

Aus dem CharitéCentrum 6
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Renale zeitharmonische Elastographie – ein innovativer Ansatz zur bildgestützten Quantifizierung der viskoelastischen Eigenschaften der Niere für die klinische Diagnostik

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Stephan Rodrigo Marticorena Garcia

Eingereicht: April 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ernst Michael Jung

para Beatrix y Nicolás David

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	8
1.1 Nierenerkrankungen	8
1.1.1 Glomerulonephritis.....	9
1.1.2 Nierentransplantatversagen	10
1.2 Diagnostik	10
1.2.1 Serum-/Urin-Laboranalytik renaler Erkrankungen	11
1.2.2 Bildgebung der Niere	12
1.3 Elastographie	14
1.3.1 Theorie der Viskoelastizität.....	15
1.3.2 Strategien zur Messung der renalen Gewebesteifigkeit	19
1.3.3 Bisherige Arbeiten zur Ultraschall- und MRT-Elastographie der Niere	24
1.4 Fragestellung und Hypothesen.....	26
EIGENE ARBEITEN.....	27
2.1 Zeitharmonische Ultraschallelastographie der Niere	27
2.1.1 Methodenetablierung am Gesunden (<i>Originalarbeit 1</i>).....	27
2.1.2 Translation der zeitharmonischen Ultraschallelastographie – frühe Detektion einer Glomerulonephritis (<i>Originalarbeit 2</i>).....	35
2.2 Multifrequente Magnetresonanzelastographie der Niere.....	46
2.2.1 Methodenetablierung – regionale Unterschiede innerhalb der Niere und physiologische Einflüsse (<i>Originalarbeit 3</i>).....	46
2.2.2 Translation der renalen multifrequenten Magnetresonanzelastographie – Detektion einer IgA-Nephropathie (<i>Originalarbeit 4</i>).....	57
2.2.3 Translation der renalen multifrequenten Magnetresonanzelastographie – frühe Detektion einer Lupusnephritis bei erhaltener Nierenfunktion (<i>Originalarbeit 5</i>)....	65
2.3 Translation der multifrequenten Magnetresonanzelastographie auf das Nierentransplantat.....	76

2.3.1	Detektion einer Nierentransplantatdysfunktion mittels multifrequenter Magnetresonanzelastographie (<i>Originalarbeit 6</i>)	76
DISKUSSION		83
3.1	Strukturell-funktionelle Einflüsse auf die renale Steifigkeit	83
3.2	Physiologische Einflüsse auf die renale Steifigkeit	87
3.3	Veränderungen der Gewebemechanik der erkrankten Niere	88
3.4	Veränderungen der renalen Viskoelastizität nach Transplantation und Funktionsverlust	91
3.5	Zukünftige klinische Anwendungen der Elastographie	92
3.6	Limitation	94
ZUSAMMENFASSUNG		95
EIGENE ORIGINALARBEITEN ALS BESTANDTEIL DIESER HABILITATIONSSCHRIFT		97
LITERATURVERZEICHNIS		98
ABBILDUNGSVERZEICHNIS		105
DANKSAGUNG		106
ERKLÄRUNG		107

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparenter Diffusionkoeffizient, engl. <i>Apparent diffusion coefficient</i>
ARFI	engl. <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AUC	Fläche unter der Kurve, engl. <i>Area under the curve</i>
B-Mode	engl. <i>Brightness mode</i>
BOLD	engl. <i>Blood oxygen level-dependent</i>
CKD	chronische Nierenerkrankung, engl. <i>Chronic kidney disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CT	Computertomographie
CTR	gesunde Studienteilnehmer (Kontrolle)
DWI	Diffusionsbildgebung, engl. <i>Diffusion-weighted imaging</i>
EDV	enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit, engl. <i>End-diastolic velocity</i>
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient, engl. <i>Intraclass correlation coefficient</i>
IgA	Immunglobulin A
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcome</i>
KV	Kevin-Voigt (Modell)
LFE	<i>Local frequency estimation</i>
MDEV	<i>Multifrequency dual elasto-visco inversion</i>
MEG	Bewegungskodiergradient, engl. <i>Motion-encoding gradient</i>
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PSV	Maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit, engl. <i>Peak systolic velocity</i>
pSWE	engl. <i>point Shear Wave Elastography</i>
RI	Widerstandsindex, engl. <i>Resistive index</i>
ROI	untersuchte Fläche, engl. <i>Region of interest</i>
SE-EPI	engl. <i>Spin-echo echo-planar imaging</i>

SWEI	engl. <i>Shear Wave Elastography Imaging</i>
SWS	Scherwellengeschwindigkeit, engl. <i>Shear wave speed</i>
THE	Zeitharmonische Elastographie, engl. <i>Time-harmonic Elastography</i>

Symbolverzeichnis

L_0	Ausgangslänge
ϵ_N	Normaldeformation
ϵ_T	Scherdeformation
$\dot{\epsilon}$	Scherdeformationsgeschwindigkeit
σ_N	Normalspannung
σ_T	Tangentialspannung
Δp	Druckänderung
E	Elastizitätsmodul, engl. Young's modulus
f	Frequenz
G^*	komplexer Schermodul
G'	Realteil des komplexen Schermoduls = Speichermodul, engl. Storage modulus
G''	Imaginärteil des komplexen Schermoduls = Verlustmodul, engl. Loss modulus
K	Kompressionsmodul
ΔL	Längenänderung
ϵ	Deformation, engl. <i>Strain</i>
η	Viskosität
μ	Schermodul, engl. <i>Shear modulus</i>
ρ	Dichte
σ	Spannung, engl. <i>Stress</i>
ω	Kreisfrequenz

Einleitung und Fragestellung

Die Niere ist ein sehr vielseitiges Organ und spielt eine zentrale Rolle in der Kreislaufregulation, der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, der Homöostase des Säure-Basen-, des Wasser- und des Elektrolythaushaltes, bei Stoffwechselprozessen wie der Gluconeogenese, bei der endokrinen Funktion wie der Erythropoese sowie beim Knochenstoffwechsel. Diesen unterschiedlichen funktionellen Anforderungen wird die Niere durch einen komplexen Aufbau auf kleinem Raum gerecht(1). Eine quantitative Bildgebung, die die renalen Subregionen wie die Nierenrinde (lat. *Cortex*) und das Nierenmark (lat. *Medulla*) differenzieren kann, ist zwingend erforderlich, um Krankheitsprozesse, die sich in je spezifischen Subregionen manifestieren, detektieren und differenzieren zu können.

1.1 Nierenerkrankungen

Im Allgemeinen unterteilt man Nierenerkrankungen nach der Dauer des Nierenversagens in eine akute und eine chronische Form. Über 3 Monate bestehende pathologische Veränderungen der Niere mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen werden allgemein als chronische Nierenerkrankung (engl. *Chronic kidney disease*, CKD) bezeichnet(2). Nierenerkrankungen haben weltweit eine Prävalenz von 13 %(3). Die Mortalität einer leichten bis schweren Nierenfunktionsstörung liegt bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung in Abhängigkeit des CKD-Stadiums (siehe 1.2.1) zwischen 19,5 und 45,7 %. Zudem haben diese Patienten eine erhöhte Prävalenz einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung, eines Diabetes oder einer Anämie(4). Die Pfade der Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung sind heterogen. Es finden sich jedoch immer strukturelle Veränderungen, die zu einer irreversiblen Schädigung der Niere mit einhergehendem Funktionsverlust führen. Die Symptome sind häufig unspezifisch, so dass die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfolgt(5). Entsprechend dem Vorliegen einer systemischen Erkrankung und der Lokalisation innerhalb der Niere werden chronische Nierenerkrankungen von der *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) in eine glomeruläre Erkrankung, tubulointerstitielle, vaskuläre sowie zystische und kongenitale Erkrankungen unterteilt(6).

1.1.1 Glomerulonephritis

Die Glomerulonephritis verursacht 20 % aller chronischen Nierenerkrankungen und betrifft insbesondere junge Menschen. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe immunkomplexvermittelter, renaler Erkrankungen, die durch chronische Entzündungen des Glomerulums sowie Proliferationen der Basalmembran, der Mesangiumzellen und des Kapillarendothels charakterisiert sind. Chronische Entzündungen führen zu glomerulären und tubulointerstitiellen Fibrosen(7). Die Nierenfunktion nimmt mit fortschreitender Krankheitsdauer und -ausprägung ab, wodurch es letztendlich zu einem terminalen Nierenversagen kommt(8,9). Insgesamt stellt die Glomerulonephritis die dritthäufigste Ursache eines terminalen Nierenversagens dar(10). Das klinische Erscheinungsbild ist unspezifisch und variabel. Es reicht von asymptomatisch bis hin zu massiven Wassereinlagerungen, nephrotischem Syndrom und Urämie(8,9).

Die Klassifikation erfolgt auf der Grundlage der Pathologie oder dem klinischen Erscheinungsbild. Pathologisch werden vier Hauptgruppen unterschieden: i) glomeruläre Beteiligung, ii) zelluläre Einbeziehung, iii) Zellzerstörung und iv) Veränderungen der nichtzellulären glomerulären Komponenten wie Matrixakkumulation und Immunkomplexanlagerungen. Die Klassifikation nach dem klinischen Erscheinungsbild umfasst fünf Hauptgruppen: i) asymptomatische Urinveränderungen, ii) nephritisches Syndrom, iii) rasch progrediente Glomerulonephritis, iv) nephrotisches Syndrom und v) chronische Glomerulonephritis(8). Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden neben der Glomerulonephritis als übergeordnetes Krankheitsbild auch die Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie(11) und die Lupusnephritis(12) als Vertreter der Glomerulonephritis einzeln untersucht.

Die Therapie erfolgt entsprechend der Leitlinien der KDIGO aus dem Jahr 2012 und richtet sich im Wesentlichen nach der histologisch gesicherten Ätiologie und Schwere des klinischen Erscheinungsbildes(2). Dies setzt eine entsprechende Diagnostik voraus.

1.1.2 Nierentransplantatversagen

Die gemeinsame Endstrecke vieler Nierenerkrankungen stellt das terminale Nierenversagen dar, das als Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR)(13) unter $15 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ definiert ist(14). Bei einer terminalen Niereninsuffizienz kommen zwei lebensnotwendige Nierenersatzverfahren zum Einsatz: die Dialyse und die Nierentransplantation. Dabei stellt die Nierentransplantation bis heute das einzige Verfahren zur Wiederherstellung der Nierenfunktion dar. Bei Nierentransplantaten unterscheidet man hinsichtlich des Spenderorgans Kadavernieren und Lebendspendernieren(15). 2019 wurden in Deutschland insgesamt 2132 Nieren transplantiert, darunter 520 Lebendspenden(16). Nieren sind die am häufigsten transplantierten Organe in Deutschland. In mehreren europäischen Ländern werden Nieren- und andere Organtransplantate länderübergreifend über Eurotransplant organisiert. Die Nachfrage überschreitet jedoch deutlich das Angebot, so dass aktuell in Deutschland 7100 Patienten auf ein Nierentransplantat warten und die aktuelle Wartezeit 7 Jahre beträgt(15-17). Das Nierentransplantat wird anders als die Eigenniere in das Becken transplantiert, und die Nierengefäße werden entsprechend an die Iliakalgefäße anastomosiert(18). Das Nierentransplantat befindet sich in der Regel (bei schlanken Empfängern) mit einer Tiefe von ca. 2 – 5 cm in Relation zum Hautniveau relativ nah an der Körperoberfläche.

Chronisches Transplantatversagen ist histologisch durch eine interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, okklusive Gefäßveränderungen und Glomerulosklerose charakterisiert. Ursachen hierfür sind unter anderem eine chronische Antikörper- oder T-Zell-vermittelte Immunreaktion sowie medikamentös bedingte Nierenparenchymschädigungen wie sie bei einer Calcineurininhibitortoxizität vorkommen können(19-21).

Ein diagnostisches Verfahren zur Erkennung früher struktureller Veränderungen ist wünschenswert, um durch möglichst frühen Therapiebeginn das Transplantatüberleben zu verbessern.

1.2 Diagnostik

Die Diagnostik von Nieren und Nierentransplantaten erfolgt im Wesentlichen auf der Grundlage von Serum-/Urinanalysen. Bei den bildgebenden Verfahren kommt primär nach

wie vor die Sonographie zum Einsatz. Das Ziel der Diagnostik besteht in der indirekten Erfassung der Nierenfunktion und struktureller Veränderungen der Niere.

1.2.1 Serum-/Urin-Laboranalytik renaler Erkrankungen

Die Bestimmung der GFR aus dem Serumkreatinin ist die am weitesten verbreitete Methode zur Einschätzung der Nierenfunktion(2,13,18,22) und Bestimmung des Schweregrads einer Nierenerkrankung. In der Literatur werden verschiedene Formeln zur Berechnung der GFR anhand des Serumkreatinins verwendet; am häufigsten erfolgt die Berechnung mittels der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)-Formel(23), die auch zur Berechnung aller in dieser Habilitationsschrift verwendeten GFR-Werte verwendet wurde. Der Normbereich für junge Männer liegt bei ca. $130 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und bei jungen Frauen bei ca. $120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (22). Entsprechend den KDIGO-Richtlinien wird die chronische Nierenerkrankung in 5 Stadien unterteilt (von CKD-Stadium 1 = Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion bis CKD-Stadium 5 = terminale Niereninsuffizienz). Eine Abnahme der GFR unter $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ wird häufig als Grenzwert für das Vorliegen einer verringerten Nierenfunktion herangezogen. Obwohl die Kreatininbestimmung zu den Standardverfahren in der klinischen Routine gehört, besitzt sie einige wesentliche Limitationen. Ein pathologischer Anstieg des Kreatinins im Blutserum zeigt sich erst, wenn bereits 50 % der Glomeruli geschädigt sind und stellt somit frühe Krankheitsprozesse unzureichend dar. Weitere Limitationen sind intraindividuelle Schwankungen sowie die Abhängigkeit von der Muskelmasse und der ethnischen Zugehörigkeit(14,24).

Darüber hinaus werden in der klinischen Routine weitere Marker wie die Proteinurie, die Albuminurie, Urinsedimentanormalitäten und Elektrolytverschiebungen verwendet, um die Lokalisation und den Grad der Nierenschädigung zu charakterisieren. Die Proteinurie steht allgemein für eine vermehrte Anreicherung von Proteinen im Urin und spiegelt somit einen unphysiologischen renalen Verlust des Plasmaproteins wider. Drei Ursachen sind hierfür bekannt: i) eine erhöhte glomeruläre Permeabilität, ii) eine unvollständige tubuläre Resorption regulär filtrierter niedrigmolekularer Proteine (tubuläre Proteinurie) und iii) eine erhöhte Plasmakonzentration durch beispielsweise Überproduktion oder Leichtketten von Immunglobulinen. Den größten Anteil aller Urinproteine macht das Albumin aus. Daher liegen Empfehlungen vor, das Urinalbumin anstelle der Gesamturinproteinmenge zu bestimmen. Die o.g. tubulären Proteine und das Urinalbumin sind pathognomonisch für Nierenerkrankungen.

Eine Albuminkonzentration im Urin über 30 mg/d wird als weiteres Kriterium einer chronischen Nierenerkrankung hinzugezogen und definiert eine CKD im Stadium 1, die eine normwertige GFR aufweist. Als Urinsedimente werden Zellen, Kristalle und Mikroorganismen zusammengefasst und sind ebenfalls pathognomonisch für Nierenerkrankungen. Störungen des Elektrolythaushaltes können durch Störungen der renalen tubulären Resorption oder Sekretion hervorgerufen werden, und einige von ihnen können pathognomonisch für renale Erkrankungen sein(2,18).

Diese nichtinvasiven Tests dienen in der klinischen Routine zusammen mit den bildgebenden Verfahren, welche im *Kapitel 1.2.2* näher erläutert werden, zur primären Abklärung bei Verdacht auf eine Nierenerkrankung. Obwohl viele der nichtinvasiven Tests pathognomonisch sind, sind sie jedoch überwiegend unspezifisch und können durch weitere Faktoren beeinflusst werden(14). Die genaue Ätiologie ist bei Nierenerkrankungen jedoch therapeutisch und prognostisch von größter Relevanz. Der Referenzstandard für die Diagnosesicherung ist die Histopathologie mittels renaler Biopsie. In der Regel erfolgt die perkutane Biopsie unter Lokalanästhesie und ultraschallgestützt mittels einer 14 – 18 Gauge Biopsienadel. Seltener erfolgt die Biopsie mittels Computertomographie oder intravasalem Biopsiekatheter und kontrastmittelgestützter Angiographie(2,18). Eine wesentliche Limitation der renalen Biopsie stellt ihr invasiver Charakter dar mit Komplikationen wie Schmerzen, der möglichen arteriovenösen Fistelbildung und einem erhöhten Blutungsrisiko(25,26). Letzteres ist durch die sehr gute Durchblutung der Niere, welche 20 % des Herzminutenvolumens (ca. 1,2 L Blut) beträgt, von besonderer Relevanz(1). Bei einem hohen Blutungsrisiko kann alternativ angiographisch eine transjuguläre Nierenbiopsie erfolgen(27).

1.2.2 Bildgebung der Niere

Die Sonographie stellt bei vielen Fragestellungen zu möglichen Nierenerkrankungen die bildgebende Methode der ersten Wahl dar(5). Die sonographische Bildgebung beruht auf der Erzeugung und Detektion von Kompressionswellen (siehe *Kapitel 1.3.1*). Hierfür kommen piezoelektrische Elemente zum Einsatz, welche sich im Ultraschallkopf befinden und eine elektrische Spannung in eine mechanische Deformation umwandeln und umgekehrt. Die Kompressionswellen interagieren mit dem Gewebe und führen insbesondere über Reflexion und Streuung zur Bildentstehung. Reflektiert werden Wellen an Grenzflächen verschiedener Gewebe. Die Streuung erfolgt innerhalb des Gewebes an kleinen Inhomogenitäten und ist

gewebespezifisch. Die Absorption beschreibt physikalisch eine Umwandlung der Wellenenergie in thermische Energie. Sie trägt zusammen mit der Reflexion und Streuung zur Gesamtintensität des Bildes (in Abhängigkeit von der Eindringtiefe) bei. Der B-Mode-Ultraschall (engl. *Brightness mode*) basiert auf einer zweidimensionalen Darstellung dieser Wechselwirkungen. Das resultierende Grauwertbild wird B-Bild genannt. Im Rahmen der Nierendiagnostik wird der B-Mode neben der Messung von Größen wie der Nierengröße (Nierenpolabstand) und der Parenchymsaumbreite zur Beurteilung der Echogenität renaler Strukturen wie Rinden-Mark-Abgrenzung, Harnstauung, Zysten und Raumforderungen verwendet. Bei eingeschränkter Nierenfunktion finden sich typischerweise eine verminderte Rinden-Mark-Differenzierung, eine Nierengrößenminderung sowie eine Parenchymsaumverschmälerung(28,29).

Funktionell wird die B-Bildgebung durch die Doppler-Untersuchung ergänzt. Die Kombination aus B-Mode und Dopplersonographie wird auch Duplexsonographie genannt. Unter Nutzung des Dopplereffektes kann die Bewegung (von Erythrozyten im Blutgefäß) innerhalb eines Messfensters relativ zum Schallkopf bestimmt werden. Dadurch können Blutflussrichtungen und -geschwindigkeiten im Gefäß (anhand der Erythrozytenbewegung) nichtinvasiv bestimmt werden. Die Blutflussgeschwindigkeiten können auf zwei Weisen dopplersonographisch dargestellt werden: mittels a) Farbdoppler und b) Spektraldoppler. Der Farbdoppler ist ein qualitatives Verfahren, bei dem der Blutfluss farblich kodiert wird. Die Kombination aus B-Bild und Doppler-Sonographie wird auch farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) genannt. Der Spektraldoppler dagegen erlaubt die quantitative Bestimmung des Blutflusses. Im Rahmen der Nierenuntersuchung spielt der gepulste Doppler (engl. *Pulsed-wave Doppler*, PWD) eine entscheidende Rolle bei der Quantifizierung der Organperfusion. In den Aa. arcuatae bzw. Aa. interlobares wird dabei der intrarenale Widerstandsindex (engl. *Resistive index*, RI) bestimmt. Der Normalwert beträgt 0,5 – 0,7. Der RI wird aus der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit (engl. *Peak systolic velocity*, V_{PSV}) und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit (engl. *End-diastolic velocity*, V_{EDV}) anhand der folgenden Formel berechnet(30,31):

$$RI = \frac{V_{PSV} - V_{EDV}}{V_{PSV}} \quad (1)$$

Obwohl die Sonographie eine etablierte, sehr gut verfügbare und kostengünstige Methode ist, weist sie Limitationen durch eine starke Untersucherabhängigkeit, eine begrenzte Eindringtiefe und Artefaktanfälligkeit an Luft-/Knochen- und Gewebegrenzen auf(30,31). Die quantitativen Analysen im Rahmen der klinischen Routine sind auf die Größen-(32) und RI-Bestimmungen beschränkt(30,31).

Die Szintigraphie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) spielen in der klinischen Routine zur Diagnose der chronischen Nierenerkrankung keine Rolle. Sie kommen nur bei gezielten Fragestellungen zum Einsatz und erfolgen dann oft unter intravenöser Kontrastmittelapplikation(5). Dabei gilt zu beachten, dass sowohl jodhaltiges (CT) als auch gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (MRT) bei einer GFR unter 30 mL/min/1,73 m² wegen des Risikos einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie bzw. der Ausbildung einer nephrogenen systemischen Fibrose kontraindiziert ist. Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel im MRT ist zudem durch den Nachweis von Gadoliniumablagerungen im Gehirn trotz aktuell fehlenden Nachweises einer damit verbundenen Pathologie restriktiv zu verwenden(33).

Ein robustes, quantitatives Monitoring wird benötigt, um die Erstdiagnose einer chronischen Nierenerkrankung sowohl bei Nieren als auch bei Nierentransplantaten frühzeitig zu stellen und auch einen Krankheitsprogress rasch zu erfassen. Damit können geeignete therapeutische Maßnahmen schneller initiiert werden, was letztendlich zur Senkung der Mortalität von Patienten mit CKD beitragen kann.

1.3 Elastographie

Die Palpation wird bereits seit Anbeginn der Medizin zur Untersuchung von Krankheiten eingesetzt(34). Pathologische Veränderungen, die mit einer Veränderung der Gewebesteifigkeit einhergehen wie beispielsweise Schwellungen, Tumore oder Fibrosen, können mit der tastenden Hand erfasst werden. Naturgemäß ist die Palpation durch ihren subjektiven Charakter und die Beschränkung auf oberflächlich gelegene Gewebestrukturen limitiert. Mit modernen Verfahren wie der Ultraschall- und Magnetresonanzelastographie können dagegen Veränderungen der Gewebesteifigkeit äquivalent zur manuellen Palpation nichtinvasiv innerhalb eines großen Wertebereiches (viskoses Blut, Schermodul $\mu = 0$ Pa bis elastischer Knochen, $\mu = 10$ GPa)(35) quantifiziert und mittels Elastogrammen (Steifigkeitskarten) visualisiert werden(29,36).

1.3.1 Theorie der Viskoelastizität

Die Gewebemechanik basiert auf physikalischen Eigenschaften der Elastizität und Viskosität sowie auf der Kombination aus beiden, der Viskoelastizität. Diese beruhen wiederum auf Spannungs-Deformationsbeziehungen innerhalb eines Festkörpers. Grundsätzlich können Gewebeeigenschaften statisch oder dynamisch erfasst werden(37). Zur Untersuchung tiefer Gewebeschichten werden dynamische mechanische Deformationsfelder im Körper angeregt und mittels Sonographie oder MRT-Bildgebung ausgelesen. Die für diese Habilitationsschrift relevanten Theorien und Gleichungen werden nachfolgend erläutert und beruhen auf publizierten Arbeiten von Sack *et al.*(29), Hirsch *et al.*(36), Landau und Lifshitz(38), Tschoegel(39), Lai *et al.*(40) sowie Aki und Richards(41).

Spannungs-Deformationsbeziehung

Spannung (engl. *Stress*, σ) beschreibt die auf einen Festkörper einwirkende Kraft (F) pro Flächeneinheit (A).

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (2)$$

Abhängig von den Materialeigenschaften des Festkörpers bewirkt die Spannung eine Deformation (engl. *Strain*, ϵ). In dieser Habilitationsschrift sind vor allem die Normalspannung und die Tangentialspannung relevant. Sie unterscheiden sich voneinander in der Richtung der einwirkenden Kraft und der daraus resultierenden Deformation entlang der einwirkenden Krafrichtung. Die Proportionalität zwischen einwirkender Spannung und resultierender Deformation wird durch einen Modul beschrieben, der das viskoelastische Verhalten des Materials beschreibt.

Elastizität

Elastizität beschreibt die Materialeigenschaft, die der plastischen Verformung von Festkörpern wie Knochen oder Stahl zugrunde liegt. In einem rein elastischen Festkörper wird die ursprüngliche Form nach Wegfall der externen Kraft durch Gegenstellkräfte wiederhergestellt

und ist somit reversibel. Das bedeutet, dass bei diesem Prozess eine Energieübertragung ohne Energieverlust stattfindet. Eine (masselose) Feder (engl. *Spring*) kann als Modell eines rein elastischen Materials betrachtet werden. Bei kleinen Spannungen auf ein isotropes, elastisches Material gilt das Hooke'sche Gesetz. Es beschreibt einen linearen Zusammenhang zwischen der einwirkenden Kraft und der resultierenden Deformation.

Bei der aus der Klinik bekannten manuellen Palpation zur Detektion von beispielsweise Gewebeverhärtungen führt eine externe Normalkraft zu einer Gewebedeformation. Die Deformation ist indirekt proportional zum Elastizitätsmodul (engl. *Young's modulus, E*). Die Normaldeformation (ϵ_N) kann als Quotient aus Normalspannung (σ_N) und dem Elastizitätsmodul beschrieben werden:

$$\epsilon_N = \frac{\sigma_N}{E} \quad (3)$$

Im einfachsten Fall beschreibt die Normaldeformation die relative Längenänderung (ΔL) bezogen auf die Ausgangslänge (L_0):

$$\epsilon_N = \frac{\Delta L}{L_0} \quad (4)$$

Äquivalent zu Gleichung 3 kann eine resultierende Scherdeformation (ϵ_T) als Quotient der Tangentialspannung (σ_T) und des Schermoduls (engl. *Shear modulus, μ*) dargestellt werden:

$$\epsilon_T = \frac{\sigma_T}{\mu} \quad (5)$$

Da sich biologisches Gewebe in dem mittels Elastographie gemessenen Bereich nahezu inkompressibel verhält, kann folgender vereinfachter Zusammenhang zwischen dem Elastizitäts- und Schermodul hergestellt werden:

$$E = 3 \cdot \mu \quad (6)$$

Der Kompressionsmodul (K) beschreibt die relative Volumenänderung bei Druckänderung. K wird als Quotient zwischen der Druckänderung (Δp) und dem Quotienten aus der relativen Volumenänderung pro Original-Volumen ($\Delta V/V_0$) angegeben:

$$K = -\frac{\Delta p}{\Delta V/V_0} \quad (7)$$

Der Kompressionsmodul findet bei der Beschreibung der Kompressionswelle weitere Verwendung und wird im *Kapitel 1.3.1, Wellentheorie* näher erläutert.

Viskosität

Die Viskosität (η) beschreibt die Mechanik in Flüssigkeiten wie Blut oder Sirup. Bei einer geringen Spannung resultiert ein laminarer Fluss, und es wird von einer Newton'sche Flüssigkeit gesprochen. Durch den Reibungswiderstand, welcher wiederum von der Deformationsgeschwindigkeit abhängig ist, wird die Bewegungsenergie in Wärme umgewandelt. Diese Wärmeenergie steht der mechanischen Arbeit somit nicht mehr zur Verfügung. Als Modell eines rein viskosen Mediums kann ein Dämpfer (engl. *Dashpot*) verwendet werden. Die Scherdeformationsgeschwindigkeit ($\dot{\epsilon}$) wird als Quotient der Tangential-Spannung und der Viskosität beschrieben:

$$\dot{\epsilon}_T = \frac{\sigma_T}{\eta} \quad (8)$$

Viskoelastizität

Biologisches Material hat in der Regel sowohl elastische als auch viskose Eigenschaften, so dass man zusammenfassend bei der Charakterisierung von Weichteilgeweben von *Viskoelastizität* spricht. Für diesen allgemeingültigen Fall wird der Modul zwischen einwirkender Spannung und der resultierenden Deformation als komplexer Schermodul G^* bezeichnet:

$$\epsilon = \frac{\sigma}{G^*} \quad (9)$$

Der komplexe Schermodul wiederum setzt sich aus dem Realteil G' und dem Imaginärteil G'' zusammen:

$$G^* = G' + i G'' \quad (10)$$

G' wird auch Speichermodul (engl. *Storage modulus*) genannt und beschreibt die elastischen Eigenschaften eines Gewebes. Äquivalent dazu wird G'' auch als Verlustmodul (engl. *Loss modulus*) bezeichnet und charakterisiert die viskosen Gewebeeigenschaften. Eine Spannung kann nicht nur durch einmaliges, kurzzeitiges (manuelles) Drücken appliziert werden, sondern auch periodisch. In diesem Fall wird von einer zeitharmonischen Anregung mit der Frequenz f bzw. der Kreisfrequenz $\omega = 2 \pi f$ gesprochen. Der komplexe Schermodul ist dabei nicht nur vom Material, sondern auch von der verwendeten Frequenz abhängig, also $G^* = G^*(\omega)$.

In der Literatur wird eine Reihe von rheologischen Modellen zur Beschreibung dieser Frequenzabhängigkeit vorgeschlagen. Ein weitverbreitetes rheologisches Modell zur Beschreibung von biologischem Weichteilgewebe ist das Kelvin-Voigt (KV)-Modell. Dieses kann durch eine Parallelschaltung von Feder- (Schermodul μ) und Dämpfungszyylinder (Viskosität η) verbildlicht werden und beschreibt somit das Verhalten eines gedämpften harmonischen Oszillators:

$$G_{KV}^*(\omega) = \mu + i \omega \eta \quad (11)$$

Wellentheorie

Das örtliche und zeitliche Materialverhalten kann mit Hilfe der Navier-Gleichung als Wellengleichung formuliert werden. In einem unendlichen Medium existieren dabei nur zwei Arten von Wellen: Scher- und Kompressionswellen. Scherwellen sind Transversalwellen mit einer Bewegungsrichtung des Materials orthogonal zur Wellenausbreitungsrichtung. Im Gegensatz dazu sind Kompressionswellen Longitudinalwellen mit einer Bewegungsrichtung des Materials entlang der Wellenausbreitungsrichtung. Dabei wird die

Propagationsgeschwindigkeit der jeweiligen Welle von den viskoelastischen Materialeigenschaften bestimmt.

$$\text{Schervelle} \quad \text{SWS} = \sqrt{\frac{2(G'^2 + G''^2)}{\rho(G' + \sqrt{G'^2 + G''^2})}} \quad (12)$$

SWS beschreibt die Scherwellengeschwindigkeit (engl. *Shear wave speed*) und ρ die Dichte. Da der menschliche Körper zu 75 % aus Wasser besteht, wird die Dichte von Wasser, $\rho = 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$, angenommen. Für den rein elastischen Fall kann die SWS aus dem Scher- (μ) bzw. dem Elastizitätsmodul (E) berechnet werden:

$$\text{SWS} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} = \sqrt{\frac{E}{3 \cdot \rho}} \quad (13)$$

Im menschlichen Weichteilgewebe beträgt die Propagationsgeschwindigkeit einer Kompressionswelle im Mittel ca. 1540 m/s und ist bei Scherwellen mit 1 – 12 m/s (bei Frequenzen über 100 Hz) deutlich geringer(42,43). Die in der Elastographie erzeugte Scherwellenamplitude liegt dabei im Mikrometerbereich. Anders als Kompressionswellen sind Scherwellen sensitiver gegenüber pathologischen Gewebeveränderungen. Dabei reagiert die Scherwellengeschwindigkeit auf Steifigkeitsveränderungen im Gewebe, während die Absorption der Wellenenergie, d.h. die Eindringtiefe der Scherwellen, Auskunft über die Viskosität gibt. Die Eindringtiefe nimmt mit Zunahme der Anregungsfrequenz ab. Als Optimum zwischen Eindringtiefe und Strukturinformationen hat sich im Abdomen der Frequenzbereich zwischen 30 und 70 Hz bewährt(29,36), wie in *Kapitel 1.3.2* näher erläutert.

1.3.2 Strategien zur Messung der renalen Gewebesteifigkeit

In der Pionierarbeit zur Elastographie wurde 1990 erstmalig von Parker *et al.* die Visualisierung der Gewebeverzerrung mittels Bildgebung beschrieben(44). Das von den Autoren beschriebene Prinzip liegt bis heute der modernen Elastographie zugrunde und kann damit als deren Grundstein angesehen werden. Die Elastographie besteht prinzipiell aus drei Komponenten: a) Erzeugung von Spannung, b) Messen der Antwort des Gewebes mittels Bildgebung und

c) Visualisierung viskoelastischer Gewebeeigenschaften mittels Inversionsalgorithmen(37). Grundlegend unterscheiden sich die verschiedenen elastographischen Methoden in der Art der Messung und Visualisierung von Gewebeeigenschaften. In der renalen Bildgebung bedient man sich dabei überwiegend der Quantifizierung von Scherwellengeschwindigkeiten. Die Scherwellen werden dabei mittels Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) detektiert.

Renale Ultraschallelastographie

Bei der Ultraschallelastographie können geringfügige Gewebeveränderungen nach Applikation einer (dynamischen) Kraft mittels Sonographie detektiert werden (siehe *Kapitel 1.2.2*). Die schnelle Ausbreitung von Ultraschallwellen im Vergleich zu Scherwellen sowie hohe Bildaufnahmezeiten erlauben die Detektion von Scherwellen mit hoher Ortsauflösung und nahezu in Echtzeit(45).

Im Gegensatz zu anderen Ultraschallmethoden bezeichnet der Begriff Ultraschallelastographie keine einheitliche Technik, sondern ist vielmehr ein Oberbegriff für verschiedene Techniken zur Analyse mechanischer Gewebeeigenschaften mittels Sonographie. Einige dieser Techniken sind kommerziell erhältlich, während sich andere noch im experimentellen Stadium befinden. Als problematisch erweist sich hierbei die Verwendung uneinheitlicher Bezeichnungen für die jeweilige Technik in der Literatur sowie die eingeschränkte Vergleichbarkeit quantitativer Werte zwischen verschiedenen Ansätzen und Anbietern. Eine Gemeinsamkeit in der quantitativen renalen Elastographie besteht in der Detektion und Analyse von Scherwellen. Die gängigsten Ultraschallelastographiemethoden zur Bestimmung der renalen Gewebemechanik werden im folgenden Abschnitt näher erläutert.

Bei der 2008 von Palmeri *et al.*(46) entwickelten Methode, bekannt als *Point Shear Wave Elastography* (pSWE), wird vom Ultraschallkopf ein Hochfrequenzultraschallimpuls (engl. *Acoustic Radiation Force Impulse*, ARFI)(47) ausgesandt, um so im Gewebe sich sphärisch ausbreitende Scherwellen zu erzeugen. Die Zielregion wird dabei mittels Ultraschall-B-Mode lokalisiert. Außerhalb des Anregungspunktes wird dann die durch die Scherwelle verursachte Gewebeverzerrung gemessen. Mit Hilfe eines Time-of-Flight-Algorithmus werden die intrinsischen Gewebeeigenschaften quantifiziert und die Scherwellengeschwindigkeiten in m/s angegeben oder entsprechend der Gleichung (13) in den Elastizitätsmodul (kPa) umgerechnet.

Limitiert ist diese Methode durch ihre geringe Eindringtiefe (hohe Variabilität ab einer Tiefe von 4 – 5 cm), die fehlende Kenntnis über den exakten Frequenzbereich (einige hundert Hertz) sowie die sehr kleine untersuchte Fläche (engl. *Region of interest*, ROI) von 0,5 cm × 1 cm. Letzteres führt dazu, dass die Methode nur einen Mittelwert (Punktwert) und kein Elastogramm liefert (29,45).

Bei der 2003 von Nightingale *et al.*(48) entwickelten Methode, *Shear Wave Elastography Imaging* (SWEI), erfolgt ebenfalls wie bei der pSWE nach Lokalisation der Zielregion mittels Ultraschall-B-Mode eine ARFI-Anregung(47) und anschließend eine Berechnung der Scherwellen mittels Time-of-Flight-Algorithmus. Die sukzessive rasterförmige Anregung mittels ARFI und Abtastung der Gewebedeformationen erlauben die Erstellung eines Elastogrammes. Äquivalent zur pSWE wird die Scherwellengeschwindigkeit primär in m/s berechnet und kann entsprechend der Gleichung (13) in den Elastizitätsmodul (kPa) umgerechnet werden. Wie pSWE ist diese Methode in der Eindringtiefe (geringe Variabilität bis zu einer Tiefe von 5 cm) und der fehlenden Kenntnis über die exakten Frequenzen limitiert. SWEI bietet jedoch ein, wenn auch relativ kleines ($3 \times 4 \text{ cm}^2$) Elastogramm (29,45,49).

Die zeitharmonische Ultraschallelastographie (engl. *Time-harmonic Elastography*, THE) unterscheidet sich von pSWE und SWEI im Wesentlichen in der Art der Anregung der Scherwellen. Während die Scherwellen bei pSWE und SWEI durch den Ultraschallkopf selbst erzeugt werden (ARFI-Anregung), erfolgt die Anregung bei der THE mittels einer externen Vibrationsplatte (integrierter Lautsprecher in der Patientenliege). Detektiert werden die Scherwellen dann mit einem konventionellen Ultraschallkopf. Durch dieses Prinzip können Scherwellen zeitharmonisch und multifrequent – in der Regel über sechs simultane Frequenzen – im Niederfrequenzbereich zwischen 27 und 56 Hz erzeugt werden(50). Diese niedrigen Frequenzen haben eine geringe Absorption und erlauben ein „Ausleuchten“ des gesamten Körpers. Mit dieser Methode können Elastogramme daher bis zu einer Tiefe von 13 cm dargestellt werden. Im Gegensatz zu ARFI-basierten Methoden (wie der pSWE und SWEI) erfolgt bei der THE die Anregung der Scherwellen nicht sukzessive über das Bild, so dass das Elastogramm den gesamten B-Mode-Bereich ausfüllt und somit eine deutlich größere Fläche abdeckt(50-55).

Repräsentative, mit den genannten Verfahren erstellte Elastogramme zur Charakterisierung der renalen Gewebemechanik sind in *Abbildung 1* dargestellt.

ARFI-Anregung

externe Anregung

A	B	C
pSWE	SWEI	THE
<p>Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Alan <i>et al.</i>(56)</p> <p>DOI: https://doi.org/10.1177%2F0284185116638569</p> <p>Abbildung 1a</p>	<p>Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Samir <i>et al.</i>(57)</p> <p>DOI: https://doi.org/10.1186/s12882-015-0120-7</p> <p>Abbildung 2b</p>	<p>Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Marticorena Garcia <i>et al.</i>(58)</p> <p>DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.007</p> <p>Abbildung 2</p>

Abbildung 1: Ultraschall-Elastogramme der gesunden Niere.

A) Point Shear Wave Elastography (pSWE): Sehr kleine untersuchte Fläche (engl. *Region of interest*, ROI) von $0,5 \times 1$ cm. Aus der Originalpublikation Alan *et al.*(56) entnommen und modifiziert und mit Genehmigung von SAGE Publications nachgedruckt. B) Shear Wave Elastography Imaging (SWEI): Farbkodierte Elastogramme mit einer relativ kleinen quantifizierbaren ROI (4×3 cm). Aus der Originalpublikation Samir *et al.*(57) entnommen und modifiziert und mit Genehmigung von der © Springer Nature Group nachgedruckt. C) Zeitharmonische Ultraschallelastographie (engl. *Time-harmonic elastography*, THE): Elastogramme über den gesamten B-Mode-Bereich bis zu einer Tiefe von 13 cm mit frei wählbaren ROIs. Aus der Originalpublikation Marticorena Garcia *et al.*(58) entnommen und modifiziert und mit Genehmigung von © Elsevier nachgedruckt. Die Scherwellengenerierung erfolgt sowohl bei der pSWE als auch bei der SWEI mittels *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI)-Anregung, bei der THE dagegen mittels externer Vibrationsplatte.

Renale Magnetresonanzelastographie

Die Magnetresonanzelastographie (MRE) wird oft mit konventionellen MRT-Techniken kombiniert. Die MRT dient dabei als Modalität zur Detektion von Wellenbildern über Gewebeverschiebungen in der Phase des komplexen MR-Signales. Die zugrundeliegende Erzeugung eines Protonensignals nach Magnetisierung erfolgt dabei wie bei der konventionellen MRT(37). Die MRE wurde erstmals 1995 von Muthupillai *et al.*(59) unter Rekurs auf die physikalischen Theorien von Knutsson *et al.*(60) beschrieben. Neben dieser monofrequenten MRE erfolgten in den Jahren 2012(61) und 2016(62) bedeutende Weiterentwicklungen hin zur Technik der multifrequenten Anregung und zu Auswertungsalgorithmen zur Inversion des komplexen Wellenbildes. Dieses sind die gängigsten MRE-Methoden zur Bestimmung der renalen Gewebemechanik und werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

Zur Erzeugung von Scherwellen werden bei der monofrequenten MRE Aktoren nach dem Lautsprecherprinzip und bei der multifrequenten MRE Luftaktoren verwendet. Dies erfolgt entweder mit einem einzelnen Aktor oder parallel mit mehreren Aktoren. Die Aktoren werden mit spezifischen, bekannten Frequenzen über eine Steuereinheit in Schwingung versetzt. Bei der monofrequenten MRE hat sich im abdominellen Bereich eine Frequenz zwischen 60 und 90 Hz etabliert und bei der multifrequenten MRE Frequenzen zwischen 30 und 70 Hz.

Die zur Detektion von Scherwellen verwendeten MRE-Sequenzen basieren auf konventionellen MRT-Sequenzen, insbesondere auf dem Spinecho-Echo-planar-Imaging- (SE-EPI) und Gradientenecho-Verfahren. Für die Leber-MRE wurde eine höhere Fehlerrate (15 %) - insbesondere bei 3 Tesla - bei Verwendung von Gradientenecho-basierten Techniken beschrieben(63). Somit kommen aktuell bevorzugt SE-EPI-Verfahren zum Einsatz. Die Anregungseinheit wird dabei mit der MRE-Sequenz synchronisiert. Zur Detektion einer Wellenpropagation werden die o.g. Sequenzen mit Bewegungskodiergradienten (engl. *Motion encoding gradients*, MEG) kombiniert und somit Phasenverschiebungen detektiert. Die Bewegungskodiergradienten werden zwischen der Spin-Anregung durch den Hochfrequenzimpuls und des zur Signalaufnahme erzeugten Echos geschaltet. Die Phasenkodierung erfolgt in alle drei Raumrichtungen, so dass ein dreikomponentiges Wellenbild pro Schicht entsteht. Die resultierende Welle kann als Sinuswelle dargestellt werden. Es werden zwischen 4 und 8 definierte Zeitpunkte pro Vibrationsperiode auf der Sinuswelle bestimmt. Die generierten Phasendifferenzbilder erfahren im folgenden Schritt eine zeitliche Fouriertransformation, wodurch komplexwertige Wellenbilder entstehen. Zur Unterdrückung von Rauschen und Bewegung werden Filter angewendet. Abschließend werden aus den komplexen Wellenfeldern und mit Hilfe der Welleninversion die Elastogramme generiert. Zu beachten gilt, dass die Wellengeschwindigkeiten nicht über eine gesamte Wellenlänge, sondern über lokale Modulationen der Scherwelle bestimmt werden. Daher kann die Steifigkeit von kleinen Strukturen, deren Größe weniger als eine Wellenlänge beträgt, bestimmt werden – wie es beispielsweise bei der Niere der Fall ist. Prinzipiell haben sich drei Methoden zur Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften der Nieren etabliert, die sich in der Anzahl der Anregungsfrequenzen und in der Welleninversion unterscheiden: die monofrequente *Local frequency estimation* (LFE)(60), die multifrequente *Multifrequency dual elasto-visco inversion* (MDEV)(61) sowie ihre Weiterentwicklung, die *k*-MDEV Inversion(62). Diese werden im Folgenden näher erläutert.

Bei der 1995 eingeführten monofrequenten (60 Hz) LFE erfolgt die Bestimmung des Betrages des komplexen Schermoduls ($|G^*|$ in kPa) durch eine Bildanalysetechnik, die auf räumlichen Filterpaaren beruht(59). Die Umrechnung der SWS in den Schermodul erfolgt dabei gemäß Gleichung (14) unter den dort aufgeführten Annahmen.

Bei der im Jahr 2012 eingeführten MDEV werden dagegen mehrere Frequenzen, in der Regel vier, verwendet. Für das Abdomen hat sich ein Frequenzbereich zwischen 30 und 70 Hz etabliert. Die verschiedenen harmonischen Wellen werden einzeln aufgenommen und bei der Wellengleichungsinversion gemittelt. Auslöschungen durch Interferenzen von Wellen derselben Frequenz können somit von den übrigen Frequenzen kompensiert werden. Im Gegensatz zur LFE werden Real- und Imaginärteil des komplexen Schermoduls (G^*) analysiert und somit Informationen über Viskosität und Elastizität bereitgestellt(61) (vgl. *Kapitel 1.3.1*).

Eine Weiterentwicklung der MDEV ist die k -MDEV, die 2016 erstmalig beschrieben wurde und einen neuen Maßstab für hochaufgelöste Elastizitätskarten setzt. Sie unterscheidet sich prinzipiell durch die Art der Inversion des komplexen Wellenfeldes. Während bei der MDEV für die Inversion eine Ableitung 2. Ordnung verwendet wird, wird bei der k -MDEV die Ableitung 1. Ordnung berechnet. Dadurch wird das Rauschen deutlich reduziert. Da bei der k -MDEV im Gegensatz zu den anderen MRE-Methoden der Detailgrad und die Auflösung relativ nahe an konventionelle MRT-Bilder heranreichen, wird diese Methodik ähnlich der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie auch Tomoelastographie (griechisch, *tomos* = Schicht) genannt(62). Die MDEV- und k -MDEV-Inversionen sind auf dem Server der Charité – Universitätsmedizin Berlin hinterlegt und öffentlich unter „<https://bioqic-apps.charite.de>“ zugänglich.

1.3.3 Bisherige Arbeiten zur Ultraschall- und MRT-Elastographie der Niere

Ultraschallbasierte Elastographieverfahren, insbesondere unter Verwendung der ARFI-Anregung, sind in der abdominellen Bildgebung weit verbreitet. Es gibt jedoch nur eine begrenzte Anzahl an Studien zur renalen Ultraschallelastographie, und es wurde bisher lediglich mit Hilfe der pSWE und SWEI eine akzeptable Reproduzierbarkeit erreicht. Dabei ist die Reproduzierbarkeit niedriger als bei der weit verbreiteten Ultraschallelastographie der Leber(64). Entsprechend kamen bislang nur die pSWE und SWEI zur diagnostischen Beurteilung der Nieren bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zur Anwendung. Die

Hypothese, dass chronische glomeruläre und interstitielle Krankheitsprozesse zu einer Veränderung der renalen Steifigkeit führen, konnte in mehreren Studien belegt werden(65-72). Jedoch erlauben diese Methoden lediglich eine Abgrenzung fortgeschrittener CKD-Stadien(65-72), wodurch der Nutzen in der Frühphase einer CKD deutlich eingeschränkt ist. Eine wesentliche Limitation der auf ARFI-Anregung basierenden Ultraschallelastographiemethoden besteht in der geringen Eindringtiefe. Es konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Eindringtiefe von 2 – 3 cm auf 6 – 7 cm zu einer Erniedrigung der Scherwellengeschwindigkeit um 27 %(73) und eine Eindringtiefe von über 4 cm zu einer niedrigeren Reproduzierbarkeit führten(72). In den aktuellen Leitlinien der *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) zur Anwendung der Ultraschallelastographie wird deswegen die Anwendung an Nieren nicht und in Nierentransplantaten lediglich als ergänzende Methode empfohlen(72).

Im Vergleich zur Ultraschallelastographie liegen aktuell deutlich weniger MRE-Studien zur Gewebemechanik der Niere vor. In ersten Arbeiten wurden *in vivo* Elastizitätswerte mittels monofrequenter MRE (LFE-Technik) berichtet(74-78). Diese Art der Bildanalysetechnik (vergleiche *Kapitel 1.3.2*) erlaubt zwar eine hohe Reproduzierbarkeit bei der Beurteilung des gesamten Nierenparenchyms(78), jedoch ohne detaillierte Auflösung der anatomischen Substrukturen(76-78). Pathologische Veränderungen der Niere im Rahmen einer CKD wurden bislang nicht mittels MRE beschrieben. Dagegen konnten in Nierentransplantaten, begünstigt durch die oberflächliche Lage in der Fossa iliaca, in initialen Experimenten Scherwellen für die Bildanalyse mittels LFE generiert und detektiert werden. In diesen Arbeiten konnte die Hypothese bestätigt werden, dass dysfunktionelle Nierentransplantate zu einer renalen Steifigkeitsveränderung führen(74,75).

Bisherige MRE-Methoden sind in der Erstellung hochauflösender Elastogramme, die eine Differenzierung anatomischer Substrukturen und somit differenzierte Abgrenzung von Krankheitsprozessen erlauben, limitiert. Die MRE mit Tomoelastographie-Postprozessierung (Tomoelastographie) kann diese Limitationen überwinden und wird im Rahmen dieser Habilitationsschrift untersucht.

1.4 Fragestellung und Hypothesen

Die Niere weist eine komplexe Struktur auf multiplen Längenskalen von cm-langen Kelchgefäßen bis zu mikroskopisch kleinen Glomeruli auf. Krankheitsprozesse betreffen das Gewebe auf allen Längenskalen. Daher werden quantitative Bildmarker benötigt, die möglichst viele Weichteilgewebestrukturen repräsentieren. Ziel der zeitharmonischen Elastographie mittels Sonographie oder Magnetresonanztomographie wäre die nichtinvasive Quantifizierung der Gewebemechanik ohne Verwendung von Kontrastmitteln und die Erfassung pathologischer Veränderungen der Gewebestruktur über multiple Längenskalen.

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden vier Haupthypothesen aufgestellt:

- i. Es gibt regionale Unterschiede in den viskoelastischen Eigenschaften der Niere
- ii. Viskoelastische Eigenschaften der Nieren ändern sich mit der Nierenfunktion
- iii. Viskoelastische Eigenschaften der Nieren unterscheiden sich bei zugrundeliegender Nierenpathologie
- iv. Viskoelastische Eigenschaften der Niere ändern sich mit der Transplantation sowie zugrundeliegender Pathologie des Nierentransplantats

Diese Hypothesen wurden in dieser Habilitationsschrift in zwei Hauptarbeitsschritten zur Grundlage und Translation überprüft:

Im ersten Teil dieser Habilitationsschrift wurde die Anwendung der zeitharmonischen Ultraschall- und Magnetresonanzelastographie an der Niere in prospektiven, experimentellen Studien etabliert und der Einfluss regionaler anatomischer Unterschiede innerhalb der Niere und physiologischer Einflussfaktoren auf die renale Steifigkeit untersucht. Im zweiten Teil dieser Habilitationsschrift erfolgte in prospektiven, experimentellen Studien die Translation der Erkenntnisse der Grundlagenforschung aus dem ersten Teil in Modellen zur Detektion einer veränderten Gewebemechanik bei pathologisch veränderten Nieren und Nierentransplantaten.

Eigene Arbeiten

2.1 Zeitharmonische Ultraschallelastographie der Niere

2.1.1 Methodenetablierung am Gesunden (*Originalarbeit 1*)

Full-Field-of-View Time Harmonic Elastography of the Native Kidney.

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Nguyen Trong M, Schultz M, Guo J, Hamm B, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H.

Ultrasound in Medicine & Biology. 2018 Mai; 44(5):949-954.

DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.007

Krankheitsprozesse gehen mit einer Veränderung der Viskoelastizität einher. Die Viskomechanik eines Gewebes kann einfach und in Echtzeit mittels zeitharmonischer Ultraschallelastographie bis zu einer Eindringtiefe von 13 cm charakterisiert werden. Um Krankheitsprozesse von gesundem Nierengewebe unterscheiden zu können, müssen zunächst Referenzwerte erstellt und die Reproduzierbarkeit der Methode getestet werden. In dieser Studie wurde die zeitharmonische Elastographie erstmalig an gesunden Nieren angewandt und regionale Unterschiede in der Gewebesteifigkeit aufgezeigt.

In dieser Studie wurden beide Nieren von 37 gesunden Probanden mittels zeitharmonischer Ultraschallelastographie unter Verwendung von 6 Frequenzen (27 – 56 Hz) untersucht und die Scherwellengeschwindigkeit in m/s angegeben (vergleiche *Kapitel 1.3.2*). Die Reproduzierbarkeit wurde in einer Untergruppe von drei Probanden mit wiederholten Untersuchungen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen getestet. Es wurde eine sehr gute Durchführbarkeit der Methode mit einer Erfolgsrate von 97 % festgestellt. Bei einem Probanden konnte aufgrund einer verminderten B-Mode-Echogenität kein Elastogramm erzeugt werden. Es wurde eine hohe Reproduzierbarkeit bei einer Intraprobanden-Standardabweichung von 4,5 % (0,08 m/s) für das gesamte Nierenparenchym (Cortex und Medulla), 1,6 % (0,04 m/s) für den Cortex und 4,0 % (0,06 m/s) für die Medulla gezeigt. Im Mittel ergaben sich keine Seitenunterschiede zwischen beiden Nieren der jeweiligen Probanden, so dass auf Probandenebene jeweils der Mittelwert beider Nieren angegeben wurde. Es zeigte sich eine höhere mittlere Steifigkeit im Cortex ($2,10 \pm 0,17$ m/s) im Vergleich zur

Medulla ($1,35 \pm 0,11$ m/s; $p < 0,001$), wobei sich für die Subregionen eine positive Korrelation fand ($r = 0,80$; $p < 0,001$). Die mittlere Nierensteifigkeit des gesamten Parenchyms, also von beiden Subregionen zusammengenommen, betrug $1,71 \pm 0,16$ m/s. Die Scherwellengeschwindigkeit korrelierte nicht mit der ROI-Tiefe, Nierenlänge oder Parenchymbreite. Die mittlere ROI-Tiefe betrug in dieser Studie $8,7 \pm 1,0$ cm und lag somit interessanterweise oberhalb des empfohlenen Grenzwertes von 7 cm für Elastographieuntersuchungen mittels ARFI-Technik(49). Das Alter, das Geschlecht, der RI, der Blutdruck und die Herzfrequenz hatten keinen Einfluss auf die Scherwellengeschwindigkeit.

Die Ergebnisse der *Originalarbeit 1* zeigen, dass die zeitharmonische Ultraschallelastographie ein robustes Verfahren zur Charakterisierung der renalen Viskomechanik in einem großen Untersuchungsfeld ist. Den Ergebnissen der Analyse der regionalen Unterschiede kommt durch die fundamentalen anatomisch-physiologischen Unterschiede eine besondere Bedeutung zu, und sie dienen als Grundlage für die Detektion von Krankheitsprozessen in der *Originalarbeit 2*, da sich krankheitsspezifische Änderungen in den jeweiligen Subregionen manifestieren.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.007>

2.1.2 Translation der zeitharmonischen Ultraschallelastographie – frühe Detektion einer Glomerulonephritis (*Originalarbeit 2*)

US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis.

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.

Radiology. 2019 Sep; 292(3):676-684.

DOI: 10.1148/radiol.2019182574

Die Glomerulonephritis beschreibt eine Gruppe renaler Erkrankungen, welche durch eine glomeruläre und interstitielle Fibrose auf Grundlage einer chronischen Entzündung charakterisiert sind. Strukturelle Veränderungen der Niere werden dabei in einem relativ späten Krankheitsstadium indirekt mittels erhöhter Kreatininwerte im Blutserum und einer erhöhten Proteinurie diagnostiziert. Die Gewebebiopsie stellt den Referenzstandard für die definitive Diagnose dar, ist jedoch durch ihren invasiven Charakter mit einem Risiko schwerer Nebenwirkungen wie Blutungen verbunden. In der *Originalarbeit 1* wurde gezeigt, dass die nichtinvasive zeitharmonische Ultraschallelastographie eine Charakterisierung und Quantifizierung der renalen Gewebesteifigkeit erlaubt. Die Hypothese der *Originalarbeit 2* war, dass strukturelle Veränderungen der Niere mit einer veränderten Viskomechanik einhergehen und diese wiederum mittels zeitharmonischer Ultraschallelastographie erfasst werden können. Das Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der zeitharmonischen Ultraschallelastographie zur Detektion eines Frühstadiums einer chronischen Glomerulonephritis zu bestimmen.

Die *Originalarbeit 2* basiert auf den Erkenntnissen der *Originalarbeit 1*. Es wurden 53 Studienteilnehmer (mittleres Alter \pm Standardabweichung: 49 \pm 14 Jahre) mit einer Glomerulonephritis untersucht und mit 30 gesunden Studienteilnehmern (37 \pm 11 Jahre) verglichen. Die Scherwellengeschwindigkeit wurde mittels zeitharmonischer Ultraschallelastographie (6 Frequenzen zwischen 27 und 56 Hz) bestimmt (*1.3.2*). In allen untersuchten Regionen (Gesamtnierenparenchym / Cortex / Medulla) war die altersadaptierte renale Scherwellengeschwindigkeit bei Studienteilnehmern mit einer Glomerulonephritis niedriger als bei gesunden Studienteilnehmern (Parenchym: 1,55 m/s vs. 1,69 m/s; $p < 0,001$) / Cortex: 1,80 m/s vs. 2,08 m/s; $p < 0,001$ / Medulla: 1,25 m/s vs. 1,33 m/s; $p = 0,03$). Die

altersadaptierte Analyse der kortikalen Scherwellengeschwindigkeit ergab eine erniedrigte Scherwellengeschwindigkeit bei einer Untergruppe von Studienteilnehmern mit einer Glomerulonephritis im frühen Krankheitsstadium mit erhaltener Nierenfunktion (CKD-Stadium 1) (1,88 m/s vs. 2,08 m/s; $p < 0,001$). Die Scherwellengeschwindigkeit im Cortex, also der anatomischen Region, in der die glomeruläre Filtration stattfindet, korrelierte mit dem funktionellen Parameter der Nierenfunktion, der glomerulären Filtrationsrate ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Bei der Analyse der diagnostischen Genauigkeit zur Abgrenzung der Glomerulonephritis in den CKD-Stadien 1–4 schnitt die zeitharmonische Ultraschallelastographie besser als die konventionellen B-Mode-Parameter - Parenchymbreite und Nierenpolabstand - ab (Fläche unter der Kurve, engl. *Area under the curve*, AUC: 0,89 / 0,64; $p < 0,001$ / 0,55; $p < 0,001$). Der beste ermittelte Grenzwert zur Abgrenzung einer Glomerulonephritis der CKD-Stadien 1–4 wurde mit 1,97 m/s (Sensitivität / Spezifität: 85 % / 77 %) gemessen. Die diagnostische Genauigkeit zur Abgrenzung einer Glomerulonephritis im CKD-Stadium 1 betrug AUC = 0,82 und war ebenfalls der Bestimmung der Parenchymbreite (0,58; $p = 0,02$) und des Nierenpolabstandes (AUC, 0,43; $p = 0,04$) überlegen. Der beste ermittelte Grenzwert betrug dabei 2,02 m/s (Sensitivität / Spezifität: 85 % / 63 %).

Zusammenfassend hat die *Originalarbeit 2* gezeigt, dass die zeitharmonische Ultraschallelastographie sensitiv für pathologische Veränderungen der Viskoelastizität im Rahmen einer Glomerulonephritis ist, insbesondere im CKD-Stadium 1 mit erhaltener Nierenfunktion. Die diagnostische Genauigkeit der zeitharmonischen Ultraschallelastographie ist den konventionellen quantitativen Ultraschallparametern überlegen.

Ultraschallbedingte Limitationen der zeitharmonischen Ultraschallelastographie wie Artefakte an Luft- oder Knochen-Gewebegrenzen(45) können mittels MRT überwunden werden. Die Charakterisierung der Viskoelastizität des gesamten Nierenvolumens mittels Magnetresonanzelastographie wurde in den *Originalarbeiten 3 – 6* untersucht.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

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

2.2 Multifrequente Magnetresonanzelastographie der Niere

2.2.1 Methodenetablierung – regionale Unterschiede innerhalb der Niere und physiologische Einflüsse (*Originalarbeit 3*)

Tomoelastography of the native kidney:

Regional variation and physiological effects on in vivo renal stiffness.

Martcorena Garcia SR, Grossmann M, Lang ST, Tzschätzsch H, Dittmann F, Hamm B, Braun J, Guo J, Sack I.

Magnetic Resonance in Medicine. 2018 Apr; 79(4):2126-2134.

DOI: 10.1002/mrm.26892

Die multifrequente Magnetresonanzelastographie (MRE) stellt äquivalent zur zeitharmonischen Ultraschallelastographie (*Originalarbeiten 1* und *2*) ein natives, nichtinvasives Verfahren zur Charakterisierung der Nierensteifigkeit dar. Limitationen der monofrequenten MRE (LFE) und zeitharmonischen Ultraschallelastographie können mittels hochaufgelöster multifrequenter MRE überwunden werden, welche die Analyse der Gewebemechanik der gesamten Niere erlaubt. Die Niere weist entsprechend ihrer vielfältigen Funktionen einen komplexen anatomischen Aufbau auf. Folglich manifestieren sich zahlreiche Krankheitsprozesse mit unterschiedlicher Gewichtung in den jeweiligen renalen Kompartimenten. Die Charakterisierung anatomischer Substrukturen wie Cortex und Medulla stellt dabei eine notwendige Voraussetzung für die zukünftige Erkennung von Krankheitsprozessen basierend auf einer veränderten Viskoelastizität dar. In dieser Studie wurde die Hypothese untersucht, dass sich der Cortex und die Medulla in ihrer Steifigkeit unterscheiden und physiologische Einflussfaktoren die renalen Steifigkeiten beeinflussen können. Ziel dieser Studie war es, i) hochaufgelöste „*full-field-of-view*“ Elastizitätskarten der Niere zu erstellen, ii) Referenzwerte für Nierensteifigkeit einschließlich regionaler Steifigkeitsunterschiede zu etablieren, iii) die Reproduzierbarkeit zu testen sowie iv) physiologische Einflussfaktoren wie Flüssigkeitsaufnahme, Blasenfüllung und Probandenalter zu untersuchen. In einem zweiten Versuchsaufbau wurde der Zusammenhang zwischen der renalen Steifigkeit und dem Perfusionsdruck mittels *ex vivo* Tomoelastographie-Analysen der Schweineniere zur Belegung der Hypothese analysiert. In dieser Studie wurden beide Nieren von 36 gesunden Studienteilnehmern (mittleres Alter:

35 ± 11 Jahre, 17 davon weiblich) mittels multifrequenter MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung an einem 1,5 T-MRT untersucht. Dabei wurden die Studienteilnehmer in Rückenlage mit Positionierung der Luftaktoren dorsal auf Höhe der Nieren untersucht, um so eine optimale Erzeugung von Scherwellen in den Nieren zu gewährleisten. Es wurden vier Frequenzen (40, 50, 60 und 70 Hz) verwendet und die Scherwellengeschwindigkeit (SWS) in m/s angegeben (vergleiche *Kapitel 1.3.2*). Die SWS des gesamten Nierenparenchyms (Cortex und Medulla) betrug 2,46 ± 0,12 m/s. Die untersuchten Subregionen zeigten unterschiedliche Steifigkeitswerte, dabei lag die cortikale über der medullären SWS (innerer Cortex: 2,91 ± 0,17 m/s; äußerer Cortex: 2,52 ± 0,11 m/s; Medulla: 2,15 ± 0,08 m/s; $p > 0,0001$ vs. alle Gruppen). Es wurden keine Unterschiede zwischen der rechten und linken Niere gefunden ($p = 0,76$). Wiederholte Messungen ergaben eine gute Reproduzierbarkeit in einer Untergruppe von 10 gesunden Studienteilnehmern (ICC = Intraklassenkorrelationskoeffizient, engl. *Intraclass correlation coefficient* [innerer Cortex / äußerer Cortex / Medulla = 0,80 / 0,81 / 0,80]). In einer weiteren Untergruppe von neun Studienteilnehmern führte die Aufnahme von 1 L Wasser zu einer geringen Steifigkeitserhöhung im inneren Cortex (+6 %, $p = 0,04$) und einer geringen Abnahme in der Medulla (-5 %, $p = 0,04$). Eine prall gefüllte Harnblase war mit einer Steifigkeitserhöhung des Nierenbeckens assoziiert (+20 %, $p = 0,004$), wobei kein Einfluss in den übrigen Regionen des Nierenparenchyms zu verzeichnen war. Eine geringe Altersabhängigkeit konnte für das Nierenparenchym gezeigt werden ($r^2 = 0,133$; $p = 0,028$), wobei ein leichter Abfall der SWS von 0,004 m/s pro Jahr errechnet werden konnte. Dagegen zeigten der *Body mass index* ($p = 0,94$), die Herzfrequenz ($p = 0,91$) und der nichtinvasiv gemessene systolische ($p = 0,72$) und diastolische Blutdruck ($p = 0,31$) keinen Einfluss auf die Steifigkeit des Nierenparenchyms.

In dieser Studie wurden erstmalig mittels multifrequenter MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung *in vivo* Referenzwerte für die verschiedenen Subregionen der humanen Niere ermittelt sowie mögliche physiologische Einflussfaktoren für die Optimierung zukünftiger MRE-Untersuchungsprotokolle untersucht. Dabei zeigte sich eine hohe Robustheit der Methode. Da sich viele Krankheitsprozesse in unterschiedlichen renalen Kompartimenten manifestieren und in der Viskoelastizität variieren, kommt der Etablierung hochaufgelöster Elastizitätskarten zur Analyse kleinster anatomischer Strukturen einer besonderen Bedeutung zu. Die Erkenntnisse dieser Studie sind für zukünftige Abgrenzungen von pathologischen Prozessen der Niere von zentraler Bedeutung und bilden die Grundlage für die *Originalarbeiten 4* und *5*.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.26892>

2.2.2 Translation der renalen multifrequenten Magnetresonanzelastographie – Detektion einer IgA-Nephropathie (*Originalarbeit 4*)

Multiparametric Quantitative MRI for the Detection of IgA Nephropathy Using Tomoelastography, DWI, and BOLD Imaging. Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, **Martcorena Garcia SR.**

Investigative Radiology. 2019 Okt; 54(10):669-674.

DOI: 10.1097/RLI.0000000000000585

Die Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie ist die häufigste (30 – 40 %) Form der primären Glomerulonephritis und führt in 75 % der Fälle zu einem terminalen Nierenversagen. Dabei akkumulieren pathologische Immunkomplexe in den Glomeruli und führen dort zu einer chronischen Entzündung. Häufig finden sich begleitend eine Komplement-C3-Bildung, Zellproliferationen und Akkumulation extrazellulärer Matrixproteine im Cortex und der Medulla(2,11). In der *Originalarbeit 3* konnte gezeigt werden, dass die multifrequente MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung eine sensitive Quantifizierung der Gewebeeigenschaften der Niere erlaubt. Neben der MRE haben sich weitere quantitative MRT-Methoden als nützlich für die Charakterisierung renaler Pathologie herauskristallisiert. *Diffusion-weighted imaging* (DWI) quantifiziert die Diffusion freier Wassermoleküle mittels Bestimmung des apparenten Diffusionskoeffizienten (engl. *Apparent diffusion coefficient*, ADC). Die *Blood oxygen level-dependent* (BOLD) Bildgebung bildet Inhomogenitäten der transversalen Relaxationszeit T2* basierend auf paramagnetischen Effekten des Desoxyhämoglobins ab und erlaubt so Rückschlüsse auf die Gewebeoxygenierung. Die Hypothese dieser Studie war, dass eine chronische IgA-Nephropathie zu einer Veränderung der renalen Steifigkeit führt. Das Ziel dieser Studie war es, i) strukturelle und funktionelle Veränderungen der Niere mittels quantitativer MRT bestehend aus der multifrequenten MRE, der DWI und der BOLD-Bildgebung zu ermitteln sowie ii) die diagnostische Genauigkeit in der Detektion einer IgA-Nephropathie zu evaluieren.

In dieser Studie wurden beide Nieren ($n = 64$) von 32 Studienteilnehmern mittels multifrequenter MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung an einem 1,5 T-MRT untersucht. Bei 16 Studienteilnehmern lag eine histopathologisch gesicherte IgA-Nephropathie vor (mittleres Alter: $46,1 \pm 11,3$ Jahre; davon 3 weiblich; mittlere kalkulierte

GFR = 39 ± 36 mL/min/1,73 m²); diese wurden mit 16 gesunden Studienteilnehmern (mittleres Alter: $40,5 \pm 10,3$ Jahre; davon 5 weiblich) verglichen. Für die MRE wurden vier Frequenzen (40, 50, 60 und 70 Hz) verwendet, und die gemessene Scherwellengeschwindigkeit wurde in m/s angegeben (1.3.2). Die MRE-Parameter und die Akkorposition entsprachen denen der *Originalarbeit 3*. Für die DWI wurden b -Werte von 0 und 500 s/mm² und für die BOLD Bildgebung 8 Echozeiten (2,37 – 37,72 ms) verwendet. Der ADC-Wert wurde in mm²/s und die T2*-Relaxationszeit in ms angegeben. Die Erfolgsrate für die multifrequente MRE, DWI und BOLD-Bildgebung lag bei 100 %, 91 % und 87 %. Bei IgA-Nephropathie fanden sich für das Nierenparenchym eine geringere SWS (-21 %, $p < 0,0001$) und ein niedrigerer ADC (-12 %, $p = 0,004$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die BOLD-Bildgebung dagegen zeigte keinen Unterschied ($p = 0,12$). Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient zwischen zwei Untersuchern war mit 0,95 exzellent. Die diagnostische Genauigkeit in der Detektion einer IgA-Nephropathie war für die multifrequente MRE höher (AUC = 0,9) als für die DWI (AUC = 0,8). Bei einem Grenzwert von 2,05 m/s ergab sich für die MRE eine Sensitivität von 81 % und Spezifität von 100 % versus 71 % und 80 % für die DWI bei einem Grenzwert von $1,68 \times 10^{-3}$ mm²/s. Für die SWS ergab sich eine positive Korrelation mit der GFR ($r = 0,66$, $p = 0,006$). Dagegen korrelierten weder der ADC-Wert noch die T2* mit der GFR ($p \geq 0,12$). Das Protein-Kreatinin-Verhältnis korrelierte mit keinem der quantitativen MRT-Parameter ($p \geq 0,42$).

In dieser Studie erfolgte basierend auf der *Originalarbeit 3* die Anwendung der Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung auf die IgA-Nephropathie. Es konnte gezeigt werden, dass sich mit der multifrequenten MRE sensitiv strukturelle Veränderungen der Niere im Rahmen einer IgA-Nephropathie nachweisen lassen. Konsistent waren die pathologischen Nieren deutlich weicher und stellen einen eindeutigen Endpunkt der Viskoelastizität einer chronischen Nierenerkrankung dar. Die Ergebnisse in diesem Kollektiv mit relativ weit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung waren richtungsweisend für die *Originalarbeit 5* zeigen die Richtung für zukünftige Studien.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000585>

2.2.3 Translation der renalen multifrequenten Magnetresonanzelastographie – frühe Detektion einer Lupusnephritis bei erhaltener Nierenfunktion (*Originalarbeit 5*)

Tomoelastography Paired With T2* Magnetic Resonance Imaging Detects Lupus Nephritis With Normal Renal Function.

Marticorena Garcia SR, Grossmann M, Bruns A, Dürr M, Tzschätzsch H, Hamm B, Braun J, Sack I, Guo J.

Investigative Radiology. 2019 Feb; 54(2):89-97.

DOI: 10.1097/RLI.0000000000000511

Der systemische Lupus erythematoses ist eine chronische multisystemische Autoimmunerkrankung. Eine renale Beteiligung wird als Lupusnephritis bezeichnet und gehört in die Klasse der Glomerulonephritiden(12). Die Lupusnephritis stellt im Rahmen des systemischen Lupus erythematoses den stärksten Prädiktor für die Morbidität und Mortalität dar(79). Pathologische Antikörper gegen die Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (DNS), die gegen das Nierenparenchym gerichtet sind, führen zu einer chronischen Nierenentzündung bis hin zum terminalen Nierenversagen (10 – 20 %) und sind hochspezifisch für eine Lupusnephritis(12). Mikropathologische Schädigungen erfolgen bereits in einem frühen Krankheitsstadium und präsentieren sich klinisch oft lange asymptomatisch(80-83). Die Histopathologie nach Nierenbiopsie stellt nach wie vor den Referenzstandard für die Diagnose und Klassifikation einer Lupusnephritis dar. Diese ist jedoch durch ihren invasiven Charakter und damit insbesondere für wiederholte Untersuchungen limitiert (vergleiche 1.2.1). Somit sind nichtinvasive bildgebende Methoden zur Quantifizierung renaler Strukturen wünschenswert. Veränderungen der Diffusibilität und Oxygenierung im Rahmen einer Lupusnephritis konnten bereits mittels *Diffusion-weighted imaging* (DWI) und *Blood oxygen level-dependent* (BOLD)-Bildgebung quantifiziert werden(84-86), jedoch ohne Nachweis von Veränderungen im frühen Krankheitsstadium. Die zugrundeliegende Hypothese dieser Studie ist, dass die multifrequente MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung einen sensitiven Nachweis von strukturellen Veränderungen der Niere im Rahmen der Lupusnephritis erlaubt. Ziele dieser Studie waren i) die Untersuchung der multifrequenten MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung zur Detektion von viskoelastischen Veränderungen der Niere in verschiedenen Krankheitsstadien einschließlich früher Veränderungen im CKD-Stadium 1, ii) der Vergleich mit der DWI und BOLD-Bildgebung sowie iii) die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit.

In dieser prospektiven Studie wurden 25 Studienteilnehmer mit einer histologisch gesicherten Lupusnephritis (LN, mittleres Alter: $47,3 \pm 14,8$ Jahre, davon 22 weiblich) mit 16 gesunden Studienteilnehmern gleichen Alters und Geschlechtes (CTR, mittleres Alter: $43,9 \pm 11,6$ Jahre, davon 13 weiblich) verglichen. Die LN-Patienten wurden zusätzlich nach dem CKD-Stadium in zwei Untergruppen unterteilt (vergleiche *Kapitel 1.1* und *1.2.1*): i) CKD-Stadium 1 mit erhaltener Nierenfunktion und ii) CKD-Stadien 2–4 mit eingeschränkter Nierenfunktion. Neben dem gesamten Nierenparenchym wurden der innere und äußere Cortex und die Medulla getrennt voneinander gemessen. Die Scherwellengeschwindigkeit wurde mittels multifrequenter MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung (40 – 70 Hz) bestimmt und in m/s angegeben (vergleiche *Kapitel 1.3.2*). Die MRE-Parameter und die Akzorposition entsprachen denen der Grundlagenstudie zur Niere (siehe *Originalarbeit 3*). Die BOLD-Bildgebung wurde mit 8 Echozeiten mit gleichem Intervall (2,37 – 37,72 ms) durchgeführt und die T2*-Relaxationszeit in ms angegeben. Für die DWI wurden *b*-Werte von 0 und 500 s/mm^2 verwendet und der apparente Diffusionskoeffizient (engl. *Apparent diffusion coefficient*, ADC) in mm^2/s angegeben. Die strukturell-funktionellen Veränderungen der Lupusnephritis im CKD-Stadium I betreffen vorwiegend die Medulla (SWS: -7 %, $p < 0,01$; T2*: +9 %, $p = 0,05$; ADC: -5 %, $p = 0,27$). Die höchste diagnostische Genauigkeit zur Detektion einer Lupusnephritis fand sich für die multifrequente MRE (MRE: AUC = 0,81; BOLD: 0,76; DWI: nicht signifikant). Durch Kombination der multifrequenten MRE mit der BOLD-Bildgebung konnte die diagnostische Genauigkeit weiter gesteigert werden (AUC = 0,91). Die Steifigkeit innerhalb des inneren Cortex nahm mit Fortschreiten der Lupusnephritis (CKD-Stadien 2 – 4) weiter ab (-14 %, $p = 0,013$) und erlaubte die Differenzierung einer CKD 1 von einer CKD 2 – 4 mit einer guten diagnostischen Genauigkeit (AUC = 0,83).

In dieser Studie erfolgte basierend auf der *Originalarbeit 3* die Translation der Erkenntnisse der Grundlagenforschung auf die Lupusnephritis. Es wurde gezeigt, dass sich die Lupusnephritis in einem frühen Krankheitsstadium mit noch erhaltener Nierenfunktion zuerst durch Veränderungen der renalen Steifigkeit und Oxygenierung manifestiert. Das Fortschreiten der Erkrankung ist durch zusätzliche Veränderungen der Steifigkeit und Diffusibilität des inneren Cortex gekennzeichnet. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Wichtigkeit hochauflösender Elastogramme zur Quantifizierung der renalen Steifigkeit auf subanatomischer Ebene und sind richtungsweisend für zukünftige Studien zur Quantifizierung renaler Veränderungen im Frühstadium.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000511>

2.3 Translation der multifrequenten Magnetresonanzelastographie auf das Nierentransplantat

2.3.1 Detektion einer Nierentransplantatdysfunktion mittels multifrequenter Magnetresonanzelastographie (*Originalarbeit 6*)

Multifrequency Magnetic Resonance Elastography for the Assessment of Renal Allograft Function.

Marticorena Garcia SR, Fischer T, Dürr M, Gültekin E, Braun J, Sack I, Guo J.
Investigative Radiology. 2016 Sep; 51(9):591-5.

DOI: 10.1097/RLI.0000000000000271

Die nichtinvasive Detektion einer Nierentransplantatdysfunktion stellt aktuell weiterhin eine große Herausforderung dar (vergleiche *Kapitel 1.1*). Der frühe Nachweis einer Nierentransplantatdysfunktion ist von größter Wichtigkeit für das Langzeitüberleben des Nierentransplantates. Wie unter *Kapitel 1.2.1* beschrieben, erfolgt die Detektion einer Nierentransplantatdysfunktion in der klinischen Routine multimodal vor allem über die Erhebung von Laborparametern und bildgebend mittels Sonographie. Jedoch sind diese Verfahren oft nicht sensitiv und spezifisch genug für den Nachweis struktureller Gewebeeränderungen. Häufig wird eine invasive Transplantatbiopsie zur Klärung der Ätiologie und des Krankheitsstadiums mittels histopathologischer Analysen benötigt. Die Limitationen der Biopsie können mit der multifrequenten MRE zur nichtinvasiven Charakterisierung der Gewebemechanik überwunden werden. Die Hypothese dieser Studie lautete, dass sich die Gewebemechanik eines dysfunktionellen Nierentransplantates von der eines funktionsfähigen Transplantats unterscheidet. Zur Testung dieser Hypothese waren die Ziele dieser Studie i) die Etablierung der multifrequenten MRE am Nierentransplantat, ii) die Untersuchung der multifrequenten MRE zur Detektion von viskoelastischen Veränderungen des dysfunktionalen gegenüber dem funktionalen Nierentransplantat sowie der Vergleich zur gesunden Eigenniere und iii) die Analyse der diagnostischen Genauigkeit.

In diese prospektive Studie wurden 22 Nierentransplantatempfänger (Altersspanne: 23 – 73 Jahre, davon 7 weiblich) eingeschlossen. Von diesen hatten fünf zwei Nierentransplantate – ein funktionales und ein dysfunktionales, so dass insgesamt 27 Nierentransplantate untersucht

wurden. Die Nierenempfänger wurden in zwei Gruppen unterteilt: i) funktionales ($n = 15$) und ii) dysfunktionales Nierentransplantat ($n = 12$). Dysfunktionale Nierentransplantate wurden anhand folgender Kriterien definiert: i) Atrophiezeichen in der B-Bildgebung, ii) $GFR \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sowie iii) Dialysepflicht. Die Transplantatnieren wurden mit Nieren elf gesunder Probanden (CTR, Altersspanne: 26 – 55 Jahre, davon 4 weiblich) verglichen. Die multifrequente MRE wurde mit vier Frequenzen (40 – 70 Hz) an einem 1,5 T-MRT durchgeführt (vergleiche *Kapitel 1.3.2*). Die Anregung der Scherwellen erfolgte dabei über einen Luftfaktor mit geringer Vibrationsamplitude (0,3 bar) oberhalb des Nierentransplantates. Die Aktoren für die Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe befanden sich dorsal auf Höhe der Nieren entsprechend dem in den *Originalarbeiten 3 – 5* verwendeten Protokoll. Die Verarbeitung der Rohdaten erfolgte mittels MDEV-Prozessierung, und der komplexe Schermodul ($|G^*|$) wurde in kPa angegeben (vergleiche *Kapitel 1.3.2*). Das Hauptergebnis dieser Studie war, dass dysfunktionale Nierentransplantate ($|G^*| = 5,88 \pm 1,71 \text{ kPa}$) eine niedrigere renale Steifigkeit aufweisen als funktionale ($|G^*| = 9,0 \pm 1,71 \text{ kPa}$, $p < 0,001$). Die Steifigkeit des funktionalen Nierentransplantates war dabei höher als bei der Niere gesunder Studienteilnehmer ($|G^*| = 6,63 \pm 1,63 \text{ kPa}$, $p < 0,01$). Es wurde eine sehr gute diagnostische Genauigkeit zur Detektion eines dysfunktionalen Nierentransplantates mit einer AUC = 0,92 und einem optimalen Grenzwert von 7,04 kPa bei einer Sensitivität und Spezifität von 83,3 % und 86,7 % berechnet. $|G^*|$ korrelierte positiv mit der GFR ($r = 0,52$, $p = 0,02$) und negativ mit dem RI ($r = -0,52$, $p = 0,02$).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie erstmalig gezeigt werden, dass die multifrequente MRE sensitiv Veränderungen der Viskoelastizität bei dysfunktionalen Nierentransplantaten erfasst. Die Erkenntnisse dieser Studie unterstützen die in den *Originalarbeiten 4* und *5* gewonnenen Erkenntnisse für pathologische Nieren und sind richtungsweisend für die zukünftige Diagnostik pathologischer Prozesse des Nierentransplantates.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Publikation nicht online zur Verfügung gestellt werden.

DOI: <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000271>

Diskussion

In dieser prospektiven Habilitationsschrift wurden erstmalig regionale Unterschiede in der Gewebemechanik der Niere mittels hochaufgelöster Elastogramme basierend auf der zeitharmonischen Ultraschallelastographie und multifrequenten Magnetresonanzelastographie mit Tomoelastographie-Prozessierung quantifiziert. Die hier zunächst an gesunden Nieren etablierten Erkenntnisse konnten anschließend unter Verwendung beider Elastographiemethoden auf klinisch relevante Fragestellungen übertragen werden. Konsistent wurde dabei eine Erweichung des Nierenparenchyms unter pathologischen Konditionen in der Niere und im Nierentransplantat beobachtet. Somit erfolgte in dieser Habilitationsschrift erstmalig die Charakterisierung der veränderten Gewebemechanik einer pathologischen Eigenniere des Menschen.

3.1 Strukturell-funktionelle Einflüsse auf die renale Steifigkeit

Die Steifigkeit eines biologischen Gewebes wird durch solide und liquide Bestandteile bestimmt. Das Nierengewebe kann in Bezug auf seine anatomische Struktur vereinfacht als ein solides, mit Flüssigkeit gefülltes Gerüst aufgefasst werden. Der liquide Anteil umfasst dabei sowohl Flüssigkeiten im Zellinneren und im Zellzwischenraum/Stützgewebe (lat. *Interstitium*) als auch das Gefäßbett und das tubuläre Harnausscheidungssystem der Niere.

In dieser Habilitationsschrift konnte gezeigt werden, dass der renale Cortex konsistent steifer ist als die Medulla, was wahrscheinlich auf Unterschiede in solide-liquiden Gewebeeigenschaften der anatomisch-funktionellen Subregionen zurückzuführen ist. Die Niere verfügt über einen sehr komplexen anatomischen Aufbau, welcher die Komplexität ihrer Aufgaben auf kleinem Raum widerspiegelt. Anatomisch wird das Nierenparenchym in funktionell verschiedene Subregionen unterteilt, die sich in ihren viskoelastischen Eigenschaften unterscheiden. Der Cortex besteht überwiegend aus den etwa 2,4 Millionen Nierenkörperchen (*Glomeruli*), die von einer rigiden Kapsel (Bowman-Kapsel) umgeben sind. Die Bowman-Kapsel wiederum steht über extrazelluläre Matrixproteine mit dem Gefäßbett in enger Verbindung(13). Somit ist es denkbar, dass die Glomeruli eine relativ geringe Verformbarkeit aufweisen und in ihrer Gesamtheit zu einer Erhöhung der cortikalen Steifigkeit beitragen. Nach der Lokalisation unterscheidet man zudem juxtamedullär (innerer Cortex) und oberflächlich, subkapsulär gelegene Glomeruli (äußerer Cortex). Im Vergleich zu den

subkapsulär gelegenen Glomeruli weisen die juxtamedullär gelegenen Glomeruli eine geringere Dichte auf, zeigen jedoch ein größeres Volumen und sind weniger anfällig für Ischämien(87). Da gezeigt wurde, dass eine Zellvergrößerung mit einer Steifigkeitserhöhung assoziiert ist (88), könnte dies eine höhere Steifigkeit im inneren Cortex im Vergleich zum äußeren Cortex erklären. Da sich der äußere Cortex jedoch direkt unterhalb der Nierenkapsel befindet, können Steifigkeitsveränderungen durch Wellenreflektionen an der sehr rigiden Nierenkapsel sowie Bewegungsartefakte einen zusätzlichen Einfluss auf die gemessenen Werte haben und somit die intrinsischen Gewebeeigenschaften maskieren.

Des Weiteren könnte die renale Steifigkeit durch Druckunterschiede innerhalb der Niere beeinflusst werden. Während in den glomerulären Kapillarschlingen der Bowman-Kapsel ein intravasaler Druck von ca. 55 mmHg herrscht(13), wurden experimentell in medullären Gefäßen deutlich niedrigere Drücke von 6 – 16 mmHg gemessen(89). Da das Gefäßbett über Komponenten der Extrazellulärmatrix eng mit dem Niereninterstitium verbunden ist(90), könnte eine Übertragung des Perfusionsdruckes über den transmuralen Druck auf das renale Interstitium stattfinden. Die zwischen den Medullae verlaufenden Aa. interlobulares bilden ebenfalls ein stark perfundiertes tubuläres System. Bei der Messung des inneren Cortex wurden die Aa. interlobulares naturgemäß miteingeschlossen und könnten zur höheren Scherwellengeschwindigkeit des inneren im Vergleich zum äußeren Cortex beigetragen haben. Der Einfluss der Hämodynamik wird in *Kapitel 3.3* näher erläutert.

Die Medulla unterscheidet sich anatomisch und funktionell deutlich vom Cortex. Zum einen ist hier der liquide Anteil durch die Aufgaben der Niere bei der Regulierung des Wasserhaushaltes einhergehend mit Volumenverschiebungen sehr hoch und zum anderen besteht sie aus einem radiär angeordneten tubulären Harnausscheidungs- und Gefäßsystem. Geometrisch ergibt sich somit insgesamt eine nahezu parallel gerichtete Anordnung linearer Strukturen innerhalb der Medulla. Diese Anisotropie hat einen Einfluss auf die Wellenpropagation. Die Wellenausbreitung entlang dieser tubulären Strukturen verläuft schneller als die Wellenausbreitung orthogonal zu den tubulären Strukturen(91).

In den *Originalarbeiten 1 bis 5* konnte sowohl mittels zeitharmonischer Ultraschall- als auch MR-Elastographie gezeigt werden, dass der renale Cortex im Vergleich zur Medulla eine höhere Steifigkeit aufweist. Die Ergebnisse dieser Habilitationsschrift entsprechen den mittels USE gemessenen Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen(66,71). Jedoch wurden auch gegenteilige

Ergebnisse, welche mittels USE(65) und MRE(76,77,92) erhoben wurden, berichtet. Diese Diskrepanz zwischen den MRE-Methoden kann im Auftreten von Interferenzen innerhalb des Gewebes unter Verwendung von nur einer Frequenz bei der monofrequenten MRE (siehe *Kapitel 1.3.2*) und durch eine fehlende direkte Differenzierung des Cortex und der Medulla in den Elastogrammen begründet sein. Diese Limitationen werden durch die Verwendung mehrerer Frequenzen in der THE(50) oder multifrequenten MRE(62) minimiert. Durch die höhere Robustheit der multifrequenten Elastographie gegenüber Wellenartefakten lassen sich hochaufgelöste Elastogramme erstellen, die eine direkte Unterscheidung von Cortex und Medulla erlauben. Repräsentative Elastogramme der mono- und multifrequenten MRE sind in *Abbildung 2* dargestellt.

A Monofrequente MRE

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.

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. *Journal of magnetic resonance imaging* : JMRI 2015;42(3):844-850

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.24826>

Abbildung 2b

B Multifrequente MRE (Tomoelastographie)

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.

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. *Magnetic resonance in medicine* 2018;79(4):2126-2134

DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.26892>

Abbildung 3

Abbildung 2: MRE-Elastogramme gesunder Nieren.

A) Monofrequente MRE (90 Hz): Abgrenzung des gesamten Nierenparenchyms. Aus der Originalpublikation Low *et al.*(78) entnommen und modifiziert und mit Genehmigung von © John Wiley & Sons nachgedruckt. B) Multifrequente MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung (40–70 Hz): Abgrenzung des Nierenparenchyms (grün) und visuelle Differenzierbarkeit anatomischer Subregionen wie der Medulla (gelb), des inneren (blau) und äußeren Cortex (rot) sowie des Nierenbeckens (Orange). Aus der Originalpublikation Marticorena Garcia *et al.*(93) entnommen und mit Genehmigung von © John Wiley & Sons nachgedruckt. MRE = Magnetresonanzelastographie.

Die zuvor publizierten Steifigkeitswerte der Niere unter Verwendung der MDEV-Prozessierung (siehe *Kapitel 1.3.2*) lagen unterhalb der mittels *k*-MDEV-Prozessierung (siehe *Kapitel 1.3.2*)

generierten Elastogramme(92) und könnten auf ein niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis zurückzuführen sein. In den genannten vorausgegangenen Arbeiten wurden aus den o.g. technischen Gründen die Medulla und der innere Cortex als „Medulla“ zusammengefasst und der äußere Cortex als „Cortex“ definiert(76,77,92). In dieser Habilitationsschrift konnte jedoch konsistent gezeigt werden, dass der innere Cortex die renale Subregion mit der höchsten Steifigkeit und die Medulla wiederum die weichste Region darstellt. Die Mittelung des inneren Cortex mit der Medulla ergibt äquivalent zu den früheren Arbeiten ebenfalls höhere Steifigkeitswerte als für den alleinigen äußeren Cortex und unterstreicht die Notwendigkeit einer präzisen anatomischen Abgrenzung der einzelnen renalen Kompartimente. Somit liefert diese Habilitationsschrift einen entscheidenden Mehrwert für die Grundlagenforschung zur renalen Gewebesteifigkeit. Die Abgrenzung der jeweiligen renalen Subregion ist für die Diagnose und Differentialdiagnose von Nierenerkrankungen von größter Bedeutung, da sich Krankheitsprozesse in unterschiedlichen Subregionen manifestieren. So ist im Allgemeinen eine chronische Niereninsuffizienz bildgebend durch einen Verlust der cortikomedullären Differenzierung gekennzeichnet(94). Die Ergebnisse der *Originalarbeiten 2 und 5* belegen, dass mit den hier verwendeten Verfahren ein Nachweis der Manifestation in anatomischen Subregionen bereits in frühen Phasen einer Glomerulonephritis möglich ist und unterstreichen somit die Notwendigkeit von hochaufgelösten Elastogrammen zur cortikomedullären Differenzierung.

Neben den intrinsischen Gewebeeigenschaften können Steifigkeitswerte durch die Eindringtiefe beeinflusst werden. Die Wellenpropagation in der Niere ist durch die relativ tiefe Lage im Retroperitoneum sowie die Abschirmung durch Einbettung im Fettgewebe und die damit verbundene Dämpfung der sich ausbreitenden Wellen deutlich erschwert. In dieser Habilitationsschrift wurde eine mittlere ROI-Tiefe von 8,7 cm bei gesunden Nieren gemessen, und diese liegt somit tiefer als der in den Leitlinien empfohlene Grenzwert von 5 cm, ab dem für auf ARFI-Anregung basierenden Elastographiemethoden eine erhöhte Fehlerrate beschrieben wurde(49). Ein kürzlich veröffentlichter Vergleich von drei verschiedenen USE-Modalitäten von jeweils unterschiedlichen Herstellern zeigte, dass keines dieser Systeme adäquate Elastogramme der Nieren gesunder Probanden generieren konnte(95). Dies könnte die hohe Varianz der verschiedenen auf ARFI-Anregung basierenden Ultraschallelastographiemethoden(56,57,65,67,70,71,73,96-103) erklären. Dagegen konnten mittels zeitharmonischer Ultraschallelastographie Elastogramme des gesamten Nierenparenchyms bis zu einer (theoretischen) Eindringtiefe von 13 cm erstellt und analysiert

werden. Limitiert ist diese Ultraschalltechnik nur durch die Abhängigkeit von einer guten B-Bild-Qualität. Diese Limitation wiederum konnte durch die multifrequente MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung überwunden werden. Die multifrequente MRE erlaubt die Erstellung schichtweiser, hochaufgelöster Elastogramme der gesamten Niere unabhängig von der Eindringtiefe.

3.2 Physiologische Einflüsse auf die renale Steifigkeit

In den *Originalarbeiten 1* und *3* wurden keine Seitenunterschiede beobachtet. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen(77,78). Konsistent wurde kein Einfluss des Geschlechtes und des *Body mass index* auf die renale Steifigkeit beobachtet. Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Elastographie-Studien(67,70,73,97,99). Mittels multifrequenter MRE konnten in dieser Habilitationsschrift Elastogramme bis zu einem *Body mass index* von 47 generiert werden, so dass die multifrequente MRE bei adipösen Patienten lediglich durch den Durchmesser der MRT-Patientenöffnung (engl. *Gantry*) limitiert ist. Obwohl die zeitharmonische Ultraschallelastographie bis zu einer Eindringtiefe von 13 cm möglich ist, kann es durch ein unzureichendes B-Bild-Signal bei einem *Body mass index* über 45 zu Beeinträchtigungen kommen. Die multifrequente MRE mit Tomoelastographie-Prozessierung bietet somit ein Verfahren mit einer robusten Generierung und Detektion von Scherwellen unabhängig von der Eindringtiefe.

Weder der RI-Wert noch der Blutdruck hatten einen Einfluss auf die renale Steifigkeit (*Originalarbeit 1*). Das Alter hatte einen vernachlässigbar geringen Einfluss (0,004 m/s pro Lebensjahr) auf die renale Steifigkeit (*Originalarbeit 3*). Diese Abnahme könnte durch altersphysiologische Veränderungen wie eine zunehmende Glomerulosklerose und eine Zunahme des glomerulären Volumens im Alter bedingt sein(104). Resultierende Perfusionsminderungen könnten letzten Endes zu einer leichten Abnahme der Steifigkeit führen und wird im Abschnitt 3.3. näher erläutert. Die insgesamt hohe Konsistenz mit zunehmendem Alter spiegelt jedoch auch die Bedeutung der renalen Autoregulation wider(1).

In der *Originalarbeit 3* konnte gezeigt werden, dass die Aufnahme von 1 L Wasser zu einem geringen Anstieg der kortikalen und einer Abnahme der medullären Steifigkeit führt. Diese gegenteiligen Änderungen lassen sich durch anatomisch-physiologische Unterschiede erklären. Eine Hydratation im Cortex könnte zu einem Anstieg des Gefäßwiderstandes, insbesondere im

präglomerulären Gefäßbett, und dieser wiederum zu einer höheren Steifigkeit führen(105). Dagegen weisen die tubulären Strukturen der Medulla eine höhere intrinsische Compliance auf(89). Hier kommt es durch expandierbare Gefäße zu einer Abnahme des hydrostatischen Druckes. Ein weiterer Faktor, der hier eine Rolle spielt, ist die Volumenverteilung zwischen dem intra- und extratubulären Raum, welcher in dieser Art einmalig für die Medulla ist(106,107). Diese funktionell-strukturellen Eigenschaften könnten insgesamt zu einer niedrigeren Steifigkeit beitragen.

3.3 Veränderungen der Gewebemechanik der erkrankten Niere

Perfusions- und Druckänderungen im Nierengewebe spielen aufgrund der renalen Anatomie und Funktion eine zentrale Rolle bei pathologischen Veränderungen.

Konsistent konnte in den *Originalarbeiten 4 bis 6* eine Abnahme der Steifigkeit sowohl in der dysfunktionellen Niere als auch im Nierentransplantat beobachtet werden. Diese Beobachtung erscheint zunächst kontraintuitiv, da eine progrediente CKD mit einer vermehrten Fibrosierung einhergeht(7) und aus Untersuchungen zur Leberfibrose bekannt ist, dass die vermehrte Akkumulation von Kollagenfasern zu einer Steifigkeitserhöhung führen(64). Jedoch wurde ebenfalls gezeigt, dass eine CKD mit einer tubulären und glomerulären Sklerose sowie einer Gefäßrarefizierung assoziiert ist(108,109). Der Anteil der interstitiellen Fibrose ist jedoch im Verhältnis zum tubulären Gefäß- und Harnausscheidungssystem der Niere relativ klein(105). Somit ist der renale Blutfluss in Relation zu ihrem Gewicht von ca. 0,5 % der Gesamtkörpermasse mit ca. 20 % des Gesamtherzminutenvolumens überproportional hoch, um ihren Funktionen der Blutfiltration und Volumenregulation nachzukommen(1). Wie im *Kapitel 3.1* erläutert, könnte eine Übertragung des Perfusionsdruckes über den transmuralen Druck auf das renale Interstitium stattfinden. Der transmurale Druck wiederum könnte im Wesentlichen neben einer verminderten Perfusion(110,111) von einer erhöhten Steifigkeit der Gefäßwand auf Grundlage einer Vaskuloklerose(108,109,112) negativ beeinflusst sein. Somit könnten Perfusions- und Druckänderungen zu einer Änderung der Gewebe-Compliance und letzten Endes zu einer Änderung der Gesamtsteifigkeit führen.

In Zusammenschau ist es bei der CKD vorstellbar, dass eine relativ geringe Steifigkeitserhöhung durch eine vermehrte interstitielle Fibrose durch eine relativ hohe perfusionsbedingte Steifigkeitserniedrigung maskiert wird, so dass es insgesamt zu einer

Verringerung der Steifigkeit kommt. Ein Modell zur Erweichung einer chronisch-dysfunktionellen Niere ist in *Abbildung 3* skizziert.

Aus lizenzrechtlichen Gründen kann die Abbildung nicht online zur Verfügung gestellt werden.

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

Abbildung 6

Abbildung 3: Modell zur Erweichung einer chronisch-dysfunktionellen Niere.

Nach diesem Modell wird angenommen, dass der transmurale Druck (P) durch eine geringe Perfusion, eine Gefäßrarefizierung und höhere Steifigkeit der Gefäßwand (Kalzifikation) abnimmt. Durch die Einbettung des Gefäßbettes in das *Interstitium* lassen sich Perfusionsänderungen mit der zeitharmonischen Elastographie sensitiv erfassen. In dysfunktionalen Nieren kommen zwei unterschiedliche Mechanismen mit gegensätzlichen Auswirkungen auf die renale Steifigkeit zum Tragen: i) durch Fibrose kommt es zu einem Anstieg der renalen Steifigkeit und ii) durch einen verminderten Perfusionsdruck zu einer Abnahme der renalen Steifigkeit. Letzteres hat anteilig einen größeren Einfluss, so dass es insgesamt zu einer Abnahme der Nierensteifigkeit kommt. Aus der Originalpublikation Lang *et al.* (113) entnommen und modifiziert und mit Genehmigung von © Wolters Kluwer Health Inc. nachgedruckt.

Dieses Modell wird durch *ex vivo* Experimente an der Schweineniere (*Originalarbeit 3*) sowie tierexperimentelle Arbeiten anderer Arbeitsgruppen unterstützt, in denen eine renale Steifigkeitserhöhung bei Anstieg des renalen Perfusionsdruckes gezeigt wurde(91,114). An der

humanen Niere konnte eine positive Korrelation zwischen der Nierenperfusion mittels nicht invasiver MRT-Technik, der *Arterial spin labeling*, und der renalen Steifigkeit(115). Die Ergebnisse der *Originalarbeiten 2, 4 und 5* stehen im Einklang mit den USE-(56,65,67,97,100-102) und MRE-Ergebnissen(115) anderer Autoren. Jedoch wurde auch eine Abnahme der renalen Steifigkeit, basierend auf USE-Messungen(57,70,71,96,98,99,103), berichtet. Auf Grund der in der Literatur beschriebenen Diskrepanz des Einflusses der CKD auf die Gewebemechanik der Niere und der erstmaligen Anwendung der multifrequenten MRE an pathologischen Nieren stellt die *Originalarbeit 4* einen grundlegenden Endpunkt der Gewebemechanik im Rahmen der CKD dar. Es konnte zudem in der *Originalarbeit 4* gezeigt werden, dass die multifrequente MRE eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Detektion von Veränderungen der Gewebemechanik aufweist als die Diffusionsbildgebung, mit der sich fibrotische Veränderungen des Nierengewebes sensitiv nachweisen lassen. Die Detektion einer CKD im Stadium 1 (*Originalarbeit 5*) ist besonders hervorzuheben. In diesem Stadium ist die GFR nicht erniedrigt und suggeriert eine „normale“ Nierenfunktion. Die Bestimmung der GFR im Rahmen der klinischen Routine basiert auf der Bestimmung des Kreatinins im Serum. Da das Kreatinin im Rahmen einer CKD erst ab einer 50-prozentigen Nierenschädigung ansteigt(1,14,24), stellt die GFR bzw. das Kreatinin keinen verlässlichen Marker für die Detektion einer CKD in der frühen Krankheitsphase dar. Es ist vorstellbar, dass die beginnende Glomerulosklerose und tubuläre Atrophie ohne Beeinträchtigung der renalen Filtration bzw. Funktion somit zu einer veränderten Gewebemechanik in der frühen Krankheitsphase führen könnten. Zudem konnte in der *Originalarbeit 5* im Rahmen einer Lupusnephritis gezeigt werden, dass die Veränderung der Gewebemechanik mit einer Veränderung der Gewebeoxygenierung in der Medulla einhergeht. Obwohl die multifrequente MRE allein Veränderungen der Gewebemechanik bereits mit hoher Sensitivität erkannte und der BOLD- und Diffusionsbildgebung überlegen war (*Originalarbeiten 5 und 6*), konnte in der *Originalarbeit 5* für die Kombination mit der BOLD-Bildgebung eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit in der Frühphase einer Glomerulonephritis gezeigt werden. In der *Originalarbeit 5* konnte für spätere CKD-Stadien (CKD-Stadien 2–4) eine Abnahme der renalen, kortikalen Steifigkeit sowie eine Diffusionsrestriktion als Ausdruck einer Gewebefibrosierung nachgewiesen werden. Dies spiegelt letzten Endes die Komplexität renaler Erkrankungen wider. Die Ergebnisse dieser Habilitationsschrift unterstreichen die Notwendigkeit der Abgrenzung anatomischer Subregionen innerhalb der Niere, welche nur durch hochaufgelöste Elastogramme möglich ist (siehe *Abbildung 2*).

3.4 Veränderungen der renalen Viskoelastizität nach Transplantation und Funktionsverlust

In der *Originalarbeit 6* wurde eine höhere Steifigkeit des funktionalen Nierentransplantates im Vergleich zur gesunden Niere gezeigt. Als mögliche Ursachen für die veränderte Viskoelastizität nach Transplantation sind Änderungen der Perfusion, der intratubulären Volumina und der Zusammensetzung des Interstitiums zu diskutieren. Wie in *Kapitel 3.3* beschrieben, könnte eine vermehrte renale Perfusion zu einer höheren Steifigkeit des Nierengewebes führen. Transplantatnieren haben eine grundsätzlich andere Blutversorgung als Eigennieren. Eine höhere Perfusion des Nierentransplantates könnte durch zwei Mechanismen erklärbar sein: zum einen durch die unphysiologische Anastomosierung der A. renalis des Nierentransplantates an die A. iliaca externa, was mit veränderten Blutströmungsverhältnissen einhergehen könnte, und zum anderen durch die verminderte Regulierung des Gefäßtonus infolge der Durchtrennung sympathischer Nervenfasern(116). Ein Anstieg des intratubulären Flüssigkeitsanteiles wurde im Tierexperiment als Ursache einer renalen Steifigkeitserhöhung beobachtet(91) und könnte entsprechend beim Nierentransplantat zur höheren Steifigkeit beitragen. Nach Transplantation einer Niere kommt es zu chronischen Veränderungen wie einer zellulären Hypertrophie durch einen veränderten Metabolismus(116). Obwohl für die Niere ein Zusammenhang zwischen Zellhypertrophie und Steifigkeit bislang nicht untersucht wurde, ist ein solcher angesichts der Ergebnisse einer tierexperimentellen Arbeit, in der eine hepatische Steifigkeitserhöhung bei schwangeren Ratten gezeigt werden konnte(88), vorstellbar. Entsprechend ist es denkbar, dass die zelluläre Hypertrophie des Nierentransplantates zu einer erhöhten Steifigkeit beiträgt. Weiterhin könnte die vermehrte interstitielle Fibrogenese, die bereits im ersten Jahr nach Transplantation beobachtet wurde(20), zu einer höheren Steifigkeit von transplantierten Nieren beitragen.

Entsprechend den Ergebnissen bei CKD der Niere (*Kapitel 3.3*) wurde im dysfunktionellen Nierentransplantat eine Abnahme der Steifigkeit in der *Originalarbeit 6* gezeigt. Eine chronische Nierentransplantatdysfunktion ist durch eine interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, Vaskulopathien und glomeruläre Sklerose auf Grundlage einer Akkumulation der extrazellulären Matrix charakterisiert(20). Äquivalent zur Eigenniere ist es vorstellbar, dass eine fibrosebedingte Steifigkeitserhöhung durch eine minderperforationsbedingte Erniedrigung der Steifigkeit maskiert wird (siehe *Kapitel 3.3* und *Abbildung 3*).

Die Ergebnisse dieser Habilitationsschrift sind konsistent zu USE-Ergebnissen der eigenen (117) und einer anderen Arbeitsgruppe(118). Andererseits wurde jedoch auch eine Erhöhung der Nierentransplantatsteifigkeit bei Dysfunktionalität mittels USE(119,120) und MRE(74) nachgewiesen. Die Wellenpropagation ist im Nierentransplantat anders als in der Eigenniere prinzipiell durch die Lage nahe der Körperoberfläche und die fehlende Abschirmung durch das umgebende Fettgewebe begünstigt. Diese Vorteile gehen jedoch im Rahmen einer USE-Untersuchung mit dem Nachteil eines Einflusses durch den Untersucher selbst einher. Durch die oberflächliche Lage und die fehlende Abschirmung kann der Untersucher durch die Ultraschallsonde selbst Druck auf das Nierentransplantat übertragen. Die daraus resultierende Vorspannung kann wiederum die Gesamtsteifigkeit beeinflussen(68) und könnte somit eine Erklärung für die in der Literatur beschriebene Diskrepanz bezüglich des Endpunktes der Steifigkeitsveränderung bei dysfunktionalen Nierentransplantaten(74,117-120) sein. Die Diskrepanz bezüglich des Endpunktes der Gewebemechanik des dysfunktionalen Nierentransplantates zwischen den Ergebnissen dieser Habilitationsschrift und den Resultaten anderer Arbeitsgruppen unter Verwendung anderer MRE-Methoden(74) könnte in dem Auftreten von Interferenzen innerhalb des Gewebes begründet sein. Solche Störungen können durch die Verwendung mehrerer Frequenzen bei der multifrequenten MRE minimiert werden (siehe *Kapitel 1.3.2*).

Die in der *Originalarbeit 6* gezeigte positive Korrelation zwischen der renalen Steifigkeit und der GFR sowie die gezeigte negative Korrelation zwischen der renalen Steifigkeit und dem RI liefern weitere Evidenz bezüglich der Sensitivität der Viskoelastizität für Veränderungen der Hämodynamik bzw. des Perfusionsdruckes.

3.5 Zukünftige klinische Anwendungen der Elastographie

Die Sonographie stellt ein Standardverfahren im Rahmen einer Abklärung renaler Erkrankungen dar. Die klinische Sonographie kann auf technisch relativ einfache Weise durch die zeitharmonische Ultraschallelastographie erweitert werden. Somit kann die klinische sonographische Untersuchung der Niere neben der Morphologie (B-Mode) und der Perfusion (Doppler-Sonographie) Informationen zur Gewebemechanik (zeitharmonische Ultraschallelastographie) liefern. In zukünftigen Studien könnte überprüft werden, ob die diagnostische Genauigkeit bei der Abklärung renaler Erkrankungen durch die Verwendung aller drei o.g. Ultraschallkomponenten verbessert wird und sich renale Pathologien genauer

voneinander abgrenzen lassen. Im Rahmen des postoperativen Monitorings nach Nierentransplantation könnte beispielsweise die zeitharmonische Elastographie einen bedeutenden Mehrwert liefern. Da im Tiermodell gezeigt werden konnte, dass der komplexe Schermodul eine sensitive Erfassung von Entzündungen und Ödemen erlaubt(121), ist die zeitharmonische Elastographie potentiell geeignet, eine Abstoßung nach Nierentransplantation bereits in der Frühphase zu erkennen. Sowohl bei der Eigenniere als auch bei dem Nierentransplantat wird die histopathologische Untersuchung mittels Biopsie im Rahmen der klinischen Routine nach wie vor zur endgültigen Diagnosestellung benötigt(2,18). Neben der Limitation durch den invasiven Charakter und des damit einhergehenden eingeschränkten Einsatzes zur Nachsorge (vergleiche *Kapitel 1.2.1*) stellt der Zeitpunkt der Indikationsstellung für die Biopsie bis heute eine Herausforderung im klinischen diagnostischen Algorithmus dar. Die zeitharmonische Elastographie könnte somit zukünftig eine Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung darstellen.

Da die zeitharmonische Ultraschallelastographie, wie jede Sonographiemethode, untersucherabhängig ist, und darüber hinaus auf eine Eindringtiefe von 13 cm limitiert ist, stellt die multifrequente MRE eine vielversprechende Alternative zur Quantifizierung der renalen Gewebemechanik dar. Der größte Vorteil der multifrequenten MRE besteht in ihrer Objektivität und Erfassung der gesamten Niere, einschließlich anatomischer Substrukturen, unabhängig von akustischen Abschattungen und von der Eindringtiefe. Die multifrequente MRE lässt sich durch die kurze Scanzeit von ca. 3 – 5 min einfach in ein klinisches MR-Untersuchungsprotokoll einbinden. Die Einbindung der multifrequenten MRE in ein multiparametrisches MRT-Protokoll zur Ergänzung der BOLD- und Diffusionsbildgebung in den *Originalarbeiten 4* und *5* hatte einen diagnostischen Mehrwert und könnte zukünftig um weitere quantitative MRT-Methoden wie das *Arterial spin labeling* (Perfusion) sowie die T1- und T2-Kartierung (engl. *Mapping*, Relaxationsverhalten von Protonen im Gewebe) ergänzt werden. Ein solches Protokoll könnte zukünftig als quantitative renale MRT angewandt werden und so die bildgestützte Diagnose renaler Erkrankungen objektivieren.

Neben dem Nachweis renaler Erkrankungen stellt der Einsatz der zeitharmonischen Ultraschall- und Magnetresonanzelastographie als quantitative und nichtinvasive Methoden zur (langfristigen) Verlaufskontrolle und Überprüfung des individuellen Therapieansprechens eine vielversprechende zukünftige Anwendung dar.

3.6 Limitation

Obwohl diese Habilitationsschrift sehr vielversprechende Ergebnisse liefert, sind einige Limitationen zu nennen. Bedingt durch die erstmalige Anwendung der zeitharmonischen Elastographie bei pathologischen Veränderungen der Niere mittels MRE ist das untersuchte Krankheitsspektrum relativ klein. Es konnte somit nicht geklärt werden, wie spezifisch die multifrequente MRE gegenüber verschiedenen renalen Erkrankungen ist. Dies sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, insbesondere auch in Kombination mit anderen quantitativen MRT-Methoden im Sinne eines multiparametrischen Ansatzes.

Eine technische Limitation der zeitharmonischen Ultraschallelastographie ist die Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden B-Mode-Signal. Im fortgeschrittenen CKD-Stadium erlaubt dieser keine cortikomedulläre Differenzierung, so dass in diesem Fall Elastogramme nur für das gesamte Nierenparenchym erstellt werden können. In Bereichen, in denen Artefakte beispielsweise durch Luft oder Rippenbögen zu einem unzureichenden B-Mode-Signal führen, lassen sich trotz suffizienter Wellenanregung keine propagierenden Wellen feststellen.

Eine weitere technische Limitation der zeitharmonischen Ultraschall- und MR-Elastographie ist die fehlende Berücksichtigung der Anisotropie. Jedoch ist anzumerken, dass die Berücksichtigung der Anisotropie ein Apriori-Wissen zur Richtung des Elastizitätstensors voraussetzt. Diese Information könnte durch eine zusätzliche Sequenz, die *Diffusion Tensor Imaging*, gewonnen werden und wurde am Gehirn bereits etabliert(122). Zukünftig könnte die multifrequente MRE mit der *Diffusion Tensor Imaging* kombiniert werden, um gezielt den Elastizitätstensor entlang einer gerichteten geometrischen Struktur wie der Medulla zu bestimmen.

Zusammenfassung

Renale Erkrankungen manifestieren sich klinisch oft in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und werden durch die gängigen Methoden häufig erst spät erkannt. Das Interesse an der renalen Elastographie ist durch die Möglichkeit der Quantifizierung der Gewebemechanik in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Ziel dieser Habilitationsschrift war die Quantifizierung der physiologischen renalen Viskoelastizität mittels zeitharmonischer Elastographie und die Abgrenzung zu Veränderungen der Gewebemechanik im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen.

In dieser prospektiven Habilitationsschrift wurde in einem ersten Versuchsteil die renale Elastographie mittels zweier Elastographie-Methoden, der zeitharmonischen Ultraschallelastographie (engl. *Time-harmonic Elastography*, THE; *Originalarbeit 1*) und der multifrequenten Magnetresonanzelastographie mit Tomoelastographie-Prozessierung (MRE; *Originalarbeit 3*), etabliert. In einem zweiten Versuchsteil erfolgte die Translation der renalen Grundlagenforschung auf pathologische Veränderungen der Niere (*Originalarbeiten 2, 4 und 5*) und des Nierentransplantates (*Originalarbeit 6*).

Es wurden erstmalig regionale Unterschiede innerhalb der Niere mittels hochaufgelöster Elastogramme basierend auf der THE (*Originalarbeit 1*) und der multifrequenten MRE (*Originalarbeit 2*) nachgewiesen. Konsistent zeigte sich der renale Cortex steifer als die Medulla (THE: $2,1 \pm 0,17$ m/s vs. $1,35 \pm 0,11$ m/s; $p < 0,001$ und MRE: $2,91 \pm 0,17$ m/s [innerer Cortex] vs. $2,15 \pm 0,08$ m/s; $p < 0,001$), was die bedeutenden anatomisch-funktionellen Unterschiede zwischen den renalen Subregionen widerspiegelt. Sowohl die zeitharmonische Ultraschallelastographie als auch die multifrequente Magnetresonanzelastographie zeigten eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Die Robustheit unter dem Aspekt der ausreichenden Wellenerzeugung und Detektion in der Tiefe des Abdomens wurde durch ausbleibende Korrelationen zwischen der Scherwellengeschwindigkeit und dem *Body Mass Index* unterstrichen. Die Konsistenz der Autoregulation der gesunden Niere zeigte sich in der ausbleibenden Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom *Resistive index* und Blutdruck sowie dem geringen Einfluss des Alters und einer forcierten Wasseraufnahme.

Im Rahmen der Anwendung der zeitharmonischen Elastographie zur Charakterisierung einer chronischen Nierenerkrankung konnte modalitätenübergreifend in den *Originalarbeiten 2* (Glomerulonephritis), *4* (IgA-Nephropathie) und *5* (Lupusnephritis) eine Erweichung der Niere

und in *Originalarbeit 6* des dysfunktionalen Nierentransplantates gezeigt werden. Basierend auf der Analyse regionaler Unterschiede konnten pathologische Nieren im CKD-Stadium 1 mit erhaltener Nierenfunktion sowohl mittels THE (*Originalarbeit 2*) als auch mittels multifrequenter MRE (*Originalarbeit 5*) mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit (*Area under the curve*, AUC = 0,89 / 0,83) identifiziert werden. Bezüglich der diagnostischen Genauigkeit in der Erkennung des CKD-Stadiums 1 war die THE den konventionellen Ultraschallparametern wie dem Nierenpolabstand (AUC = 0,77) und der Parenchyembreite (AUC = 0,68; beide $p < 0,001$) überlegen. Im Rahmen eines multiparametrischen Magnetresonanztomographie (MRT)-Ansatzes konnte sowohl im Früh- (*Originalarbeit 4*) als auch im Spätstadium (*Originalarbeit 5*) einer Glomerulonephritis die Überlegenheit der multifrequenten MRE in der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur Diffusionsbildgebung (DWI, AUC = kein Unterschied / 0,8) und zur Bildgebung der Gewebeoxygenierung (BOLD-Bildgebung, 0,76 / kein signifikanter Unterschied) beobachtet werden. Darüber hinaus konnte in der *Originalarbeit 5* mittels multiparametrischer MRT gezeigt werden, dass die Kombination aus der multifrequenten MRE und der BOLD-Bildgebung im Frühstadium einer Glomerulonephritis die diagnostische Genauigkeit weiter erhöhen kann (AUC = 0,91). Eine positive Korrelation zur GFR fand sich sowohl für die THE als auch die multifrequente MRE ($r = 0,56$, $p < 0,001$ / $r = 0,49$, $p = 0,014$), was somit die Bedeutung der Hämodynamik für die Interpretation der renalen Steifigkeit unterstreicht.

Zusammenfassend erlaubt die zeitharmonische Elastographie (THE und multifrequente MRE) die zuverlässige Quantifizierung der renalen Gewebemechanik in den einzelnen renalen Subregionen. Sie könnte zukünftig als nichtinvasiver und kontrastmittelfreier Bildmarker renaler Erkrankungen eingesetzt werden. Somit könnten beide Methoden eine genauere Diagnostik renaler Erkrankungen, bessere (Langzeit-)Verlaufskontrollen oder eine optimierte Beurteilung des möglichen Therapiemonitoring erlauben. Die Integration der zeitharmonischen Elastographie in ein multiparametrisches MRT-Konzept ist ein vielversprechender Ansatz, der in künftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Eigene Originalarbeiten als Bestandteil dieser Habilitationsschrift

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, **Martcorena Garcia SR**. US Time-Harmonic Elastography for the Early Detection of Glomerulonephritis. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):676-684.
DOI: 10.1148/radiol.2019182574
2. **Martcorena 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. *Investigative Radiology*. 2019 Feb;54(2):89-97.
DOI: 10.1097/RLI.0000000000000511
3. Lang ST, Guo J, Bruns A, Dürr M, Braun J, Hamm B, Sack I, **Martcorena 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.
DOI: 10.1097/RLI.0000000000000585
4. **Martcorena 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. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2018 Apr;79(4):2126-2134.
DOI: 10.1002/mrm.26892
5. **Martcorena 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 in Medicine & Biology*. 2018 May;44(5):949-954.
DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.007
6. **Martcorena Garcia SR**, Fischer T, Dürr M, Gültekin E, Braun J, Sack I, Guo J. Multifrequency Magnetic Resonance Elastography for the Assessment of Renal Allograft Function. *Investigative Radiology*. 2016 Sep;51(9):591-5.
DOI: 10.1097/RLI.0000000000000271

Literaturverzeichnis

1. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 979 p.
2. 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. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013;62(3):403-441.
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2016;11(7):e0158765.
4. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine* 2004;164(6):659-663.
5. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England)* 2017;389(10075):1238-1252.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3(1):1-150.
7. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nature reviews Nephrology* 2014;10(9):493-503.
8. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet (London, England)* 2005;365(9473):1797-1806.
9. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet (London, England)* 2016;387(10032):2036-2048.
10. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2015;10(7):1170-1178.
11. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, Glassock RJ. IgA nephropathy. *Nature reviews Disease primers* 2016;2:16001.
12. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine* 2008;358(9):929-939.
13. Renkin EM, Robinson RR. Glomerular filtration. *The New England journal of medicine* 1974;290(14):785-792.
14. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2013;158(11):825-830.
15. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Knoll GA. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
16. Organtransplantation DS. Statistiken zur Organtransplantation. <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/organtransplantation>. Zugriff am 10. November 2020
17. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017;101(8S Suppl 1):S1-s109.
18. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9 Suppl 3:S1-155.

19. Brouard S, Renaudin K, Soullou JP. Revisiting the Natural History of IF/TA in Renal Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011;11(4):647-649.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *The New England journal of medicine* 2003;349(24):2326-2333.
21. Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney international Supplement* 2010(119):S27-32.
22. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009;20(11):2305-2313.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150(9):604-612.
24. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002;39(5):920-929.
25. Korbet SM, Volpini KC, Whittier WL. Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *American journal of nephrology* 2014;39(2):153-162.
26. Whittier WL, Gashti C, Saltzberg S, Korbet S. Comparison of native and transplant kidney biopsies: diagnostic yield and complications. *Clinical kidney journal* 2018;11(5):616-622.
27. St Jeor JD, Reisenauer CJ, Andrews JC, Fleming CJ, Misra S, Takahashi EA. Transjugular Renal Biopsy Bleeding Risk and Diagnostic Yield: A Systematic Review. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2020;31(12):2106-2112.
28. Hansen KL, Nielsen MB, Ewertsen C. Ultrasonography of the Kidney: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2015;6(1).
29. Sack I, Schäffter T. *Quantification of Biophysical Parameters in Medical Imaging*: Springer International Publishing; 2018. 497 p. 978-3-319-65924-4.
30. Stock KF. [Ultrasound diagnostics of renal blood vessels and transplant kidney]. *Der Radiologe* 2009;49(11):1040-1047.
31. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR American journal of roentgenology* 2003;180(4):885-892.
32. Moghazi S, Jones E, Schroepple J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, O'Neill WC. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney international* 2005;67(4):1515-1520.
33. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. *Frontiers in molecular neuroscience* 2018;11:335.
34. Wilkins RH. NEUROSURGICAL CLASSIC. XVII. *Journal of neurosurgery* 1964;21:240-244.
35. Sack I. [Magnetic resonance elastography]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008;133(6):247-251.
36. Hirsch S, Braun J, Sack I. *Magnetic Resonance Elastography: Physical Background And Medical Applications*: Wiley-VCH; 2017. ISBN-10: 3527340084.
37. Manduca A, Bayly PJ, Ehman RL, Kolipaka A, Royston TJ, Sack I, Sinkus R, Van Beers BE. MR elastography: Principles, guidelines, and terminology. *Magnetic resonance in medicine* 2020.
38. Landau LD, Lifshitz EM. *Theory of Elasticity*. Auflage, editor. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. 0-7506-2633-X.
39. Tschoegel NW. *The Phenomenological Theory of Linear Viscoelastic Behavior: An Introduction*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. 978-3-642-73604-9.
40. Lai MW, Rubin D, Krempel E. *Introduction to Continuum Mechanics*. Burlington: Butterworth-Heinemann; 1996. 0-7506-2894-4.

41. Aki K, Richards PG. Quantitative Seismology. Sausalito, Kalifornien: University Science Books; 2002. 0935702962.
42. Sarvazyan AP, Urban MW, Greenleaf JF. Acoustic waves in medical imaging and diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology* 2013;39(7):1133-1146.
43. Laurent D, Walsh L, Muaremi A, Beckmann N, Weber E, Chaperon F, Haber H, Goldhahn J, Klauser AS, Blauth M, Schieker M. Relationship between tendon structure, stiffness, gait patterns and patient reported outcomes during the early stages of recovery after an Achilles tendon rupture. *Scientific reports* 2020;10(1):20757.
44. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound in medicine & biology* 1990;16(3):241-246.
45. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas 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 in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 2013;34(2):169-184.
46. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology* 2008;34(4):546-558.
47. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology* 1998;24(9):1419-1435.
48. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in medicine & biology* 2003;29(12):1715-1723.
49. 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 Knecht 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 in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 2017;38(4):e48.
50. Tzschätzsch H, Ipek-Ugay S, Guo J, Streitberger KJ, Gentz E, Fischer T, Klaua R, Schultz M, Braun J, Sack I. In vivo time-harmonic multifrequency elastography of the human liver. *Physics in medicine and biology* 2014;59(7):1641-1654.
51. Ipek-Ugay S, Tzschätzsch H, Hudert C, Marticorena Garcia SR, Fischer T, Braun J, Althoff C, Sack I. Time Harmonic Elastography Reveals Sensitivity of Liver Stiffness to Water Ingestion. *Ultrasound in medicine & biology* 2016;42(6):1289-1294.
52. 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 in medicine & biology* 2016;42(11):2562-2571.
53. Burkhardt C, Tzschätzsch H, Schmuck R, Bahra M, Jürgensen C, Pelzer U, Hamm B, Braun J, Sack I, Marticorena Garcia SR. Ultrasound Time-Harmonic Elastography of the Pancreas: Reference Values and Clinical Feasibility. *Investigative radiology* 2020;55(5):270-276.
54. Heucke N, Wuensch T, Mohr J, Kaffarnik M, Arsenic R, Sinn B, Müller 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 MAXimum capacity (LiMAX) test. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2019;34(9):1611-1619.
55. Hudert CA, Tzschätzsch H, Guo J, Rudolph B, Bläker H, Loddenkemper C, Luck W, Müller HP, Baumgart DC, Hamm B, Braun J, Holzhütter HG, Wiegand S, Sack I. US Time-Harmonic Elastography: Detection of Liver Fibrosis in Adolescents with Extreme Obesity with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology* 2018;288(1):99-106.
56. Alan B, Göya C, Aktan A, Alan S. Renal acoustic radiation force impulse elastography in the evaluation of coronary artery disease. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2017;58(2):156-163.
57. Samir AE, Allegretti AS, Zhu Q, Dhyani 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 nephrology* 2015;16:119.

58. 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 in medicine & biology* 2018;44(5):949-954.
59. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science (New York, NY)* 1995;269(5232):1854-1857.
60. Knutsson H, Westin C-F, Granlund G. Local multiscale frequency and bandwidth estimation 1994. 36-40 vol.31 p. 0-8186-6952-7.
61. Papazoglou S, Hirsch S, Braun J, Sack I. Multifrequency inversion in magnetic resonance elastography. *Physics in medicine and biology* 2012;57(8):2329-2346.
62. Tzschätzsch H, Guo J, Dittmann F, Hirsch S, Barnhill E, Johrens K, Braun J, Sack I. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Medical Image Analysis* 2016;30:1-10.
63. Wagner M, Corcuera-Solano I, Lo G, Esses S, Liao J, Besa C, Chen N, Abraham G, Fung M, Babb JS, Ehman RL, Taouli B. Technical Failure of MR Elastography Examinations of the Liver: Experience from a Large Single-Center Study. *Radiology* 2017;284(2):401-412.
64. Müller S. Liver Elastography: Clinical Use and Interpretation. Müller S, editor: Springer; 2020. 3030405419.
65. 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? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014;33(5):793-801.
66. Grenier N, Poulain S, Lepreux S, Gennisson JL, Dallaudière B, Lebras Y, Bavu E, Servais A, Meas-Yedid V, Piccoli M, Bachelet T, Tanter M, Merville P, Couzi L. Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *European radiology* 2012;22(10):2138-2146.
67. 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(7):e68925.
68. Syversveen T, Midtvedt K, Berstad AE, Brabrand K, Strøm EH, Abildgaard A. Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *European radiology* 2012;22(10):2130-2137.
69. 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. *European radiology* 2014;24(7):1694-1699.
70. 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. *Therapeutics and clinical risk management* 2016;12:1615-1622.
71. 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_{SEP}. *Clinical nephrology* 2017;87(6):293-300.
72. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, Bachmann-Nielsen M, Bob F, Bojunga J, Brock M, Calliada F, Clevert DA, Correas JM, D'Onofrio M, Ewertsen C, Farrokh A, Fodor D, Fusaroli P, Havre RF, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Klauser AS, Kollmann C, Radzina M, Ramnarine KV, Sconfienza LM, Solomon C, Sporea I, Ștefănescu H, Tanter M, Vilmann P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 2019;40(4):425-453.
73. Bota S, Bob F, Sporea I, Șirli R, Popescu A. Factors that influence kidney shear wave speed assessed by acoustic radiation force impulse elastography in patients without kidney pathology. *Ultrasound in medicine & biology* 2015;41(1):1-6.
74. Kirpalani A, Hashim E, Leung G, Kim JK, Krizova A, Jothy S, Deeb M, Jiang NN, Glick L, Mnatzakanian G, Yuen DA. Magnetic Resonance Elastography to Assess Fibrosis in Kidney Allografts. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2017;12(10):1671-1679.

75. Lee CU, Glockner JF, Glaser KJ, Yin M, Chen J, Kawashima A, Kim B, Kremers WK, Ehman RL, Gloor JM. MR elastography in renal transplant patients and correlation with renal allograft biopsy: a feasibility study. *Academic radiology* 2012;19(7):834-841.
76. Rouvière O, Souchon R, Pagnoux G, Ménager JM, Chapelon JY. Magnetic resonance elastography of the kidneys: feasibility and reproducibility in young healthy adults. *Journal of magnetic resonance imaging* : JMRI 2011;34(4):880-886.
77. 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. *Clinical imaging* 2011;35(4):284-287.
78. 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. *Journal of magnetic resonance imaging* : JMRI 2015;42(3):844-850.
79. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nature reviews Nephrology* 2017;13(8):483-495.
80. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71(11):1771-1782.
81. 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 & research* 2012;64(6):797-808.
82. Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, Shinjo H, Miyagawa Y, Noda Y, Imai E, Yamada K. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria could be a useful outcome predictor of cisplatin-induced acute kidney injury. *Oncology* 2012;82(6):354-359.
83. 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 international* 2004;65(2):521-530.
84. 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. *Journal of translational medicine* 2014;12:295.
85. 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. *Magnetic resonance imaging* 2015;33(9):1066-1074.
86. Shi H, Yan T, Li D, Jia J, Shang W, Wei L, Zheng Z. Detection of Renal Hypoxia in Lupus Nephritis Using Blood Oxygen Level-Dependent MR Imaging: A Multiple Correspondence Analysis. *Kidney & blood pressure research* 2017;42(1):123-135.
87. Kanzaki G, Tsuboi N, Utsunomiya Y, Ikegami M, Shimizu A, Hosoya T. Distribution of glomerular density in different cortical zones of the human kidney. *Pathology international* 2013;63(3):169-175.
88. Garczyńska K, Tzschätzsch H, Kühl AA, Morr AS, Lilaj L, Häckel A, Schellenberger E, Berndt N, Holzhütter HG, Braun J, Sack I, Guo J. Changes in Liver Mechanical Properties and Water Diffusivity During Normal Pregnancy Are Driven by Cellular Hypertrophy. *Frontiers in physiology* 2020;11:605205.
89. Zhang Z, Pallone TL. Response of descending vasa recta to luminal pressure. *American journal of physiology Renal physiology* 2004;287(3):F535-542.

90. Marchand M, Monnot C, Muller L, Germain S. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis. *Seminars in cell & developmental biology* 2019;89:147-156.
91. 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 in medicine & biology* 2012;38(9):1559-1567.
92. Streitberger KJ, Guo J, Tzschätzsch H, Hirsch S, Fischer T, Braun J, Sack I. High-resolution mechanical imaging of the kidney. *Journal of biomechanics* 2014;47(3):639-644.
93. 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. *Magnetic resonance in medicine* 2018;79(4):2126-2134.
94. Lee VS, Kaur M, Bokacheva L, Chen Q, Rusinek H, Thakur R, Moses D, Nazzaro C, Kramer EL. What causes diminished corticomedullary differentiation in renal insufficiency? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2007;25(4):790-795.
95. Barr RG. Can Accurate Shear Wave Velocities Be Obtained in Kidneys? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2020;39(6):1097-1105.
96. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirlu R, Petrica L, Schiller A. Kidney shear wave speed values in subjects with and without renal pathology and inter-operator reproducibility of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI)--preliminary results. *PloS one* 2014;9(11):e113761.
97. Bob F, Bota S, Sporea I, Sirlu 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. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015;34(4):649-654.
98. Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, Wang K. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Experimental and therapeutic medicine* 2014;7(1):233-235.
99. 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. *AJR American journal of roentgenology* 2015;204(2):324-329.
100. 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(12):e115051.
101. 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 (Carlton, Vic)* 2016;21(12):1056-1062.
102. Tian F, Wang ZB, Meng DM, Liu RG, Zhang HY, Li HY, Lv FF. Preliminary study on the role of virtual touch tissue quantification combined with a urinary β 2-microglobulin test on the early diagnosis of gouty kidney damage. *Ultrasound in medicine & biology* 2014;40(7):1394-1399.
103. Yu N, Zhang Y, Xu Y. Value of virtual touch tissue quantification in stages of diabetic kidney disease. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014;33(5):787-792.
104. Newbold KM, Sandison A, Howie AJ. Comparison of size of juxtamedullary and outer cortical glomeruli in normal adult kidney. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology* 1992;420(2):127-129.
105. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiological reviews* 2015;95(2):405-511.
106. Hably C, Vág J, Tost H, Csabai Z, Bartha J. Intrarenal distribution of blood flow in sodium depleted and sodium loaded rats: role of nitric oxide. *Kidney & blood pressure research* 2001;24(3):166-175.
107. López JI, Larrinaga G, Kuroda N, Angulo JC. The normal and pathologic renal medulla: a comprehensive overview. *Pathology, research and practice* 2015;211(4):271-280.

108. Ehling J, Bábíčková J, Gremse F, Klinkhammer BM, Baetke S, Knuechel R, Kiessling F, Floege J, Lammers T, Boor P. Quantitative Micro-Computed Tomography Imaging of Vascular Dysfunction in Progressive Kidney Diseases. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2016;27(2):520-532.
109. Kida Y. Peritubular Capillary Rarefaction: An Underappreciated Regulator of CKD Progression. *International journal of molecular sciences* 2020;21(21).
110. Buchanan CE, Mahmoud H, Cox EF, McCulloch T, Prestwich BL, Taal MW, Selby NM, Francis ST. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multiparametric magnetic resonance imaging. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2020;35(6):955-964.
111. Li LP, Tan H, Thacker JM, Li W, Zhou Y, Kohn O, Sprague SM, Prasad PV. Evaluation of Renal Blood Flow in Chronic Kidney Disease Using Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Kidney international reports* 2017;2(1):36-43.
112. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood purification* 2018;45(1-3):154-158.
113. 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.
114. Warner L, Yin M, Glaser KJ, Woollard JA, Carrascal CA, Korsmo MJ, Crane JA, Ehman RL, Lerman LO. Noninvasive In vivo assessment of renal tissue elasticity during graded renal ischemia using MR elastography. *Investigative radiology* 2011;46(8):509-514.
115. Brown RS, Sun MRM, Stillman IE, Russell TL, Rosas SE, Wei JL. The utility of magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of diabetic nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2020;35(6):970-978.
116. Ardalan MR, Tarzamni MK. Renal allograft hemodynamic and diameter changes after living donor transplantation. *Transplantation proceedings* 2006;38(2):388-389.
117. Marticorena Garcia SR, Guo J, Dürr 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 radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2018;59(9):1139-1145.
118. Syversveen T, Brabrand K, Midtvedt K, Strøm EH, Hartmann A, Jakobsen JA, Berstad AE. Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification--a pilot study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2011;24(1):100-105.
119. He WY, Jin YJ, Wang WP, Li CL, Ji ZB, Yang C. Tissue elasticity quantification by acoustic radiation force impulse for the assessment of renal allograft function. *Ultrasound in medicine & biology* 2014;40(2):322-329.
120. Stock KF, Klein BS, Vo Cong MT, Sarkar O, Römisch M, Regenbogen C, Büttner M, Schuster T, Matevossian E, Amann K, Clevert DA, Heemann U, Küchle C. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis. *Clinical hemorheology and microcirculation* 2010;46(2-3):139-148.
121. Yin M, Glaser KJ, Manduca A, Mounajjed T, Malhi H, Simonetto DA, Wang R, Yang L, Mao SA, Glorioso JM, Elgilani FM, Ward CJ, Harris PC, Nyberg SL, Shah VH, Ehman RL. Distinguishing between Hepatic Inflammation and Fibrosis with MR Elastography. *Radiology* 2017;284(3):694-705.
122. Lope-Piedrafita S. Diffusion Tensor Imaging (DTI). *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)* 2018;1718:103-116.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ultraschall-Elastogramme der gesunden Niere.....	22
Abbildung 2: MRE-Elastogramme gesunder Nieren.	85
Abbildung 3: Modell zur Erweichung einer chronisch-dysfunktionellen Niere.....	89

Danksagung

Als erstes bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir an der Charité eine exzellente klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglichte. Sein Vertrauen und seine Förderung waren der Grundstein dieser Habilitation.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen Mentor, Professor Dr. rer. nat. Ingolf Sack. Durch seine exzellente Förderung konnte ich mich stets wissenschaftlich frei entfalten. Er hat mir den Weg in die Wissenschaft geebnet und hat maßgeblich diese Habilitation ermöglicht.

Ich danke allen Mitgliedern der AG Elastographie für die herzliche Aufnahme, die intensiven Diskussionen und die entgegengebrachte Unterstützung, insbesondere Dr. rer. nat. Heiko Tzschätzsch, Tom Meyer und PD Dr. rer. nat. Jürgen Braun sowie Bettina Herwig und Paul Woolley für das hervorragende Wissenschaftslektorat.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Radiologie für die hervorragende Zusammenarbeit, insbesondere Professor Dr. med. Thomas Fischer, PD Dr. med. Christian Althoff, Professor Dr. med. Gebauer, Professor Dr. med. Rolf W. Günther, Professor Dr. med. Ulrich Bick und Professor Dr. med. Timm Denecke.

Für die exzellente klinische Kollaboration danke ich Dr. med. Anne Claußnitzer, PD Dr. phil. Ulrike Grittner, Professor Dr. med. Frank Friedersdorff, Dr. med. Michael Dürr, Professor Dr. med. Budde, Professor Dr. med. Kay-Uwe Eckardt, Professor Dr. med. Bimba Hoyer, Dr. med. Rosa Schmuck und Professor Dr. med. Bahra.

Mein Dank geht außerdem an die Deutsche Forschungsgemeinschaft, welche die Umsetzung innovativer Forschungsprojekte ermöglicht hat.

Mein tiefster Dank gilt meiner Ehefrau Beatrix. Ihre unendliche Liebe und bedingungslose Hilfe haben mir viel Kraft gegeben und mich stets motiviert meine Ziele zu verfolgen. Ich danke unserem Sohn, Nicolás David, für seine grenzenlose Liebe, die mir immer viel Kraft gegeben hat. Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Susanne für ihre große Unterstützung in jeder Lebenslage. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern. Sie haben mir die Werte, für die ich stehe, mitgegeben und mir die wichtigsten Lektionen für das Leben gelehrt. Ein großer Dank ist an meine Schwiegereltern, Marianne & Christian, gerichtet. Sie haben mich herzlich in ihre Familie aufgenommen und unterstützen mich und unsere kleine Familie in jeder Lebenslage. Zuletzt danke ich all meinen Freunden, die meine Erfolge mit mir teilen und mich immer motivieren weiterzumachen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift