

# Untersuchung des Fest-flüssig-Materialverhaltens der Leber zur nicht invasiven Diagnose diffuser Lebererkrankungen mittels Magnetresonanz-Elastografie

Assessment of the Solid-Liquid Behavior of the Liver for the Diagnosis of Diffuse Disease Using Magnetic Resonance Elastography

## Autoren

D. Klatt<sup>1</sup>, P. Asbach<sup>1</sup>, R. Somasundaram<sup>2</sup>, B. Hamm<sup>1</sup>, J. Braun<sup>3</sup>, I. Sack<sup>1</sup>

## Institute

<sup>1</sup> Institut für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>2</sup> Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Informatik, Charité – Universitätsmedizin Berlin

## Key words

- MR elastography
- liver fibrosis
- shear modulus
- viscosity
- springpot

## Zusammenfassung



**Ziel:** Aktuelle Studien zur Magnetresonanz-Elastografie (MRE) zeigen das Potenzial dieser nicht invasiven Methode zur Diagnose der Leberfibrose aufgrund veränderter elastischer Gewebeeigenschaften. In vielen biologischen Gewebetypen steht die Elastizität in einem engen Zusammenhang mit den mechanischen Absorptionseigenschaften, was sich aus einer Kombination von festen und flüssigen Materialeigenschaften ergibt. Die daraus resultierende gewebespezifische Viskoelastizität äußert sich in einer starken Abhängigkeit der Ergebnisse einer MRE-Untersuchung von der angewandten mechanischen Vibrationsfrequenz. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie Mehrfrequenz-MRE-Untersuchungen der Leber durchgeführt sowie die Möglichkeit der Separation gesunder und fibrotischer Lebern anhand der beobachteten Fest-flüssig-Materialeigenschaften untersucht. Ziel der Studie war die Steigerung der Genauigkeit der MRE in künftigen Anwendungen zur Graduierung der Leberfibrose.

**Material und Methoden:** 18 gesunde Probanden und 10 Patienten wurden in einem akustischen Frequenzbereich von 25 – 62,5 Hz mittels Mehrfrequenz-Leber-MRE untersucht. Die Anregung der Leber erfolgte simultan mit vier harmonischen Schwingungen. Die resultierende Modulusdispersion wurde mit zwei viskoelastischen Kenngrößen eines Springpot-Modells analysiert.

**Ergebnisse:** Die mechanische Stimulation sowie die magnetische Kodierung nach dem Mehrfrequenz-Prinzip in der MRE konnte erfolgreich umgesetzt werden. Die unter Anwendung des Springpot-Modells ermittelten Kenngrößen ergaben signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) bei den viskoelastischen Eigenschaften der Lebern der gesunden Probanden. Die Separation von gesunden Probanden und Patienten gelang mit einer Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 100%.

## Abstract



**Purpose:** Recent magnetic resonance elastography (MRE) studies have reported the potential of this noninvasive method for diagnosing hepatic fibrosis based on the elastic properties of liver tissue. However, in many cases biological tissue responds to mechanical vibrations as a combined solid-liquid body causing MRE-derived elastic parameters to become functions of the applied vibration frequency. Therefore a multi-frequency MRE study of liver was performed and the potential of the method for separating healthy from fibrotic liver was investigated. The aim of this study was the increase of the accuracy of liver elastography by analyzing multi-frequency MRE examinations using the springpot model.

**Materials and Methods:** 18 healthy volunteers and 10 patients were examined by multi-frequency MRE of the liver in a frequency range between 25 Hz and 62.5 Hz. The liver was mechanically excited with four harmonic vibrations simultaneously. The measured dispersion of the complex modulus was analyzed using the springpot model which accounts for both elastic and viscous properties of a material with 2 independent parameters.

**Results:** The mechanical stimulation and the motion encoding according to the multi-frequency approach was implemented successfully. Significant differences ( $p < 0.05$ ) were found in the hepatic viscoelasticities of normal livers. The separation of healthy volunteers and patients was achieved with a sensitivity and specificity of 80 and 100%, respectively.

**Conclusion:** Using the springpot model, multi-frequency MRE is sensitive to interindividual differences in the hepatic viscoelastic properties of healthy volunteers. The obtained accuracy of the technique in separating healthy from fibrotic li-

**eingereicht** 16.11.2007  
**akzeptiert** 7.7.2008

## Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-2008-1027697  
Online-Publikation: 2008  
Fortschr Röntgenstr © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1438-9029

## Korrespondenzadresse

### Ingolf Sack

Institut für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Mitte, Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
Tel.: ++49/30/450 53 90 58  
Fax: ++49/30/450 53 99 01  
ingolf.sack@charite.de

**Schlussfolgerungen:** Unter Verwendung des Springpot-Modells ist die Mehrfrequenz-MRE sensitiv genug, interindividuelle Unterschiede in den viskoelastischen Eigenschaften der Lebern gesunder Probanden zu messen. Die erzielte Genauigkeit der Methode in der Abgrenzung von gesunden und erkrankten Lebern eröffnet die Möglichkeit, Mehrfrequenz-MRE in Zukunft als nicht invasives Verfahren zur Diagnose der Leberfibrose einzusetzen.

## Einleitung

Leberfibrose kann ohne rechtzeitige Behandlung ein irreversibles Stadium, die Zirrhose, erlangen. Eine frühzeitige Diagnose erhöht die Wahrscheinlichkeit eines positiven Heilungsverlaufs [1, 2]. Die Leberpunktion ist bisher die Standardmethode zur Bestimmung des Fibrosegrades [3]. Diese invasive Technik ist jedoch für den Patienten in vielen Fällen schmerzhaft und mit Risiken verbunden [4, 5]. Ferner erfordert die Behandlung einer Fibrose eine regelmäßige Kontrolle des Heilungsprozesses [6]. Daher besteht Bedarf an einer für den Patienten schmerzfreien, nicht invasiven Methode zur Bestimmung des Fibrosegrades. Leberfibrose führt zu einer Veränderung des Lebergewebes [6]. Dieser Umbau hat Einfluss auf die viskoelastischen Eigenschaften der Leber [7]. Magnetresonanz-Elastografie (MRE) [8, 9] und Ultraschall-Elastografie [10, 11] sind schonende, nicht invasive Methoden zur Bestimmung der Elastizität biologischen Gewebes mittels akustischer Vibrationen. Erste Studien belegen, dass die Elastizität der Leber einen wertvollen Parameter zur nicht invasiven Fibrosegraduierung darstellt [12–18].

Allerdings wurden diesen Untersuchungen idealisierte Materialeigenschaften zugrunde gelegt, indem die Leber entweder als dämpfungsfreier Schwinger [12–15] oder als Voigt-Körper aufgefasst wurde [16–18]. Beide Modelle implizieren reine Festkörpereigenschaften, was im Fall biologischer Weichgewebe oft nicht zutrifft. Die limitierte Anwendbarkeit reiner Festkörpermodelle in der MRE wurde von verschiedenen Forschergruppen anhand der Abhängigkeit der ermittelten Materialkonstanten von der Anregungsfrequenz gezeigt [19–21].

Die Abhängigkeit der gemessenen viskoelastischen Module von der mechanischen Vibrationsfrequenz (Dispersion) bildet die Grundlage der vorliegenden Studie. Die Aufnahme der Scherwellendispersion in der Leber erfolgt mittels der neuartigen Mehrfrequenz-MRE, welche die synchrone Bestimmung der Wellengeschwindigkeit ( $c$ ) sowie der Wellendämpfung ( $\gamma$ ) innerhalb der Leber bei unterschiedlichen Anregungsfrequenzen ( $f$ ) erlaubt. Die Auswertung der beobachteten Dispersionskurven  $c(\omega)$  und  $\gamma(\omega)$ , mit  $\omega = 2\pi f$ , wird unter Berücksichtigung der bekannten Dualität biologischer Weichgewebe durchgeführt, welche sowohl durch festkörper- als auch flüssigkeitsspezifische Eigenschaften bestimmt sind [22]. Ein einfaches Zwei-Parameter-Modell zur Beschreibung verschiedener Fest-flüssig-Kombinationen viskoelastischer Körper ist das Springpot-Modell [23]. Im Folgenden wird erstmalig das Springpot-Modell verwendet, um das viskoelastische Materialverhalten humaner Leber zu reproduzieren und damit zu einer größeren Genauigkeit der Leberelastografie in künftigen Anwendungen zur nicht invasiven Fibroseerkennung beizutragen.

vers opens the possibility of applying multi-frequency MRE as a noninvasive method for diagnosing liver fibrosis in the future.

## Material und Methoden

### Patienten und Probanden

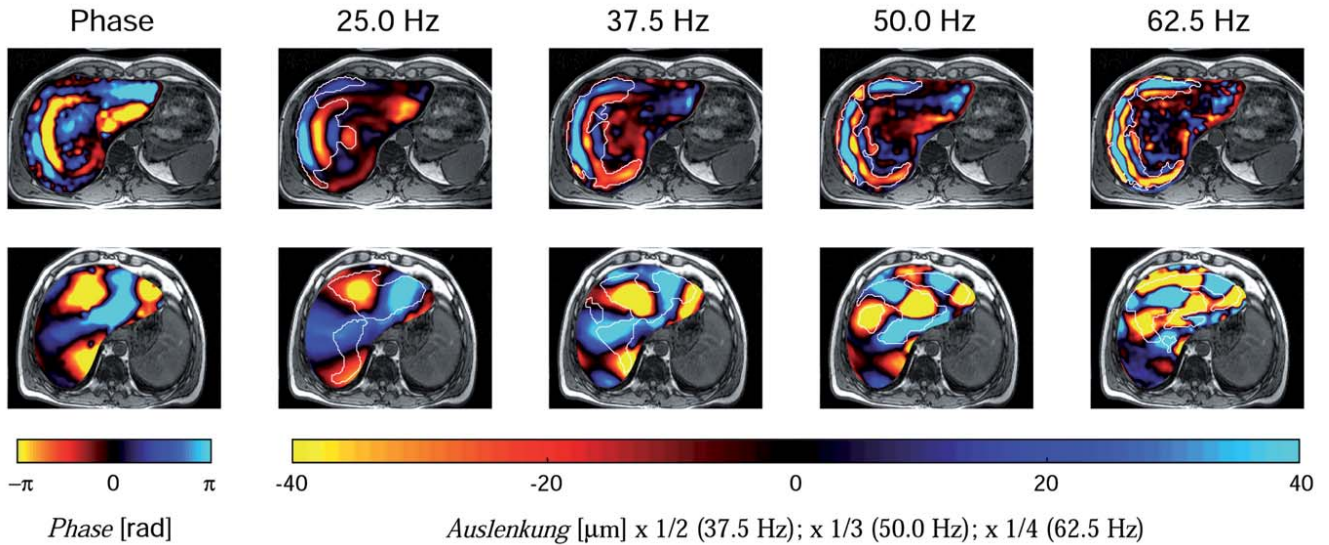
Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt. Insgesamt wurden 18 gesunde Probanden (10 weiblich, 8 männlich, mittleres Alter:  $34,2 \pm 6,3$  Jahre) und 10 Patienten (4 weiblich, 6 männlich, mittleres Alter:  $59,7 \pm 8,8$  Jahre) untersucht. Alle Patienten hatten sich in der Vergangenheit einer Leberpunktion unterzogen, bei der nach der METAVIR-Skala ein Fibrosegrad zwischen 3 und 4 diagnostiziert wurde. Bei jedem Patienten/Probanden wurden mindestens 2 Mehrfrequenz-MRE-Untersuchungen der Leber in unterschiedlichen Schichtpositionen vorgenommen. Der Zeitraum zwischen Leberbiopsie und MRE-Untersuchung variierte zwischen zwei Wochen und achtzehn Monaten. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde durch Wiederholungsmessungen an 4 gesunden Probanden (im Folgenden bezeichnet mit V1–V4) überprüft, die mindestens 9-mal an verschiedenen Tagen mit wechselndem Bedienpersonal untersucht wurden.

### Wellenbildaufnahme

Die Erzeugung und Anwendung der Niederfrequenzvibrationen in der Leber-MRE ist detailliert in [16] beschrieben. Das Prinzip sowie die technischen Details der Mehrfrequenz-MRE sind in [21] aufgeführt. An dieser Stelle sollen die wichtigsten Aspekte der Methode zusammengefasst werden. Simultane Wellenanregung der ventralen Bauchwand erfolgte mit überlagerten, harmonischen Vibrationen der Frequenzen 25 Hz, 37,5 Hz, 50 Hz sowie 62,5 Hz. Die Scherwellenausbreitung wurde in einem zentralen Bereich der Leber mit transversaler Schichtführung in Kopf-Fuß-Richtung kodiert. Zur Phasenbildaufnahme wurde eine Spin-Echo-EPI-Technik [24] mit bipolarem Bewegungskodiergradienten von 20 ms Dauer und 35 mT/m Amplitude verwendet. Die Bildaufnahme wurde 80-mal mit alternierender Bewegungssensitivität wiederholt, um 40 Phasendifferenzbilder zu erhalten. Der Zeitpunkt des Beginns der Wellenanregung wurde mit jeder zweiten Bildaufnahme um 2 ms verschoben, um die zeitliche Entwicklung der Wellenausbreitung über 80 ms zu erfassen. Weitere Aufnahmeparameter: Repetitionszeit (TR) 500 ms, Echozeit (TE) 64 ms, Bildausschnitt (FoV) 300 mm × 300 mm, Bildmatrix 64 × 128, Schichtdicke 10 mm, Gesamtmesszeit 40 s (in 2 bis 4 Atempausen unterteilt).

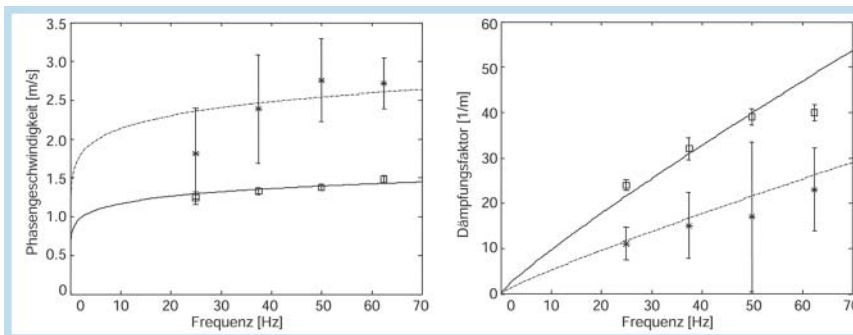
### Datenauswertung

Die Phasendifferenzbilder wurden in ihre einzelnen Schwingungskomponenten zerlegt (● Abb. 1) und anschließend einer zweidimensionalen Helmholtz-Inversion [21] unterzogen, um für jede Schwingungsfrequenz ein räumlich gemitteltes, komplexes Modul  $G(\omega)$  der Leber zu bestimmen. Dabei wurde  $G(\omega)$



**Abb. 1** Mehrfrequenz-MRE-Untersuchung der Leber bei Proband V1 (oben) und bei Patient P1 (unten): Eine Momentaufnahme der Wellenpropagation ist in der linken Spalte als Phasendifferenzbild abgebildet. Die entsprechenden komplexen Wellenbilder (Realteil) sind für die 4 Anregungsfrequenzen in den weiteren Spalten dargestellt. Es ist zu beachten, dass die Farbskala mit unterschiedlichen Faktoren multipliziert werden

muss, um korrekte Auslenkungswerte zu erhalten. Zur anatomischen Orientierung sind Wellen- und Phasenbilder mit T1-gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen überlagert. Der Bereich (ROI) der Leber, über den das komplexe Modul  $G(\omega)$  räumlich gemittelt wurde, ist mit weißen Linien eingegrenzt.



**Abb. 2** Dispersion der Phasengeschwindigkeit und der Dämpfung für den Probanden V1 und für den Patienten P1: Die aus den mittleren viskoelastischen Kenngrößen mittels (A-2), (A-4) und (A-5) berechneten analytischen Dispersionskurven (V1: durchgezogene Linie, n = 14; P1: punkt-gestrichelte Linie, n = 4) sind mit den experimentell bestimmten 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

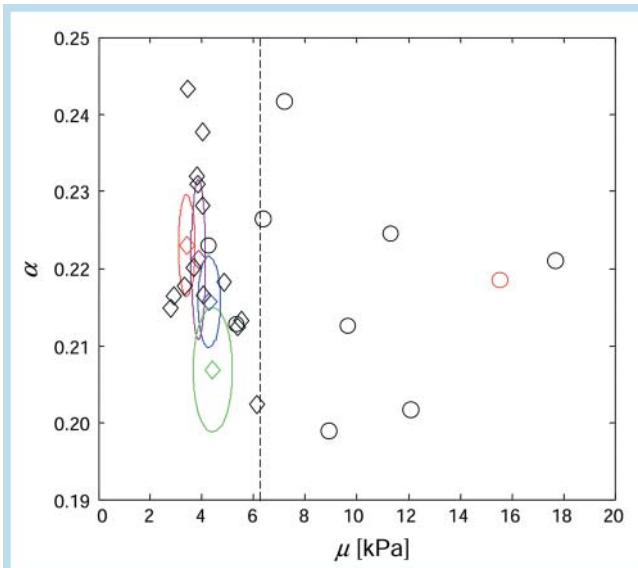
nur über Bereiche mit überdurchschnittlicher Wellenenergie innerhalb der Leber räumlich gemittelt. An die so ermittelten komplexen Datenpunkte  $G(\omega)$  wurde die im Anhang vorgestellte Modellfunktion (A-2) des Springpot-Modells durch Minimierung von  $\chi$  (siehe Gleichung 6 in [21]) angepasst. Dabei wurde eine Least-square-Fitroutine zur automatischen Bestimmung der Variablen  $\alpha$  und  $\mu$  verwendet. Zur Unterscheidung der untersuchten Gruppen wurden beide Kenngrößen für jedes Individuum gemittelt und in einen zweidimensionalen Parameterraum  $\{\mu, \alpha\}$  eingetragen. Bei der Separation der Gruppe der gesunden Freiwilligen von der Gruppe der Fibrose-Patienten wurde für den Parameter  $\mu$  ein Schwellwert bestimmt, mit dem eine maximale Sensitivität bei einer Spezifität von 100% erzielt werden konnte.

### Ergebnisse

In **Abb. 1** ist für den Probanden V1 und für den Patienten P1 ein Mehrfrequenz-MRE-Experiment der Leber dargestellt. Die Phasendifferenzbilder in der linken Spalte zeigen eine Momentaufnahme der Scherwellenpropagation mit Auslenkungsrichtung senkrecht zur Bildebene vor Zerlegung in ihre Frequenzanteile.

In den weiteren Spalten ist der Realteil der komplexen Wellenbilder bei den einzelnen Anregungsfrequenzen illustriert. Es ist deutlich erkennbar, dass alle Schwingungskomponenten angeregt werden konnten. Die Längen der einzelnen Scherwellenkomponenten nehmen mit steigender Anregungsfrequenz ab. Der Vergleich von gesunder und fibrotischer Leber zeigt eine deutliche Zunahme der Wellenlängen in allen Schwingungskomponenten der erkrankten Leber. Darüber hinaus sind die Wellenamplituden in fibrotischer Leber vergleichsweise stark erhöht, ohne den ausgeprägten Trend einer Amplitudenabnahme mit der Entfernung vom Organrand, wie in gesunder Leber sichtbar.

**Abb. 2** zeigt die Dispersion von Wellengeschwindigkeit und Wellendämpfung für V1 und P1. Die Linien entsprechen der mittels Springpot-Modell angepassten Geschwindigkeits- und Dämpfungsdispersion. Die fibrotische Leber zeigt im Vergleich zur gesunden Leber eine deutlich erhöhte Wellengeschwindigkeit bei gleichzeitig verringerter Wellendämpfung. In **Abb. 3** wird die Reproduzierbarkeit der Technik anhand von vier gesunden männlichen Probanden demonstriert. Die eingezeichneten Ellipsen beschreiben die individuellen 95%-Konfidenzintervalle, die im Fall der Probanden V1 und V2 sowie V1 und V4 gut separierbar sind. Ein Student-t-Test zeigt signifikant größere Lebersteifigkeiten  $\mu$  ( $p < 0,05$ ) in V2, V3 und V4 im Vergleich zu



**Abb. 3** Separations-Studie zwischen gesunden Probanden (Rautensymbol) und Patienten mit Leberfibrose (Kreissymbol; P1: rot) und Reproduzierbarkeits-Studie an vier gesunden Probanden (V1: rot; V2: blau; V3 violett; V4: grün): Es sind die individuellen Mittelwerte der viskoelastischen Parameter nach dem rheologischen Springpot-Modell dargestellt. Die beste Separation beider Gruppen wurde mit einem Schwellwert von  $\mu = 6,20 \pm 0,12$  kPa erzielt (gestrichelte Linie). Für die vier gesunden Probanden mit der höchsten Anzahl an Wiederholungsmessungen ( $n > 8$ ) sind zusätzlich die 95%-Konfidenzintervalle als Halbachsen der entsprechenden Ellipsen eingetragen.

V1, wobei anhand des Parameters  $\alpha$  nur V1 und V4 sowie V3 und V4 unterschieden werden können ( $p < 0,05$ ). Die mittlere Güte der Anpassung beträgt für die Probanden V1-V4  $\chi = 120$  Pa. Die Mittelwerte aller Einzelmessungen für jedes Individuum sind ebenfalls in **Abb. 3** dargestellt. Die beste Unterscheidung des Patienten- und des Probandenkollektivs wurde mit einem Schwellwert von  $\mu = 6,20 \pm 0,12$  kPa gefunden. Mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 100% war es nicht möglich, die gesunden und kranken Untersuchungspersonen vollständig voneinander abzugrenzen. Für die Gruppe der gesunden Probanden ergaben sich die Mittelwerte  $\bar{\mu}_G = 4,06 \pm 0,86$  kPa und  $\bar{\alpha}_G = 0,221 \pm 0,010$ , während fürs Patientenkollektiv Mittelwerte von  $\bar{\mu}_P = 9,77 \pm 4,16$  kPa und  $\bar{\alpha}_P = 0,218 \pm 0,012$  beobachtet wurden (interindividuelles Mittel  $\pm$  SD). Dabei unterschieden sich  $\bar{\mu}_G$  und  $\bar{\mu}_P$  signifikant ( $p < 0,01$ ).

## Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde Mehrfrequenz-MRE der Leber an 18 gesunden Probanden und an 10 Patienten mit Leberfibrose durchgeführt und das Fest-flüssig-Materialverhalten der Leber mittels des Springpot-Modells untersucht. Bei allen Versuchspersonen konnte erfolgreich eine Überlagerung von 4 harmonischen Schwingungen angeregt und die Ausbreitung der Scherwellen in der Leber für alle Anregungsfrequenzen simultan aufgenommen werden. Die daraus ermittelten Werte für Geschwindigkeit sowie Dämpfung der Wellen waren im Rahmen ihrer Standardabweichungen für die Mehrfrequenz-MRE und die traditionelle Einzelfrequenz-MRE gleich [25]. Jedoch erlaubt die mittels Mehrfrequenz-MRE gewonnene Mehrinformation die Anpassung analytischer Kurven, was bei einer

geringen Zahl freier Variablen die inhärente Genauigkeit der Methode verbessert [21]. Dabei stellte sich heraus, dass das Springpot-Modell das viskoelastische Verhalten der Leber deutlich besser beschreibt als die klassischen Zwei-Parameter-Modelle. Die für die Probanden V1–V4 erzielte mittlere Güte der Anpassung ( $\chi = 120$  Pa) liegt deutlich unter dem Wert, der in [21] unter Verwendung des Maxwell- und des Voigt-Modells bestimmt wurde ( $\chi = 280$  Pa bzw. 310 Pa). Einzig das Zener-Modell ermöglichte in [21] eine bessere Modellierung der experimentellen Daten ( $\chi = 80$  Pa), die allerdings mit einem zusätzlichen freien Parameter erkauft wurde.

Erstmalig haben wir die Reproduzierbarkeit der mittels MRE gemessenen viskoelastischen Kenngrößen der Leber demonstriert und dabei signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden gefunden (**Abb. 3**), was die Genauigkeit der vorgestellten Methode unterstreicht [26]. In weiterführenden Studien muss die Relevanz dieser Beobachtung hinsichtlich ihrer Aussagekraft über den Gesundheitszustand nicht fibrotischer Lebern getestet werden. So könnte die interindividuelle Variation in der Heterogenität des Probandenkollektivs begründet sein und mit dem Alter oder mit äußeren Einflüssen wie z. B. den Ernährungsgewohnheiten der untersuchten Personen korrelieren, ähnlich wie der Anteil und die Verteilung des Körperfettes der Leber variieren kann [27]. Die Kenntnis solcher Effekte wäre bei einer viskoelastizitätsbasierten Diagnostik der Leberfibrose wichtig. Die erreichte Sensitivität und Spezifität von 80 bzw. 100% ist ein starkes Argument dafür, dass der gefundene Schwellwert in **Abb. 3** dazu geeignet ist, den Parameterraum in einen Bereich für Viskoelastizitäten einer normalen Leber und einer deutlich härteren Leber zu unterteilen. Aussagen über die diagnostische Genauigkeit der Mehrfrequenz-Methode zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberfibrose sind jedoch bei der geringen Fallzahl sowie dem sehr uneinheitlichen klinischen Verlauf nur begrenzt möglich. Außerdem lagen zwischen Biopsie und MRE-Untersuchungen längere Zeiträume von bis zu 18 Monaten.

In unserer Studie stellten wir eine erhebliche Streuung von  $\mu$  in Patienten (42,6%) im Vergleich zu den gesunden Probanden (21,2%) fest. Es wurde bereits beschrieben [13, 15, 17, 18], dass mechanische Kenngrößen sich im Patientenkollektiv über ein größeres Intervall verteilen. Bisherige Studien an Fibrose-Patienten untersuchten die elastischen Eigenschaften der Leber bei nur einer Frequenz. Zum Beispiel wird mittels transienter Ultraschall-Elastografie die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer 50-Hz-Welle im Gewebe gemessen. Der daraus abgeleitete Steifigkeitsparameter entspricht der quadratischen Wellengeschwindigkeit multipliziert mit der Materialdichte. Dieser Ansatz impliziert ein zeitharmonisches und ungedämpftes Wellenverhalten was aufgrund der experimentellen Durchführung der transienten Elastografie Abweichungen von den tatsächlichen elastischen Kenngrößen im untersuchten Material erwarten lässt. Tatsächlich liegen die mit diesem Verfahren ermittelten Steifigkeiten über den mittels MRE gemessenen [12, 13]. In der Leber-MRE wurde bisher das Voigt-Modell zur Berechnung von Elastizitäten aus komplexen Wellenbildern benutzt. Nach der Transformationsformel (A-6) ist mit dieser Methode ein geringeres Schermodul  $\mu_V$  zu erwarten als das angewandte Springpot-Modell liefert. Aus diesem Grund liegen der Mittelwert von gesunden Probanden mit 2,2 kPa [17] und der in [18] bestimmte Grenzwert zur Ermittlung einer Leberfibrose  $> F0$  mit 2,4 kPa deutlich unter den Werten von  $\mu$  dieser

Studie. Gleichwohl sind diese Werte in Einklang mit unseren Ergebnissen, da die mittleren Viskoelastizitäten gesunder Probanden nach Transformation (A-6) einem Schermodul gemäß Voigt von  $(2,3 \pm 0,3)$  kPa entsprechen.

Im Gegensatz zu  $\bar{\mu}_c$  und  $\bar{\mu}_p$  war in der vorliegenden Studie zwischen  $\bar{\alpha}_c$  und  $\bar{\alpha}_p$  kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Dem Springpot-Modell (A-2) ist ein frequenzunabhängiges Verhältnis zwischen dem Imaginärteil und dem Realteil des komplexen Moduls inhärent ( $\Im\{G\}/\Re\{G\} = \text{konst.}$ ) und der Exponent  $\alpha$  ist eine trigonometrische Funktion dieses Quotienten. Es ist bemerkenswert, dass die für Patienten und gesunde Probanden berechneten Mittelwerte  $\bar{\alpha}_c$  und  $\bar{\alpha}_p$  mit den in einem Experiment [28] an Rattenlebern erzielten Ergebnissen übereinstimmen. In dieser Einzelfrequenz-MRE-Untersuchung bei 200 Hz wurden sowohl in normalen als auch in fibrotischen Rattenlebern viskoelastische Kenngrößen nach dem Voigt-Modell ermittelt, die nach Anrechnung mittels (A-7)  $\alpha$ -Werten zwischen 0,22 und 0,23 entsprechen. Offensichtlich ist  $\alpha$  bezüglich fibrotischer Lebererkrankungen nicht sensitiv, variiert unseren Ergebnissen zufolge aber interindividuell. Schiessel et al. [29] zeigten, dass unabhängig von den Absolutwerten der rheologischen Grundelemente der Parameter  $\alpha$  von deren räumlicher Anordnung abhängt, wenn in einem zentralen Frequenzintervall für  $G(\omega)$  ein Potenzgesetz gilt. In der Leber könnte  $\alpha$  folglich mit der Anordnung der Blutgefäße, der Verteilung des Körperfettes und der geometrischen Formation des Stützgewebes variieren. Vor diesem Hintergrund lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass das mechanische Grundgerüst der Leber in Gesunden wie in Kranken gleichermaßen variabel ist, während eine fibrotische Versteifung nicht durch eine Umordnung von Strukturelementen (im Sinne von Feder- und Dämpfungselementen), sondern allein durch eine Zunahme stützenden Gewebes charakterisiert ist.

Die mit der vorgestellten Methode bestimmten Viskoelastizitäten in **Abb. 3** beschreiben die bestmögliche Angleichung von (A-2) an die gemessenen komplexen Module bei den vier Anregungsfrequenzen. Somit gingen sowohl die Frequenzabhängigkeit von  $\Re\{G\}$  und  $\Im\{G\}$  als auch ihr Verhältnis in die berechneten Kenngrößen ein. Eine Untersuchung der Frequenzabhängigkeit des komplexen Moduls einzelner Zellen [30] lieferte für den Realteil mit  $\Re\{G\} \sim \omega^{0,2}$  ein mit unseren Ergebnissen annähernd übereinstimmendes Potenzgesetz. Für den Imaginärteil wurde dieser Wert von Fabry et al. [30] jedoch nur bis 10 Hz ermittelt, im höheren Frequenzbereich konnte kein Potenzgesetz beobachtet werden, was auch von unseren Ergebnissen bestätigt wird. Wie die Wellendämpfungsfunktion der gesunden Leber in **Abb. 2** zeigt, gibt es gerade bei höheren Anregungsfrequenzen Abweichungen vom Springpot-Modell. Inwieweit diese Abweichungen für eine Separation zwischen Gesunden und Fibrose-Patienten relevant sind, muss in künftigen Studien evaluiert werden. Momentan stellt das Springpot-Modell die geeignetste Möglichkeit dar, die multiple Information aus Mehrfrequenz-Wellenbildern in einen einzigen diagnostisch-relevanten Parameter zusammenzufassen.

Für künftige Anwendungen der Mehrfrequenz-MRE steht ihre klinische Akzeptanz im Vordergrund. Deshalb wurde unser Protokoll auf kurze Aufnahmezeiten von 2–4 Atempausen à 10 bis 20 s Länge optimiert. Im Gegensatz dazu erfordern 3D-MRE-Untersuchungen [18] Messzeiten > 15 min. Weitere Studien sind notwendig, um die Genauigkeit und die klinische Anwendbar-

keit der vorgestellten Methode im Vergleich zur traditionellen MRE zu evaluieren.

## Anhang



Im Folgenden soll kurz auf die mathematischen Grundlagen des verwendeten Modells eingegangen werden. Die Bestimmung eines komplexen frequenzabhängigen Moduls aus MRE-Bilddaten wurde in [16] und [21] beschrieben. Im Falle des einfachsten viskoelastischen Festkörpers, dem Voigt-Körper, lässt sich der Realteil des komplexen Moduls  $G(\omega)$  dem Schermodul  $\mu_V$  zuordnen, während dessen Imaginärteil über  $\omega$  mit der Viskosität  $\eta_V$  verknüpft ist:

$$G(\omega) = \mu_V + i\omega\eta_V \quad \text{A-1}$$

Aktuelle Studien an Leber und Hirn haben die beschränkte Anwendbarkeit dieser Darstellung von  $G(\omega)$  gezeigt [21]. Das Springpot-Modell bietet eine weitere Möglichkeit das viskoelastische Materialverhalten mit ebenfalls nur zwei unabhängigen Kenngrößen,  $k$  und  $\alpha$ , zu modellieren. Dieses rheologische Modell ist mit dem Gewichtungsfaktor  $\alpha$  als eine Interpolation zwischen einem rein elastischen Festkörper (spring,  $\alpha \rightarrow 0$ ) und einem flüssig-viskosen Dämpfer (dashpot,  $\alpha \rightarrow 1$ ) anzusehen:

$$G(\omega) = k^{1-\alpha} (i\omega)^\alpha = k^{1-\alpha} \omega^\alpha \left( \cos \frac{\alpha\pi}{2} + i \sin \frac{\alpha\pi}{2} \right) \quad \text{A-2}$$

Das Springpot-Modell wird in der Literatur auch als „single fractional element“ bezeichnet [23]. Durch Einsetzen der Relation

$$k^{1-\alpha} = \mu^{1-\alpha} \times \eta^\alpha \quad \text{A-3}$$

in (A-2) wird der Interpolationscharakter des Springpot-Modells deutlich.

$k$  hat die Dimension  $\left[ \text{Pa} \times (\text{Pa s})^{\frac{\alpha}{1-\alpha}} \right]$ .

In der vorliegenden Studie wurde  $\eta = 1 \text{ Pa s}$  angenommen, um der aus  $k$  abgeleiteten viskoelastischen Kenngröße die Dimension des Schermoduls  $\mu$  zu verleihen.

Die Ableitung der Geschwindigkeit sowie der Dämpfung von Scherwellen in einem Medium, welches einem über  $G(\omega)$  definierten Materialgesetz gehorcht, erfolgt im einfachsten Fall unter Annahme planarer Wellenausbreitung wodurch  $c$  und  $\gamma$  wie folgt abgeleitet werden [21]:

$$c(\omega) = \frac{1}{\Re \left[ \sqrt{\frac{\rho}{G(\omega)}} \right]} \quad \text{A-4} \quad \gamma(\omega) = \omega \Im \left[ \sqrt{\frac{\rho}{G(\omega)}} \right] \quad \text{A-5}$$

$\Re$  und  $\Im$  stehen dabei für den Real-, bzw. Imaginärteil einer komplexen Zahl.

## Vergleich rheologischer Modelle

Die elastischen und viskosen Parameter unterschiedlicher rheologischer Modelle sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da sie an die den Modellen zugrunde liegenden Dispersionskurven gekoppelt sind. Eine Überführung der Kenngrößen ist nicht allgemein, sondern nur in Abhängigkeit der Frequenz möglich. Bei-

spielsweise erhält man durch Gleichsetzen von (A-1) und (A-2) (jeweils für Real- und Imaginärteil) Transformationsgleichungen für die Kenngrößen des Springpot-Modells ( $k, \alpha$ ) und des Voigt-Modells ( $\mu_v, \eta_v$ ).

$$\mu_v = k^{1-\alpha} \omega^\alpha \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) \quad \eta_v = k^{1-\alpha} \omega^{\alpha-1} \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) \quad \text{A-6}$$

$$\alpha = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{\omega\eta_v}{\mu_v}\right) \quad k = \left[\frac{\omega^\alpha}{\mu_v} \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right)\right]^{\frac{1}{\alpha-1}} \quad \text{A-7}$$

Bei Transformation der Kenngrößen vom Voigt-Modell zum Springpot-Modell (A-7) muss zunächst  $a$  bestimmt und dann in die rechte Gleichung eingesetzt werden, um den unabhängigen Parameter  $k$  des Springpot-Modells zu berechnen.

**Literatur**

- 1 Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44: 472–477
- 2 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82–88
- 3 Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–699
- 4 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495–500
- 5 Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165–173
- 6 Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38–53
- 7 Yeh WC, Li PC, Jeng YM et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 467–474
- 8 Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995; 269: 1854–1857
- 9 Plewes DB, Betty I, Urchuk SN et al. Visualizing tissue compliance with MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 733–738
- 10 Parker KJ, Huang SR, Musulin RA et al. Tissue response to mechanical vibrations for „sonoelasticity imaging“. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 241–246
- 11 Yamakoshi Y, Sato J, Sato T. Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibrations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1990; 37: 45–53
- 12 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48–54
- 13 Erhardt A, Lorke J, Vogt C et al. Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131: 2765–2769

- 14 Foucher J, Castera L, Bernard PH et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411–412
- 15 Rouviere O, Yin M, Dresner MA et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006; 240: 440–448
- 16 Klatt D, Asbach P, Rump J et al. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography. *Invest Radiol* 2006; 41: 841–848
- 17 Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1207–1213 e1202
- 18 Huwart L, Sempoux C, Salameh N et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007; 245: 458–466
- 19 Kruse SA, Smith JA, Lawrence AJ et al. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1579–1590
- 20 Sack I, Beierbach B, Hamhaber U et al. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed* 2008; 21: 265–271
- 21 Klatt D, Hamhaber U, Asbach P et al. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys Med Biol* 2007; 52: 7281–7294
- 22 Sinkus R, Siegmann K, Xydeas Tet et al. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magn Reson Med* 2007; 58: 1135–1144
- 23 Schiessel H, Metzler R, Blumen A et al. Generalized viscoelastic models: Their fractional equations with solutions. *Journal of Physics a-Mathematical and General* 1995; 28: 6567–6584
- 24 Hamhaber U, Sack I, Papazoglou S et al. Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by in vivo magnetic resonance elastography of the brain. *Acta Biomater* 2007; 3: 127–137
- 25 Asbach P, Klatt D, Hamhaber U et al. Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR Elastography. *Magn Reson Med* 2008; 60: 373–379
- 26 Glüer CC, Barkmann R, Hahn HK et al. Parametrische biomedizinische Bildgebung – was macht die Qualität quantitativer radiologischer Verfahren aus? *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: 1187–1201
- 27 Müller C, Hubner F, Bisdas S et al. In-vivo-Protonenspektroskopie des Leberparenchyms: Technik und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: 1128–1136
- 28 Salameh N, Peeters F, Sinkus R et al. Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 956–962
- 29 Schiessel H, Blumen A. Mesoscopic Pictures of the Sol-Gel Transition – Ladder Models and Fractal Networks. *Macromolecules* 1995; 28: 4013–4019
- 30 Fabry B, Maksym GN, Butler JP et al. Time scale and other invariants of integrative mechanical behavior in living cells. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2003; 68: 041914