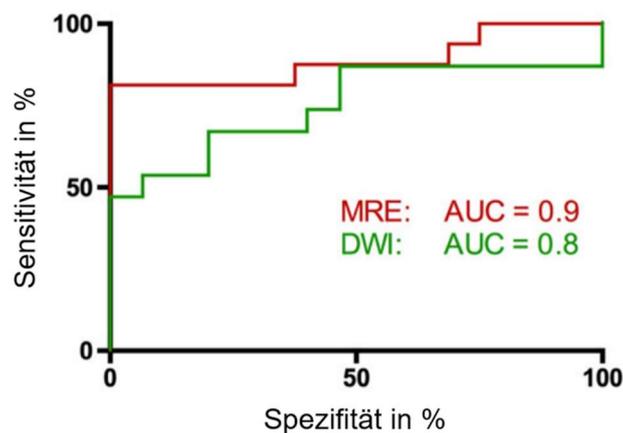


Abbildung 5 AUC-Kurven für MRE (rot) und DWI (grün) (ins Deutsche übersetzt nach Lang et al.)¹

Darüber hinaus stellte sich eine signifikante Korrelation zwischen der SWS und der GFR der Patienten dar. Für alle weiteren untersuchten Techniken konnte keine Korrelation zur GFR nachgewiesen werden. Der Protein-Kreatinin-Quotient korrelierte in keiner Weise mit den MRT-Messergebnissen. Auch bezüglich der technischen Durchführbarkeit lieferte die MRE mit 100 % die besten Ergebnisse. Von den DWI- beziehungsweise BOLD-Messungen waren nur 91 % beziehungsweise 87 % der Messungen verwertbar.¹

4 Diskussion

Bisherige Elastographiestudien konzentrierten sich hauptsächlich auf chronisch erkrankte Nieren ohne Aufteilung in einzelne Krankheitsbilder. Häufig lag der Schwerpunkt auf der weit verbreiteten diabetischen Nephropathie.^{7,23,26,38} Der Großteil dieser Studien wurde dabei allerdings mit Ultraschall-basierten Elastographieverfahren durchgeführt. Für die MRE liegen mit dieser Arbeit nur drei Publikationen zu chronischen Nierenerkrankungen vor.^{1,21,23} Nur Marticorena Garcia *et al.* untersuchte dabei eine Glomerulonephritis, nämlich die Lupus-Nephritis.²¹ Die zugrundeliegende Patientenkohorte war in Bezug auf die Nierenfunktion deutlich gesünder, als die von uns untersuchten IgAN-Patienten. Weiterhin wurden keine Patienten mit CKD-Stadium 5 untersucht, wodurch sich die von Marticorena Garcia *et al.* durchgeführte bildmorphologische Abgrenzung verschiedener anatomischer Substrukturen der Nieren erklären lässt. In dieser Studie war im CKD Stadium 1 ausschließlich in der Medulla eine statistisch signifikante Differenzierung zwischen erkrankten und gesunden Nieren mittels SWS möglich, schon bevor sich laborchemisch über die Abnahme des Kreatininwertes eine Nierenfunktionseinschränkung zeigte. Für das Gesamtparenchym konnte keine signifikante Abnahme der SWS in erkrankten Nieren festgestellt werden, allerdings ließ sich eine entsprechende Tendenz erkennen. Darüber hinaus zeigte sich eine Korrelation der SWS des Parenchyms in der MRE mit der GFR. Für die DWI- und BOLD-Messungen zeigten sich weder eine derartige Korrelation noch signifikante Unterschiede in den ADC- beziehungsweise T2*-Werten des Parenchyms zwischen gesunden und erkrankten Nieren. Die SWS des Parenchyms für das gesunde Kollektiv aus dieser Studie ist dabei mit 2,4 m/s vergleichbar mit der von uns ermittelten SWS von durchschnittlich 2,34 m/s, was für die Reliabilität der Tomoelastographie spricht.^{1,21}

Insgesamt zeigt die Mehrzahl der Elastographiestudien an chronisch erkrankten Eigenieren eine Abnahme der Steifigkeit mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung. Der direkte Vergleich zwischen den einzelnen Studien gestaltet sich dabei allerdings als schwierig, da sich einerseits die untersuchten Erkrankungen pathophysiologisch stark unterscheiden, andererseits teilweise unterschiedliche Techniken zur Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit beziehungsweise der Gewebesteifigkeit verwendet wurden. Darüber hinaus herrscht in der Literatur bislang keine Einigkeit über die Maßeinheit, in welcher die elastographisch ermittelten Daten angegeben werden.

Um eine Abnahme der Steifigkeit trotz der pathophysiologischen Fibrosierung des Nierengewebes, welche eine Zunahme der Steifigkeit erwarten lassen würde, zu erklären, muss ein weiterer pathophysiologischer Hintergrund in Betracht gezogen werden. Die Steifigkeit eines Gewebes beruht neben der Gewebebeschaffenheit auch auf dessen Perfusion. Letztere nimmt im Verlauf der Nierenerkrankung aufgrund einer Rarefizierung der Gefäße ab, wodurch auch der Druck auf das umliegende Gewebe abnimmt. Gleichzeitig kommt es im Rahmen der Nierenerkrankung zu einer Versteifung der Gefäßwände, was diesen Effekt zusätzlich verstärkt und es kommt insgesamt zu einer Zunahme der Steifigkeit.^{1,21} Schematisch dargestellt sind die Parenchymveränderungen in Abbildung 6.¹

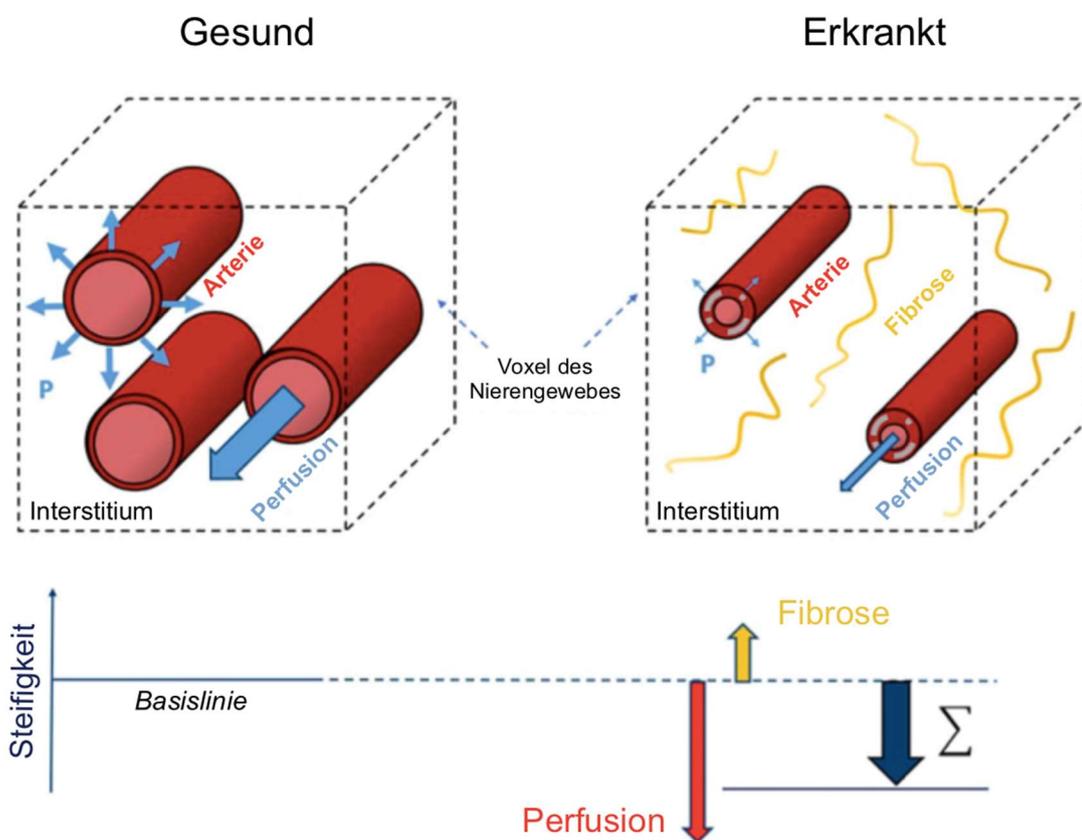


Abbildung 6 Die Gewebesteifigkeit wird durch zwei gegensätzliche Faktoren beeinflusst: Fibrosierung führt zur Steifigkeitszunahme (gelb), verminderter Perfusionsdruck bedingt eine Steifigkeitsabnahme (rot). Insgesamt überwiegt der Anteil des verminderten Perfusionsdrucks und damit die Steifigkeitsabnahme (blau). (ins Deutsche übersetzt nach Lang et al.)¹

5 Klinische Anwendungen

Glomerulonephritiden stellen, wie in Kapitel 1.1.2 Epidemiologie beschrieben, einen bedeutenden Anteil an den Nierenerkrankungen. Eine Detektion der Erkrankungen ist bisher allerdings nur mittels Nierenbiopsie oder indirekt über die Abnahme der Nierenfunktion möglich.⁴ Für letzteres wird im klinischen Alltag meist die anhand des Serumkreatinins berechnete GFR herangezogen. Dabei stellt allerdings der kreatininblinde Bereich bei nur gering eingeschränkter Nierenfunktion eine diagnostische Herausforderung dar. Verschlechterungen der Nierenfunktion zu Beginn einer chronischen Nierenerkrankung können dadurch nicht detektiert werden, wodurch es wiederum zu Verzögerungen in der Therapieeinleitung und damit der Eindämmung der Erkrankung und ihrer Folgeschäden kommt.³⁹

Die kreatininunabhängige, nichtinvasive MRE stellt demnach ein potentiell Instrument zur Früherkennung von Nierenerkrankungen dar. Für die Lupus-Nephritis konnten Marticorena Garcia *et al.* bei Patienten eine Parenchymveränderung in den Nieren mittels Elastographie nachweisen, bevor sich klassische Parameter zur Evaluation der Nierenfunktion, wie die GFR, veränderten.²¹ Eine Übertragbarkeit auf andere Nierenerkrankungen bleibt zu überprüfen und könnte einen wichtigen Schritt im Screening und der frühen Diagnosestellung von Nierenerkrankungen darstellen, da der Diagnosezeitpunkt deutlich vorverlegt und eine nötige Therapie frühzeitiger eingeleitet werden könnte.

Darüber hinaus kann ein intensiveres longitudinales Monitoring von Nierenerkrankungen ermöglicht werden, wovon bisher meist aufgrund der Komplikationen einer Nierenbiopsie abgesehen wird. Auch werden die Überwachung der Therapie und die Beurteilung von Therapieerfolg oder -versagen vereinfacht, wodurch es ermöglicht wird, mittels einer schnelleren Adaptation der Therapiemaßnahmen eine individuelle, auf den Patienten und dessen Krankheitsverlauf angepasste Therapie zu erstellen.

6 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Ergebnisse der vorliegenden, experimentellen Studie sind geeignet, eine Basis für zukünftige weiterführende Forschungen zu bilden. Es lassen sich anhand unserer Studie Grenzwerte zur Unterscheidung von gesundem und pathologisch verändertem Nierenparenchym definieren, diese sind jedoch auf das hier untersuchte Patientenkollektiv bezogen und nur bedingt auf die allgemeine Bevölkerung zu übertragen. Für die Verifizierung dieser Grenzwerte bedarf es weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv, im Idealfall mit einem multizentrisch angelegten Studiendesign. Auch könnte die Frage geklärt werden, ob eine Differenzierung der einzelnen CKD-Stadien möglich ist, wie es Studien an unselektierten CKD-Patienten nahelegen.²⁶ Zusätzlich wäre die Untersuchung von klinisch unauffälligen Patienten mit IgAN wünschenswert, um herauszufinden, ob eine Veränderung des Gewebes in der funktionellen MRT darstellbar ist, bevor sich klinische Parameter wie die GFR verändern. In diesem Zusammenhang wäre auch eine differenzierte Analyse der anatomischen Substrukturen der Nieren möglich.

Einen weiteren Forschungsansatz bietet der direkte Vergleich der IgAN mit anderen Glomerulonephritiden in der Tomoelastographie mit der Fragestellung, ob diese in der Lage ist, die einzelnen Nierenerkrankungen mit ihren verschiedenen pathophysiologischen Hintergründen voneinander zu unterscheiden und in diesem Rahmen generell in der Früherkennung Anwendung zu finden. Diesbezüglich könnte, beispielsweise in einer prospektiven Längsschnittstudie, untersucht werden, inwiefern das Anfertigen und der Vergleich von Elastogrammen über einen längeren Zeitraum hinweg Läsionen im Frühstadium einer Erkrankung demaskieren und so die Sensitivität der Methode zusätzlich verbessern können. Dieser Ansatz ist besonders für Angehörige von Risikogruppen, wie etwa bei genetischer Prädisposition, relevant. Darüber hinaus könnte eruiert werden, ob sich für Patientenkollektiven mit IgAN im elastographischen Bild Unterschiede zwischen chronisch funktionsgestörten Nieren und akuten Entzündungsreaktionen zeigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.
2. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol.* 1968;74, 694-695.
3. Hussain TA, Hussein MH, Mana HA, Akhtar M. Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Adv Anat Pathol.* 2017;24, 56–62.
4. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu Z-H, Fervenza F, Mezzano S, Floege J, Nachman PH, Gipson DS, Praga M, Glassock R, Radhakrishnan J, Hodson E, Rovin B, Jha V, Troyanov S, Li PK-T, Wetzels J. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012;2, 139-274.
5. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18, 1541–1548.
6. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:227–237.
7. Lin HY, Lee Y, Lin K, Chiu Y, Shin S, Hwang S, Chen H, Hung C. Association of Renal Elasticity and Renal Function Progression in Patients with Chronic Kidney Disease Evaluated by Real-Time Ultrasound Elastography. *Sci Rep.* 2017;7, 43303.
8. Streitberger K, Guo J, Tzschätzsch H, Hirsch S, Fischer T, Braun J, Sack I. High-resolution mechanical imaging of the kidney. *J Biomech.* 2014;47, 639–644.
9. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, Glassock RJ. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2, 16001.
10. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthouix F, Bonsib S, Bruijn JA, Cattran DC, Coppo R, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Feehally J, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hogg RJ, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76, 546-556.
11. Graham-Brown MP, Singh A, Wormleighton J, Brunskill NJ, McCann GP, Barratt J, Burton JO, Xu G. Association between native T1 mapping of the kidney and renal fibrosis in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20, 256.

12. Li X, Xu X, Zhang Q, Ren H, Zhang W, Liu Y, Yan F, Chen N. Diffusion weighted imaging and blood oxygen level-dependent MR imaging of kidneys in patients with lupus nephritis. *J Transl Med.* 2014;12, 295.
13. Bensamoun SF, Robert L, Leclerc GE, Debernard L, Charleux F. Stiffness imaging of the kidney and adjacent abdominal tissues measured simultaneously using magnetic resonance elastography. *Clin Imaging.* 2011;35, 284-287.
14. Okazaki K, Suzuki Y, Kobayashi T, Kodama F, Horikoshi S, Tomino Y. (2011). Influence of the period between onset of IgA nephropathy and medical intervention on renal prognosis. *Health.* 2011;3(8), 518-523.
15. Woo KT, Wong KS, Lau YK, Chiang GS, Lim CH. Hypertension in IgA nephropathy. *Ann Acad Med Singap.* 1988;17(4), 583-588.
16. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science.* 1995;269(5232), 1854-1857.
17. Low G, Owen NE, Joubert I, Patterson AJ, Graves MJ, Glaser KJ, Alexander GJ, Lomas DJ. Reliability of magnetic resonance elastography using multislice two-dimensional spin-echo echo-planar imaging (SE-EPI) and three-dimensional inversion reconstruction for assessing renal stiffness. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(3), 844-850.
18. Prezzi D, Neji R, Kelly-Morland C, Verma H, O'Brien T, Challacombe B, Fernando A, Chandra A, Sinkus R, Goh V. Characterization of Small Renal Tumors With Magnetic Resonance Elastography: A Feasibility Study. *Invest Radiol.* 2018;53(6), 344-351.
19. Rouvière O, Souchon R, Pagnoux G, Ménager JM, Chapelon JY. Magnetic resonance elastography of the kidneys: feasibility and reproducibility in young healthy adults. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(4), 880-886.
20. Dittmann F, Tzschätzsch H, Hirsch S, Barnhill E, Braun J, Sack I, Guo J. Tomoelastography of the abdomen: Tissue mechanical properties of the liver, spleen, kidney, and pancreas from single MR elastography scans at different hydration states. *Magn Reson Med.* 2016;78(3), 976-983.
21. 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(2), 89-97.
22. 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(4), 2126-2134.
23. Brown RS, Sun MRM, Stillman IE, Russell TL, Rosas SE, Wei JL. The utility of magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(6), 970-978.

24. Kline TL, Edwards ME, Garg I, Irazabal MV, Korfiatis P, Harris PC, King BF, Torres VE, Venkatesh SK, Erickson BJ. Quantitative MRI of kidneys in renal disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(3), 629-638.
25. Tzschätzsch H, Guo J, Dittmann F, Hirsch S, Barnhill E, Jöhrens K, Braun J, Sack I. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Med Image Anal*. 2016;30, 1-10.
26. 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(6), 293-300.
27. Grossmann M, Tzschätzsch H, Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Hoyer BF, Grittner U, Lerchbaumer M, Trong MN, Schultz M, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. *Radiology*. 2019;00, 1-9.
28. Bob F, Grosu I, Sporea I, Bota S, Popescu A, Sirli R, Petrica L, Schiller A. Is there a correlation between kidney shear wave velocity measured with VTQ and histological parameters in patients with chronic glomerulonephritis? A pilot study. *Med Ultrason*. 2018;20, 27–31.
29. Liu Y, Zhang GM, Peng X, Wen Y, Ye W, Zheng K, Li X, Sun H, Chen L. Diffusional kurtosis imaging in assessing renal function and pathology of IgA nephropathy: a preliminary clinical study. *Clin Radiol*. 2018;73(9), 818-826.
30. Feng Q, Ma Z, Wu J, Fang W. DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis - correlation with renal histology. *Eur Radiol*. 2015;25(1), 92-98.
31. Zheng Z, Yan T, Jia J, Li D, Wei L, Shang W, Shi H. Assessment of Renal Pathological Changes in Lupus Nephritis Using Diffusion Weighted Imaging: A Multiple Correspondence Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43, 847-859.
32. Xin-Long P, Jing-Xia X, Jian-Yu L, Song W, Xin-Kui T. A preliminary study of blood-oxygen-level-dependent MRI in patients with chronic kidney disease. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(3), 330-335.
33. Shi H, Jia J, Li D, Wei L, Shang W, Zheng Z. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging for detecting pathological patterns in patients with lupus nephritis: a preliminary study using gray-level co-occurrence matrix analysis. *J Int Med Res*. 2018;46(1), 204-218.
34. Rapacchi S, Smith RX, Wang Y, Yan L, Sigalov V, Krasileva KE, Karpouzas G, Plotnik A, Sayre J, Hernandez E, Verma A, Burkly L, Wisniacki N, Torrington J, He X, Hu P, Chiao PC, Wang DJJ. Towards the identification of multi-parametric quantitative MRI biomarkers in lupus nephritis. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(9), 1066-1074.
35. Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(4), 757-774.
36. Hirsch S, Braun J, Sack I. Magnetic Resonance Elastography: Physical Background and Medical Applications. Weinheim, Deutschland: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2017.

37. Ehman EC, Rossman PJ, Kruse SA, Sahakian AV, Glaser KJ. Vibration safety limits for magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol*. 2008;53(4), 925-935.
38. Gungor O, Guzel F, Sarica M, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N, Gorgel A, Altunoren O. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Quarterly*. 2018;35(2), 169-172.
39. Melamed ML, Bauer C, Hostetter TH. eGFR: is it ready for early identification of CKD? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5), 1569-1572.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophia Theresa Lang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Charakterisierung der viskoelastischen Gewebeeigenschaften der Niere bei Immunglobulin A-Nephropathie mittels Magnetresonanzelastographie“, engl. „Characterisation of viscoelastic tissue properties of kidneys with immunoglobulin A nephropathy using magnetic resonance elastography“

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) 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

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Investigative Radiology*. 2019 Oct;54(10), 669-674.

Beitrag im Einzelnen:

Das Projekt ergibt sich als Folgestudie aus Arbeiten zur Anwendung der MR-basierten Elastographie an Transplantatnieren der AG Elastographie der Charité Berlin.

Zunächst absolvierte Sophia Theresa Lang eine 6-monatige Einarbeitungsphase in die renale MRT- und MRE-Bildgebung. Frau Lang übernahm die Patientenrekrutierung, welche über die Kliniken für Nephrologie, Radiologie und Rheumatologie der Charité erfolgte.

Die Gespräche mit den Patienten in Vorbereitung auf die Untersuchungen oblagen ebenso der Promoventin wie die Koordination der Untersuchungstermine für die gesunden und erkrankten Probanden.

Zusammen mit Herrn Dr. Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, der die Promoventin im Rahmen ihrer Dissertation betreute, führte Frau Lang jede Probandenaufklärung sowie das Einholen der schriftlichen Einverständniserklärung durch. Sie übernahm die Betreuung der Probanden vor, während und nach den Messungen und führte die Messungen unter Herrn Dr. Marticorena Garcias Supervision durch.

Im Anschluss an die Messungen erfolgte, ebenfalls unter der Supervision durch den Betreuer, die Auswertung der erhobenen MRT-Daten mittels MatLab durch Frau Lang. Zusammen nahmen sie die statistische Auswertung der Messergebnisse vor. Weitere dafür benötigten Daten wurden von Frau Lang retrospektiv aus Messungen der klinischen Routine zusammengetragen und in eine entsprechende Datenbank überführt und sie erstellte alle für die Publikation benötigten Graphen, Tabellen und Abbildungen.

Die das Projekt begleitende, umfangreiche Literaturrecherche wurde ebenfalls von Frau Lang durchgeführt.

Die Promoventin erstellte unter Supervision von Herrn Dr. Marticorena Garcia den Erstentwurf des Manuskripts zur Publikation. Durch Einbezug hilfreicher Kommentare der Ko-

Autoren erstellen sie das finale Manuskript und modifizieren es erneut nach der Revision durch die Gutachter.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISi Web of KnowledgeSM)

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 |

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Invest. Radiol.* 2019;54, 669-674.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000585>

Lebenslauf

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

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

Publikationsliste

Wissenschaftliche Fachartikel:

Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, Marticorena Garcia SR. Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. *Investigative Radiology*. 2019;54(10), 669-674.
doi: 10.1097/RLI.0000000000000585.
Impact-Faktor: 5.156 (Stand: 2019/2020)

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, **Lang ST**, Trong MN, 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, 949-954.
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(4), 2126-2134.
doi: 10.1002/mrm.26892.
Impact-Faktor: 3.858 (Stand 2018/2019)

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(3), 676-684.
doi: 10.1148/radiol.2019182574.
Impact-Faktor: 7.608 (Stand 2019)

Wissenschaftliche Konferenzbeiträge:

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 glomerulonephritis using novel time-harmonic elastography. 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 den Menschen danken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben und ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt in erster Linie Dr. Stephan Rodrigo Marticorena Garcia für die gute Betreuung, da er diese Arbeit überhaupt erst möglich machte und mich vom Beginn des Projekts an unterstützte. Aus der engen Zusammenarbeit und dem fachlichen Austausch erwuchsen viele für diese Arbeit essentielle Ideen und Erkenntnisse. Darüber hinaus bin ich ihm für die vielen Korrekturen dankbar, die er mit großer Sorgfalt vornahm.

Des Weiteren möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Ingolf Sack danken, der die Arbeitsgemeinschaft Elastography mit großer Kompetenz leitet und sich zudem für individuelle Probleme und Korrekturen Zeit nimmt.

Auch den anderen Mitgliedern der AG Elastography gilt mein Dank. Insbesondere möchte ich dabei Dr. Heiko Tzschätzsch hervorheben, der bei Problemen immer ein offenes Ohr und einen passenden Rat hatte, sowie meine Mit-Doktoranden Christian Burkhardt und Markus Grossmann, mit denen ein reger Austausch zu einer hervorragenden Zusammenarbeit führte und oftmals eine große emotionale Unterstützung bot.

Außerdem gilt ein außerordentlicher Dank meinen lieben Kommilitonen und Freunden Lisa Zschke, Lukas Hübner und Andreas Magnus, die mir mit Rat und Tat beiseite standen und mich immer wieder inhaltlich und menschlich unterstützten. Aus den Diskussionen mit ihnen entstanden wichtige Anregungen, ohne die diese Arbeit nicht dieselbe wäre.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen beiden Eltern, Nicola und Bernd Lang, ohne die ich nicht an dem Punkt im Leben stehen würde, an dem ich bin, die mich immer bedingungslos unterstützen und mir stets vor Augen hielten, wofür es sich zu kämpfen lohnt.