

Aus dem  
CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie  
und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **In vivo und ex vivo MR-Elastographie der Leber – Quantitative Bildgebung zur biophysikalischen Diagnostik von chronischen Lebererkrankungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Rolf Otto Reiter**  
geboren in Bonn

**Eingereicht: Januar 2023**  
**Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger**  
**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Timm Denecke, Leipzig**  
**2. Gutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Susanne Schnell, Greifswald**

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungen und Symbole	3
1. Einleitung	4
1.1. Leberfibrose	4
1.2. MR Elastographie und Tomoelastographie	5
1.3. Gewebebank und Tabletop-MRT	6
1.4. Technische Entwicklungen der MR Elastographie	7
1.5. Fragestellung	9
2. Eigene Arbeiten	10
2.1. Tomoelastographie von Leber und Milz zur Graduierung der Leberfibrose ( <b>Originalarbeit 1</b> )	10
2.2. Dispersion der Tomoelastographie bei Leberfibrose ( <b>Originalarbeit 2</b> )	23
2.3. Tomoelastographie der Leber bei Alpha-1-Antitrypsinmangel ( <b>Originalarbeit 3</b> )	33
2.4. Tomoelastographie der Leber bei primär sklerosierender Cholangitis und Virushepatitis ( <b>Originalarbeit 4</b> )	48
2.5. Tabletop-MR Elastographie zur Untersuchung des Gefrier-Tau-Zyklus von ex vivo Leberproben ( <b>Originalarbeit 5</b> )	58
3. Diskussion	68
3.1. Diagnostische Genauigkeit der Tomoelastographie bei Leberfibrose	68
3.2. Spezifische chronische Lebererkrankungen	71
3.3. Tabletop-MR Elastographie	75
3.4. Limitationen	77
4. Zusammenfassung	79
5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	82
6. Literaturangaben	83
Danksagung	97
Erklärung	98

## Abkürzungen und Symbole

MRE	Magnetresonanzelastographie
SWS	Scherwellengeschwindigkeit („Steifigkeit“)
$\varphi$	Dispersionswinkel („Fluidität“)
$a$	Penetrationsrate
MDEV	Multifrequency-dual-elasto-visco
$ G^* $	Betrag des komplexen Schermoduls
$G'$	Realteil des komplexen Schermoduls
$G''$	Imaginärteil des komplexen Schermoduls
$\mu_\alpha$	Federelement des Springpot-Modells
$\alpha$	Powerlaw-Exponent des Springpot-Modells
$\eta$	Scherviskosität
$\mu_1, \mu_2$	Schermodule
$\omega$	Frequenz
AATD	Alpha-1-Antitrypsinmangel
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
AUC	Area-under-the-curve
ARFI	Acoustic radiation force impulse
2D-SWE	2D-shear wave elastography
CV	Variationskoeffizient

## **1. Einleitung**

### **1.1 Leberfibrose**

Die Leberfibrose ist eine Folge von chronischen Lebererkrankungen mit der Umwandlung von gesundem Leberparenchym in steifes Narbengewebe. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der Leberfibrose kann eine Zirrhose, klinische Dekompensation und das hepatozelluläre Karzinom verhindern [1]. Zu den häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen gehören die chronische Hepatitis B und C sowie stoffwechsel- und alkoholbedingte Fettlebererkrankungen [1]. Schätzungen ergaben, dass weltweit ca. 844 Millionen Menschen an chronischen Lebererkrankungen leiden mit einer Sterblichkeitsrate von 2 Millionen Todesfällen pro Jahr [2]. Die Zirrhose steht an 14. Stelle der häufigsten Todesursachen weltweit, an 4. Stelle in Mitteleuropa [3] und führt zu ca. 170000 Todesfällen pro Jahr in Europa [4]. In Industrieländern ist die Leberfibrose eine zunehmende Ursache für Morbidität und Mortalität.

Im Vergleich zu den meisten anderen chronischen Erkrankungen können viele chronische Lebererkrankungen jedoch behandelt werden, was mit einem Rückgang der Leberfibrose einhergeht, zumindest in den frühen Stadien [5]. Als invasiver Referenzstandard wird die Leberbiopsie zur Graduierung der Leberfibrose verwendet. Dabei erfolgt die histopathologische Graduierung der Fibrose nach semiquantitativen Scoring-Systemen, z.B. nach Desmet et al. [6] von F0 bis F4: F0, keine Fibrose; F1, milde Fibrose (periportale fibröse Expansion); F2, moderate Fibrose (portoportal Septen); F3, schwere Fibrose (portozentrale Septen); F4, Zirrhose. Aufgrund von Schmerzen und eines erhöhten Komplikationsrisikos ist die Leberbiopsie jedoch nur eingeschränkt für das Screening oder Nachuntersuchungen asymptomatischer Patient:innen geeignet. Eine Biopsie erfasst nur ca. 1/50000 der Leber und ist aufgrund der räumlich heterogenen Verteilung von Fibrosearealen –insbesondere bei höheren Fibrorestadien– anfällig für Stichprobenfehler und dadurch begrenzt in der Reproduzierbarkeit, wie in mehreren Studien nachgewiesen wurde [7–10]. Zudem wurde eine

hohe Interobserver-Variabilität in der Befunderstellung von histopathologischen Leberbiopsiepräparaten beschrieben [11,12]. Das Risiko von Biopsiekomplikationen, wie z.B. Blutungen, Pneumothorax oder Infektionen, wird auf 3 % geschätzt und die Sterblichkeitsrate liegt bei 0,03 % [13]. Daher bestehen Bestrebungen die Leberbiopsie durch nichtinvasive und schonendere Verfahren zu ersetzen.

## **1.2 MR Elastographie und Tomoelastographie**

Die MR Elastographie (MRE) ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, dass durch die Charakterisierung von viskoelastischen Gewebeeigenschaften die Leberfibrose detektieren und graduieren kann [14–18]. Die Methode beruht auf einer erhöhten Steifigkeit von fibrotischem Gewebe, das durch pathologische Veränderungen der extrazellulären Matrix, wie z.B. die Proliferation von Kollagen und die Vernetzung freier Kollagenäste, entsteht [19]. Viele derzeit verfügbare MRE-Techniken sind limitiert durch eine begrenzte anatomische Auflösung aufgrund unzureichender Scherwellendurchdringung und Rauschen [20]. Die Tomoelastographie mittels Multifrequenz-MRE mit einem Frequenzspektrum von 30 bis 60 Hz ist eine vor Kurzem von unserer Arbeitsgruppe eingeführte Technik zur Erzeugung von Elastogrammen (orts aufgelöste Karten der Steifigkeit) mit pixel-basierter Detailauflösung auf tomographische Weise [21]. Es konnte gezeigt werden, dass die Tomoelastographie vorangegangene Methoden zur Erstellung von Elastogrammen in Bezug auf Detailauflösung, Rauschrobustheit und Intra-Gewebehomogenität übertraf [21]. Neben diffusen Erkrankungen wie der Leberfibrose, konnte die Tomoelastographie auch erfolgreich zur Charakterisierung von fokalen Tumorerkrankungen von Leber [22–25], Prostata [26–33], Pankreas [34–36], Darm [37] und Gehirn [38–41] angewandt werden.

### **1.3 Gewebekbank und Tabletop-MRT**

In Gewebekbanken werden große Mengen an Proben aufbewahrt, die potenziell mit Tabletop-MRE untersucht werden könnten. Im Vergleich zur in vivo MRT ist die kompakte Tabletop-MRT eine kostengünstige Methode, die Multifrequenzexperimente automatisiert ermöglicht und nur wenig Platz benötigt (siehe Abb. 1 von Originalarbeit 5). Dies könnte die Erforschung biomechanischer Eigenschaften eines breiten Spektrums chronischer Lebererkrankungen aus bereits bestehenden Gewebekbanken ermöglichen, für die histopathologische und biochemische Referenzdaten zur Verfügung stehen. Solche Studien würden wertvolle Informationen über das diagnostische Potenzial elastographischer Methoden liefern.

Herkömmliche mittels Formalin fixierte Proben sind aufgrund der heterogenen Zunahme der Gewebesteifigkeit in einer Größenordnung von bis zu 400 und der Veränderungen der intra- und extrazellulären Matrix einschließlich des Abbaus von Proteinen und Nukleinsäuren nicht für MRE geeignet, die empfindlich auf strukturelle Veränderungen von Gewebe reagiert [42,43].

Währenddessen finden Tiefkühl-Gewebekbanken zunehmend Verwendung in der klinischen Versorgung und in den Gesundheitswissenschaften, da sie eine hochwertige Konservierung von biologischem Gewebe gewährleisten [43]. Eine frühere Studie, in der Rattenlebern mit Hilfe von Tabletop-MRE untersucht und mit der Histologie korreliert wurden, zeigte Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus, wie z.B. architektonische Verzerrungen des Leberstromas, Unterbrechung der Hepatozytenmembranen und Unterbrechung des sinusoidalen Kollagens [44].

## 1.4 Technische Entwicklungen der MR Elastographie

Die MRE kombiniert mechanische Wellen mit bewegungssensitiver medizinischer Bildgebung zur Kartierung von viskoelastischen Gewebeeigenschaften für klinische Diagnosen. Alle elastographischen Methoden basieren auf folgenden drei Schritten: i) Mechanische Anregung von Gewebe durch Scherwellen, ii) Kodierung von Scherwellenausbreitung und -dämpfung im Gewebe und iii) Rekonstruktion der mechanischen Parameter aus Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit und -dämpfung. Unterschiede der verwendeten Methoden in der vorliegenden Arbeit basieren auf den speziell für in vivo (Patient:innen in Originalarbeit 1-4) und ex vivo (Gewebeproben in Originalarbeit 5) angepassten Versuchsaufbauten mit entsprechenden Inversionsalgorithmen.

Die beiden Hauptparameter der in vivo Untersuchungen (Originalarbeit 1-4) sind die Scherwellengeschwindigkeit (SWS in m/s, entspricht der Materialeigenschaft der Steifigkeit) und der Dispersionswinkel ( $\varphi$  in rad, entspricht viskösen Gewebeeigenschaften bzw. Fluidität), wie nachfolgend erläutert. Die Gewebeeigenschaft der Steifigkeit beschreibt die Fähigkeit eines Materials Dehnungsenergie zu speichern. An der Körperoberfläche lässt sich diese Gewebeeigenschaft auch von der ärztlichen Hand tasten. Die Gewebeeigenschaft der Fluidität beschreibt die Fähigkeit von Materialpartikeln ihre Position zu verändern. Die Fluidität basiert auf einem scheinbaren Fließverhalten eines Materials, dass mit  $\varphi$  zunimmt, jedoch nicht zwingendermaßen mit dem Wassergehalt zusammenhängt. Diese Eigenschaft lässt sich an folgendem Beispiel erklären: Trockener Sand kann durch die Verengung einer Sanduhr fließen, wird aber klebrig und stockt, wenn er angefeuchtet wird. In diesem Sinne kann trockener Sand oder Biomaterial, wie z.B. Tofu [38], scheinbar flüssigere Materialeigenschaften als ein Biomaterial mit einem höheren Wassergehalt aufweisen. Des Weiteren beschreibt die Penetrationsrate ( $a$  in m/s) die frequenzabhängige Eindringtiefe und die Viskosität (in Pa·s) die Abschwächung von Dehnungsenergie. Diese viskoelastischen Parameter wurden mittels  $(k-)$ Multifrequency-dual-elasto-visco  $((k-)$ MDEV) Inversion (wellenzahlbasierte

Mehrfrequenzinversion) wie folgt berechnet. Mit dem  $k$ -MDEV Inversionsalgorithmus [45] wurden die Parameterpaare SWS und  $a$  berechnet, sowie mit dem MDEV Inversionsalgorithmus [46] die Parameterpaare Betrag des komplexen Schermoduls  $|G^*|$  und  $\varphi$ , die jeweils elastische und fluide bzw. elastische und visköse Eigenschaften repräsentieren. In der Tomoelastographie werden die Vorteile beider Inversionsalgorithmen zusammengeführt – die Rauschrobustheit von  $k$ -MDEV für SWS und die Fähigkeit von MDEV zur Rekonstruktion von  $\varphi$ . Die Dispersion beschreibt den Schermodul in Abhängigkeit von der Frequenz, typischerweise mit einer Zunahme der Scherwellengeschwindigkeit bei zunehmender Anregungsfrequenz. Die verwendeten Algorithmen zur Berechnung viskoelastischer Kenngrößen sind öffentlich verfügbar (<https://bioqic-apps.charite.de>).

Die ex vivo Untersuchungen (Originalarbeit 5) wurden an einem 0,5-Tesla-Tabletop-MRT durchgeführt. Die Proben wurden in einem Glaszylinder (Durchmesser 1 cm) ohne räumliche Auflösung untersucht. Eine geometrische Fokussierungsmethode zur Anpassung an experimentelle Daten ermöglichte die Bestimmung des komplexen Schermoduls mit seinem Realteil ( $G'$  in kPa für Elastizität) und Imaginärteil ( $G''$  in kPa für Viskosität) für jede individuelle Anregungsfrequenz [47]. Unter Verwendung der Frequenzdispersion der experimentellen Daten konnten frequenzunabhängige viskoelastische Parameter mit Hilfe etablierter 2-Parameter- (Springpot) und 3-Parameter-Modelle (Zener) berechnet werden. Die freien Parameter des Springpot-Modells umfassen ein Federelement  $\mu_\alpha$  (in Pa) und den dimensionslosen viskoelastischen Powerlaw-Exponenten  $\alpha$ , der ein Maß für das Festkörper-Flüssigkeit-Verhalten ist und einen Interpolationsparameter zwischen einem rein elastischen Material ( $\alpha = 0$ ) und einer viskosen Flüssigkeit ( $\alpha = 1$ ) darstellt. Das 3-Parameter-Zener-Modell ( $\eta, \mu_1, \mu_2$ ) umfasst eine Scherviskosität  $\eta$  (Pa·s) und zwei Schermodule  $\mu_1$  (kPa, statische Deformation) und  $\mu_2$  (kPa, Deformation bei sehr hohen Frequenzen ( $\omega \rightarrow \infty$ )).



## **1.5 Fragestellung**

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Lebersteifigkeit zusammen mit der Fibrose zunimmt und somit als potentieller Biomarker zur nichtinvasiven Graduierung der Fibrose verwendet werden könnte [16,48–51]. Darauf aufbauend wurden folgende Fragestellungen mittels in vivo MRE untersucht: Wie ist die diagnostische Genauigkeit der multifrequenten Tomoelastographie zur Graduierung der Leberfibrose? Haben visköse Gewebeeigenschaften einen Einfluss auf die Leberfibrose? Kann die multifrequente Tomoelastographie auch bei Patient:innen mit spezifischen chronischen Lebererkrankungen, wie z.B. Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATD) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC) angewandt werden?

Des Weiteren wurden ex vivo Leberproben aus einer Tiefkühl-Gewebebank mittels Tabletop-MRE und folgender Fragestellung untersucht: Welchen Einfluss hat der Gefrier-Tau-Zyklus auf die mechanischen Gewebeeigenschaften von Leberproben?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Tomoelastographie von Leber und Milz zur Graduierung der Leberfibrose

#### (Originalarbeit 1)

**Reiter R**, Tzschätzsch H, Schwahofer F, Haas M, Bayerl C, Muche M, Klatt D, Majumdar S, Uyanik M, Mar W, Hamm B, Braun J, Sack I, Asbach P.

*Diagnostic performance of tomoelastography of the liver and spleen for staging hepatic fibrosis.*

**European Radiology.** 2020 Mar;30(3):1719-1729. doi: 10.1007/s00330-019-06471-7.

**Impact factor 5,315**

In dieser prospektiven Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der MRE zur Graduierung der Leberfibrose bestimmt. Dazu wurden konsekutiv 45 Patient:innen (Durchschnittsalter 49 Jahre, 18 Frauen) mit chronischen Lebererkrankungen und 16 freiwillige Proband:innen (Durchschnittsalter 52 Jahre, 8 Frauen) ohne bekannte Lebererkrankung untersucht. Dabei wurden SWS (Biomarker für Steifigkeit) und  $a$  (Biomarker für Viskosität/Dämpfung) als Indexparameter bestimmt. Als Referenzstandard bei den Patient:innen diente die Leberbiopsie bzw. bildmorphologische Zeichen der Leberzirrhose. Die Teilnehmer:innen wurden an einem 1,5 Tesla MRT (Magnetom Aera, Siemens Healthineers) mittels Multifrequenz-MRE bei 35 Hz, 40 Hz, 45 Hz, 50 Hz, 55 Hz und 60 Hz untersucht. Mittels Area-under-the-curve (AUC) Analyse wurden die diagnostische Genauigkeit und die diagnostischen Referenzwerte für die verschiedenen Fibrorestadien bestimmt. Zusätzlich wurde mittels binärer logistischer Regression nach der Methode von DeLong et al. [52] eine kombinierte AUC-Analyse von Leber und Milz durchgeführt.

Die SWS-Referenzwerte zur Fibrosegraduierung zeigten exzellente AUC-Werte (95%-Konfidenzintervall) wie folgt für die Tomoelastographie: F1, 1,52 m/s und 0,89 (0,81-0,95);

F2, 1,55 m/s und 0,94 (0,89-0,99); F3, 1,67 m/s und 0,98 (0,96-1,00); und F4, 1,72 m/s und 0,98 (0,96-1,00). Für die kombinierte SWS-Analyse von Leber und Milz zeigte sich eine statistisch signifikante Steigerung der diagnostischen Genauigkeit für F4-Patienten bei einer singulären Anregungsfrequenz von 60 Hz (AUC von 0,97 vs. 0,95;  $p = 0,03$ ). Im Gegensatz dazu war die diagnostische Genauigkeit der Grenzwerte für  $a$  deutlich geringer mit folgenden AUC-Werten (95%-Konfidenzintervall): F1, 0,71 (0,60-0,83); F2, 0,53 (0,40-0,66); F3, 0,54 (0,42-0,66); and F4, 0,56 (0,42-0,68).

In dieser Studie wurden Referenzwerte mit exzellenter diagnostischer Genauigkeit für die Steifigkeit zur nichtinvasiven Graduierung der Leberfibrose bestimmt. In Zukunft könnte dies zu einer Reduktion invasiver Leberbiopsien führen.

<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06471-7>

## 2.2 Dispersion der Tomoelastographie bei Leberfibrose (Originalarbeit 2)

**Reiter R**, Shahryari M, Tzschätzsch H, Haas M, Bayerl C, Siegmund B, Hamm B, Asbach P, Braun J, Sack I.

*Influence of fibrosis progression on the viscous properties of in vivo liver tissue elucidated by shear wave dispersion in multifrequency MR elastography.*

**Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.** 2021 Sep;121:104645. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104645.

**Impact factor 4,042**

Diese Studie zur Analyse der Dispersionseigenschaften der Leber basiert auf einer erweiterten Analyse der prospektiv erhobenen Daten aus der Originalarbeit 1. Mehrere Studien –darunter auch Originalarbeit 1– konnten zeigen, dass die Lebersteifigkeit zusammen mit dem Fibrosegrad ansteigt und somit als nichtinvasiver Biomarker der Fibrose verwendet werden kann. Im Gegensatz zur Steifigkeit wurden die viskositätsbezogenen Gewebeeigenschaften der Leber, wie z.B. die Scherwellendispersion, kaum untersucht. Der zuvor verwendete  $k$ -MDEV-Bildrekonstruktionsalgorithmus aus der Originalarbeit 1 zeigte Limitationen bei der Quantifizierung viskositätsbezogener Gewebeeigenschaften durch die Verwendung der Penetrationsrate  $a$ . Deshalb wurde eine ergänzende Analyse mittels MDEV Inversion zur Bestimmung der Fluidität  $\phi$  durchgeführt [39,46]. Zusätzlich wurde auch der Child-Pugh-Score für F4-Patient:innen erhoben zur Charakterisierung der Schwere der Zirrhose, dabei wurden Child-Pugh class A, B und C unterschieden [53].

Während SWS mit dem Fibrosegrad zunahm (F0:  $1,53 \pm 0,11$  m/s; F1-F3:  $1,71 \pm 0,17$  m/s; F4:  $2,50 \pm 0,39$  m/s;  $p < 0,001$ ), blieb  $\phi$  bei leichter bis schwerer Fibrose unverändert (F0:  $0,63 \pm 0,05$  rad; F1-F3:  $0,60 \pm 0,05$  rad;  $p = 0,21$ ), stieg aber bei Zirrhose an (F4:  $0,81 \pm 0,16$  rad;  $p < 0,001$ ). Entsprechend wurde auch eine Progredienz der Steigung der SWS-Dispersion von

nicht-signifikant (F0-F3:  $0,010 \pm 0,007$  m/s/Hz) auf signifikant (F4:  $0,038 \pm 0,025$  m/s/Hz;  $p = 0,005$ ) beobachtet. Eine signifikante Korrelation mit dem Child-Pugh-Score wurde für  $\varphi$  ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ), aber nicht für SWS gefunden.

Obwohl die Zirrhose mit einer Erhöhung der Lebersteifigkeit und intuitiv mit einem Übergang zu steiferen Materialeigenschaften einhergeht, deuten die beobachteten Zunahmen von  $\varphi$  und die Steigung der SWS-Dispersion auf eine hohe mechanische Reibung in zirrhatischen Lebern hin. Diese biophysikalische Gewebeeigenschaft könnte einen prognostischen Biomarker für die Erkennung von pathologischen Prozessen im Zusammenhang mit Fibrose bzw. Zirrhose unabhängig von der Steifigkeit darstellen.

<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104645>

### 2.3 Tomoelastographie der Leber bei Alpha-1-Antitrypsinmangel (Originalarbeit 3)

**Reiter R**, Wetzel M, Hamesch K, Strnad P, Asbach P, Haas M, Siegmund B, Trautwein C, Hamm B, Klatt D, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H.

*Comparison of non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alpha1- antitrypsin deficiency using magnetic resonance elastography (MRE), acoustic radiation force impulse (ARFI) Quantification, and 2D-shear wave elastography (2D-SWE).*

**PLOS ONE**. 2018 Apr 26;13(4):e0196486. doi: 10.1371/journal.pone.0196486.

**Impact factor 2,776**

Während in den Originalarbeiten 1 und 2 der Fibrosegrad basierend auf verschiedenen Grunderkrankungen der Leber bestimmt wurde, ist die vorliegende Studie auf eine spezifische, seltene Form der chronischen Lebererkrankung fokussiert – den Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATD). Die Methoden dieser Studie entsprechen den Originalarbeiten 1, 2 und 4 in Bezug auf die MRE. Zusätzlich wurden in dieser Studie noch zwei weitere Ultraschall-Elastographie Methoden ergänzt (Acoustic radiation force impulse, ARFI und 2D-shear wave elastography, 2D-SWE).

Der AATD ist eine seltene, vererbte Erkrankung des Stoffwechsels mit der Ausbildung von Lungenemphysem und chronischen Lebererkrankungen [54–58]. Eine Mutation in der Tertiärstruktur führt zu erhöhten Ablagerungen von unlöslichem Alpha-1-Antitrypsin im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten [59–61]. Diese Ablagerungen führen zu Apoptose und hepatischer Inflammation, die wiederum zu Fibrose, Zirrhose und letztendlich einem hepatozellulären Karzinom führen können. Obwohl seit Jahrzehnten bekannt ist, dass AATD-Patient:innen ein erhöhtes Risiko für Zirrhose und hepatozelluläre Karzinome haben, gibt es nur wenige Daten über nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Leberfibrose bei dieser spezifischen Lebererkrankung. Ziel dieser Studie war es daher, die

Anwendbarkeit verschiedener Elastographie-Methoden für die Beurteilung der AATD-bedingten Leberfibrose zu vergleichen.

In dieser prospektiven Studie wurden 15 klinisch asymptomatische AATD-Patient:innen (11 homozygoter Genotyp: PiZZ, 4 heterozygoter Phenotyp: PiMZ, Durchschnittsalter 56 Jahre, 7 Frauen) und 16 freiwillige Proband:innen (Durchschnittsalter 52 Jahre, 8 Frauen) mittels MRE und ARFI untersucht. Die Patient:innen wurden zusätzlich mittels 2D-SWE untersucht.

Für die verschiedenen elastographischen Methoden konnte eine hohe Pearson-Korrelation gezeigt werden: 2D-SWE/MRE mit  $r = 0,86$ ; ARFI/2D-SWE mit  $r = 0,74$ ; ARFI/MRE mit  $r = 0,69$ ; jeweils  $p \leq 0.009$ . Insgesamt gab es vier AATD-Patient:innen, die jeweils eine pathologisch erhöhte SWS aufwiesen und durchweg mit allen drei elastographischen Methoden identifiziert wurden.

Die hohe Korrelation und die konsistente Identifizierung von Patient:innen mit pathologisch erhöhter SWS mittels MRE, ARFI-Quantifizierung und 2D-SWE lassen vermuten, dass die Elastographie das Potenzial hat, ein geeignetes bildgebendes Instrument zur Beurteilung der AATD-bedingten Leberfibrose zu werden. Diese Ergebnisse motivieren zu weiteren Untersuchungen zur nichtinvasiven Bewertung der AATD-bedingten Leberfibrose mittels Elastographie.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196486>

## **2.4 Tomoelastographie der Leber bei primär sklerosierender Cholangitis und Virushepatitis (Originalarbeit 4)**

**Reiter R**, Shahryari M, Tzschätzsch H, Klatt D, Siegmund B, Hamm B, Braun J, Sack I, Asbach P.

*Spatial heterogeneity of hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis vs. viral hepatitis assessed by MR elastography.*

**Scientific Reports.** 2021 May 10;11(1):9820. doi: 10.1038/s41598-021-89372-4.

**Impact factor 4,996**

Die vorliegende prospektive Studie basiert auf der in den Originalarbeiten 1 bis 3 entwickelten MRE-Methodik zur Bestimmung von SWS und  $\varphi$ . Wie bereits in Originalarbeit 3 ist die vorliegende Studie auf ein spezifisches Spektrum von chronischen Lebererkrankungen fokussiert – PSC und Virushepatitis.

Das Ziel der Studie ist die explorative Untersuchung der räumlichen Heterogenität von viskoelastischen Gewebeeigenschaften der Leber als potenzieller neuer Biomarker. Dieser Studie liegt die Hypothese zu Grunde, dass bei der PSC eine eher heterogene und bei Virushepatitis eine eher homogene Verteilung der Fibrose vorliegt. Diese Hypothese basiert auf Beobachtungen von erfahrenen Radiolog:innen und Patholog:innen [62–64], jedoch konnte diese Beobachtung bisher nicht quantitativ bestätigt werden. Ein potenzieller diagnostischer Nutzen würde insbesondere bei Patient:innen mit PSC bestehen, da es bisher keinen nichtinvasiven Goldstandard zur Graduierung oder Verlaufsbeurteilung dieser Erkrankung gibt. Es wurden konsekutiv 20 Patient:innen (Durchschnittsalter 41 Jahre, 5 Frauen) mit PSC und 26 Patient:innen (Durchschnittsalter 50 Jahre, 8 Frauen) mit Virushepatitis untersucht. Neben der SWS wurde der Variationskoeffizient von SWS (CV in %) bestimmt, der sich aus dem Quotienten von Standardabweichung und Mittelwert berechnet. Der CV diente als Maß für die



Fibrose-Heterogenität. Zusätzlich wurde der Aspartate-Aminotransferase-To-Platelet-Ratio-Index als biochemischer Marker der Leberfibrose bestimmt [65–67].

Die Mittelwerte von SWS und CV betragen 1,70 m/s und 21 % für PSC und 1,84 m/s und 18 % für Virushepatitis. Die Fibrose-Heterogenität mittels CV war bei PSC signifikant erhöht ( $p = 0,04$ ), während für SWS kein Unterschied festgestellt wurde ( $p = 0,17$ ). Zudem ergab sich in der PSC-Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen dem Aspartate-Aminotransferase-To-Platelet-Ratio-Index und SWS ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,005$ ), die sich zwischen dem Aspartate-Aminotransferase-To-Platelet-Ratio-Index und CV von SWS ( $r = 0,85$ ,  $p = 0,02$ ) noch verstärkte. Dieser Trend wurde bei der Virushepatitis nicht beobachtet.

Obwohl die globale Lebersteifigkeit in beiden Gruppen ähnlich war, konnte die Heterogenitätsbestimmung räumliche Muster von Steifigkeitsveränderungen aufzeigen, die zu einer verbesserten biophysikalischen Diagnose mittels MRT führen könnten.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-89372-4>

## **2.5 Tabletop-MR Elastographie zur Untersuchung des Gefrier-Tau-Zyklus von ex vivo Leberproben (Originalarbeit 5)**

**Reiter R**, Zampini MA, Guidetti M, Majumdar S, Royston TJ, Klatt D.

*Tabletop MR elastography for investigating effects of the freeze-thaw cycle on the mechanical properties of biological tissues*

**Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. 2022 Sep;135:105458. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105458.

**Impact factor 4,042**

Während die Originalarbeiten 1-4 nichtinvasive, in vivo Studien von Patient:innen und Proband:innen darstellen, wurden in dieser Studie ex vivo Schweineleberproben untersucht.

Unser Ziel war es, die Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus auf Leberproben mittels MRE und rheologischer Modellierung zu charakterisieren. Während Tiefkühl-Gewebepanken potenziell den Zugang zu großen Mengen gut erhaltener Bioproben ermöglichen, sind die Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus auf ihre viskoelastischen Eigenschaften unklar. Neben frischen ex vivo Leberproben ( $n = 6$ ) wurden auch Muskel-, Nieren- und Gehirnproben vom Schwein als Vergleichsgewebe untersucht. Im Vergleich zu den Originalarbeiten 1-4 wurden hier aufgrund der kleineren Probengröße und eines ex vivo Versuchsaufbaus höhere Frequenzen von 500 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz und 2000 Hz verwendet. Aufgrund der großen Frequenzbandbreite konnten verschiedene rheologische Modelle zur Berechnung der frequenzunabhängigen viskoelastischen Parameter getestet werden: Maxwell, Springpot, Voigt, Zener, Jeffrey, fractional Voigt, fractional Zener [68–75].

Von diesen rheologischen Modellen zeigte das 3-Parameter-Zener-Modell die beste Übereinstimmung zwischen Experiment und Modell für alle Gewebe vor und nach dem Gefrier-Tau-Zyklus. Von den 2-Parameter-Modellen zeigte das Springpot-Modell die beste

Übereinstimmung. Das globale rheologische Verhalten nach dem Gefrier-Tau-Zyklus war bei allen untersuchten Geweben weicher (siehe Abb. 3 und 4 aus Originalarbeit 5). Die Unterschiede in den mechanischen Parametern zwischen den Geweben blieben nach dem Gefrier-Tau-Zyklus erhalten und zeigten ähnliche Trends wie zuvor (siehe Abb. 5 aus Originalarbeit 5). Darüber hinaus verbesserte sich die Genauigkeit der rheologischen Modelle nach dem Gefrier-Tau-Zyklus, exemplarisch für das Springpot-Modell bei Leberproben mit einer Square-Root-Of-The-Residual-Sum-Of-Squares von 5.84 vor dem Gefrier-Tau-Zyklus auf 2.96 nach dem Gefrier-Tau-Zyklus (siehe Tabelle 2 aus Originalarbeit 5). Daher vermuten wir, dass die Tabletop-MRE von Proben aus Tiefkühl-Gewebebanken wertvolle Informationen über das diagnostische Potenzial elastographischer Methoden liefern kann. Die hier vorgestellten Ergebnisse ermutigen zur weiteren biomechanischen Charakterisierung von Tiefkühl-Gewebebanken.

<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105458>

### 3. Diskussion

In dieser Habilitationsschrift zur MRE der Leber wurden in vivo und ex vivo Untersuchungen in einem großen Frequenzbereich durchgeführt. Dabei wurden die verschiedenen Studien der **Originalarbeiten 1 bis 5** mit einem Top-Down Ansatz durchgeführt. D.h. in **Originalarbeit 1** und **2** wurden zunächst allgemeine Erkenntnisse zur diagnostischen Genauigkeit der in vivo Leber-MRE an Patient:innen mit verschiedenen chronischen Lebererkrankungen und Proband:innen gewonnen. Anschließend wurden diese allgemeinen Erkenntnisse in **Originalarbeit 3** und **4** auf Patient:innen mit spezifischen chronischen Lebererkrankungen angewandt – AATD und PSC. Darüber hinaus konnten die Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus auf die mechanischen Eigenschaften von ex vivo Leberproben mittels 0,5-Tesla-Tabletop-MRE charakterisiert werden (**Originalarbeit 5**). Dies ermöglicht die Erforschung der biomechanischen Eigenschaften eines breiten Spektrums von pathologischem Lebergewebe aus bereits bestehenden Gewebebanken, für die histopathologische und biochemische Referenzdaten zur Verfügung stehen. Dadurch können wertvolle Informationen über das diagnostische Potenzial elastographischer Methoden mit geringem Aufwand gewonnen werden.

#### 3.1 Diagnostische Genauigkeit der Leber-MRE

Ein Hauptergebnis der vorliegenden Schrift ist die Etablierung von diagnostischen Referenzwerten der multifrequenten Tomoelastographie zur Graduierung der Leberfibrose in einem Kollektiv von verschiedenen Grunderkrankungen (**Originalarbeiten 1** und **2**). Die SWS-Referenzwerte aus **Originalarbeit 1** kommen seit dem Jahr 2019 in der klinischen Routine der Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und in allen weltweiten Zentren, die über die Technik der Tomoelastographie verfügen, zum Einsatz. Für die Scherwellengeschwindigkeit in der Leber bei 35-60 Hz zeigen die Referenzwerte zur

Graduierung der Leberfibrose eine exzellente diagnostische Genauigkeit mit AUC-Werten von 0,89 für F1 bis hin zu 0,98 für F4.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse eine bessere diagnostische Genauigkeit bei höheren Anregungsfrequenzen von 45, 50, 55 und 60 Hz (gleichwertig zur Multifrequenz-MRE) sowie bei der Graduierung von schwerer Fibrose (F3) und Zirrhose (F4), was mit der Literatur übereinstimmt [14,48]. In einer Metaanalyse von Singh et al. wurden die folgende Referenz- und AUC-Werte ermittelt (die Referenzwerte wurden zur besseren Vergleichbarkeit von kPa in m/s umgewandelt): F1, 1,86 m/s und 0,84; F2, 1,91 m/s und 0,88; F3, 2,03 m/s und 0,93; und F4, 2,17 m/s und 0,92. Die insgesamt höheren Referenzwerte und niedrigeren AUC-Werte der Autor:innen könnten auf die Kombination von MRE-Techniken (Hardware-Komponenten und Bildprozessierung) aus verschiedenen Forschungsgruppen und auf die Untersuchung einer breiter gefächerten Population zurückzuführen sein [14]. Eine weitere Metaanalyse von Singh et al., die den Nachweis von Leberfibrose bei Patient:innen mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung untersuchte, ergab eine ähnliche diagnostische Genauigkeit mit folgenden AUC-Werten von F1 bis F4: 0,86; 0,87; 0,90 und 0,91 [49]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit von Multifrequenz- und Einzelfrequenz-MRE gleichwertig und nicht schlechter ist, wie von Asbach et al. beschreiben [48]. Demnach könnten zukünftige Studien von einer höheren Genauigkeit und kürzeren Scanzeiten profitieren, wenn die Tomoelastographie nur mit höheren Frequenzen durchgeführt wird. Die Tatsache, dass die Tomoelastographie Karten der gesamten Leber in einem einzigen Scan liefert, wird bei vielen Anwendungen von klinischer Bedeutung sein und macht die MRE der ultraschallbasierten Elastographie überlegen.

Im Gegensatz zur exzellenten diagnostischen Genauigkeit der Scherwellengeschwindigkeit zeigen unsere Ergebnisse eine deutlich niedrige Genauigkeit für die viskositätsbezogene Penetrationsrate  $a$ . Diese geringe Sensitivität von  $a$  als Biomarker der Dämpfung wurde auch in früheren Studien nachgewiesen [21,48]. Insgesamt sind die viskositätsbezogenen

Gewebeeigenschaften der Leber jedoch kaum untersucht. Deshalb wurde in **Originalarbeit 2** eine ergänzende Analyse mittels MDEV Inversion zur Bestimmung der Fluidität  $\varphi$  durchgeführt [39,46]. Während die Scherwellengeschwindigkeit SWS mit dem Fibrosegrad zunahm, blieb die Fluidität  $\varphi$  bei leichter bis schwerer Fibrose unverändert, stieg aber bei Zirrhose deutlich an. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Child-Pugh-Score wurde für  $\varphi$ , nicht aber für SWS festgestellt. Während die Anreicherung von Proteinen der extrazellulären Matrix bereits in frühen Stadien der Fibrose zu einer erhöhten Lebersteifigkeit führt [76], deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Leberzirrhose im höheren Stadium mit ausgeprägter Steifigkeit und innerer mechanischer Reibung assoziiert ist, was zu steifen und gleichzeitig viskosen Gewebeeigenschaften führt (hohe Fluidität  $\varphi$ ). Vorangegangene Studien deuten darauf hin, dass Proteine, wie z.B. Glykosaminoglykane, bei der Erzeugung von mechanischer Reibung in biologischem Gewebe eine Rolle spielen [38], aber auch andere Mechanismen wie verstärkte Bindung von Wassermolekülen aufgrund von Entzündungen, Gewebekompression aufgrund von portaler Hypertension, die Entwicklung von Regeneratknoten und nekrotischem Gewebe bei Zirrhose sind denkbar [16,77–80]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen stellten Huwart et al. fest, dass die mittlere Scherviskosität bei Patient:innen mit Zirrhose (5,19 Pa·s) signifikant höher war als bei Patient:innen ohne Zirrhose (F0-F1: 2,39 Pa·s und F2-F3: 2,27 Pa·s) [50]. In einer anderen Studie wiesen Huwart et al. nach, dass die Messungen der Viskosität (AUC-Werte: F2: 0,863; F3: 0,962; F4: 0,986) weniger genau waren als die der Elastizität (AUC-Werte: F2: 0,999; F3: 0,997; F4: 1,000), aber bei schwerer Fibrose zunahmen [66]. In ähnlicher Weise fanden Ronot et al. in einem Ex-vivo-Experiment für den Verlustmodul keinen signifikanten Anstieg von F0 bis F3, aber einen signifikanten Anstieg für F4, während der Betrag des komplexen Schermoduls und der Speichermodul mit dem Fortschreiten der Fibrose bei 600 und 700 Hz kontinuierlich zunahmen [81]. Deffieux et al. beobachteten unter Verwendung von ultraschallgestütztem Supersonic-Shear-Imaging ähnliche mittlere Viskositätswerte für F0-F3 (F0: 2,0 Pa·s, F1: 2,3 Pa·s, F2: 2,6 Pa·s, F3: 2,7 Pa·s), während F4

auf 3,7 Pa·s anstieg [82]. Sinkus et al. zeigten, dass Steifigkeit und Viskosität mit der Entzündung zunahmten, während die Dispersionsneigung nicht von der Fibrose oder Entzündung abhing [83].

Die Fluidität bzw. Scherwellendispersion aus **Originalarbeit 2** zeigte zwar keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit zur Graduierung der Fibrose im Vergleich zur Scherwellengeschwindigkeit in **Originalarbeit 1**, aber unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Berücksichtigung der gesamten viskoelastischen Informationen ein detaillierteres Bild der Veränderungen der extrazellulären Matrix bei fortgeschrittener Leberfibrose liefert. Diese biophysikalischen Gewebeeigenschaften könnten zu einem fundierteren Verständnis der pathologisch veränderten extrazellulären Matrix beitragen und einen prognostischen Biomarker für die Erkennung von pathologischen Prozessen im Zusammenhang mit Fibrose bzw. Zirrhose unabhängig von der Steifigkeit darstellen. So konnte gezeigt werden, dass der Biomarker SWS aus **Originalarbeit 1** die Leberfibrose mit einer exzellenten diagnostischen Genauigkeit graduieren kann und damit die Anzahl von invasiven Leberbiopsien reduzieren kann. Zudem hat der Biomarker  $\varphi$  aus **Originalarbeit 2** das Potential die Schwere der Leberzirrhose zu charakterisieren.

### 3.2 Spezifische chronische Lebererkrankungen

Zusätzlich zu den oben genannten **Originalarbeiten 1** und **2** wurden auch spezifische chronische Lebererkrankungen (**Originalarbeiten 3** und **4**) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die MRE auch bei AATD-basierter Fibrose sensitiv ist (**Originalarbeit 3**) und, dass insbesondere die Fibrose-Heterogenität bei PSC im Vergleich zur Virushepatitis erhöht ist (**Originalarbeit 4**). Im Gegensatz zu den **Originalarbeiten 1** und **2** bestand bei den Kohorten der **Originalarbeiten 3** und **4** zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine klinische Indikation zur Leberbiopsie. Dies hatte folgende Gründe: Bei **Originalarbeit 3** waren alle

AATD-Patient:innen asymptomatisch und bei **Originalarbeit 4** wird aufgrund der bekannten ausgeprägten Heterogenität der PSC-basierten Fibrose generell keine Leberbiopsie empfohlen. Dieser für den ATTD typische asymptomatische Verlauf der Lebererkrankung führt jedoch häufig zu einem klinisch stummen Fortschreiten von Fibrose zu Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom und verzögert die Diagnosestellung und Therapieeinleitung erheblich [84–87]. Angesichts dieser Situation besteht ein Bedarf an einer nichtinvasiven und präzisen Diagnosemethode zum Nachweis und zur Charakterisierung der AATD-basierten Leberfibrose. Als pragmatischer Ansatz wurde die MRE hier mit zwei verschiedenen ultraschall-basierten Elastographiemethoden verglichen – Acoustic-Radiation-Force-Impulse (ARFI) Quantification und 2D-Shear-Wave-Elastography (2D-SWE). Die Tomoelastographie war der bestmögliche nichtinvasive Vergleich zur Ultraschallelastographie, der zum Zeitpunkt der Studie verfügbar war. Unter Betrachtung der Ergebnisse von Proband:innen und Patient:innen ergeben sich folgende zwei Gruppen. Gruppe 1: Die Proband:innen und meisten Patient:innen hatten eine ähnlich niedrige SWS, die durch MRE und Ultraschall-Elastographie bestimmt wurden. Diese Gruppe wird als normal eingestuft. Gruppe 2: Vier AATD-Patient:innen weisen mit allen drei diagnostischen Methoden (MRE, ARFI Quantification und 2D-SWE) durchweg höhere SWS-Werte auf. Daher wird diese Gruppe als pathologisch eingestuft. Mostafavi et al. untersuchten 47 AATD-Patient:innen mit ARFI Quantification und stellen fest, dass die mediane Lebersteifigkeit bei Männern vom PiZZ- und PiSZ-Genotyp im Vergleich zum PiMM-Genotyp signifikant erhöht war [88]. In Übereinstimmung mit unserer Studie wurde kein Zusammenhang zwischen dem Leberfettgehalt und der ARFI Quantification festgestellt. Im Gegensatz dazu zeigten Mostafavi et al. jedoch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Body-Mass-Index und ARFI Quantifikation. Diese Diskrepanz zu unseren Ergebnissen könnte auf die Untersuchung unterschiedlicher Studienpopulationen zurückzuführen sein. Der mediane Body-Mass-Index war in unserer Kohorte niedriger als in der von Mostafavi et al. untersuchten Gruppe (Median: 23,9 kg/m<sup>2</sup>, Bereich: 18,1-31,9 kg/m<sup>2</sup>



vs. Median: 24,0-26,5 kg/m<sup>2</sup>, Bereich: 19,0-43,0 kg/m<sup>2</sup>). Kim et al. untersuchten 9 Patient:innen vom PiZZ-Genotyp mittels MRE und histopathologischer Analyse von Leberbiopsien [89]. Vier Patient:innen zeigten eine histopathologisch nachgewiesene Fibrose (F1:  $n = 2$ , F2 oder höher:  $n = 2$ ). Basierend auf dieser geringen Fallserie wurde ein Referenzwert von 3 kPa (entspricht ca. 1,73 m/s) für den Nachweis einer Fibrose  $F \geq 1$  bestimmt. Die Autor:innen verwendeten jedoch einen anderen technischen Aufbau und andere Inversionsalgorithmen, so dass dieser Referenzwert nicht auf unsere Studie anwendbar ist. Die hohe Korrelation der Ultraschallelastographie-Methoden in unserer Studie stimmt mit einer Studie von Gerber et al. überein, die 132 Patient:innen mit verschiedenen chronischen Lebererkrankungen einschloss [90]. Es wurde gezeigt, dass ARFI Quantification und 2D-SWE gleich gute Ergebnisse bei der nichtinvasiven Beurteilung der Leberfibrose liefern. Der Schwerpunkt unserer Studie lag jedoch auf der Untersuchung und dem Vergleich von MRE und Ultraschallelastographie bei Patient:innen mit einer anderen, bisher noch wenig verstandenen Lebererkrankung. Wenig verstanden ist auch der Krankheitsverlauf der PSC (**Originalarbeit 4**). Die MR-Cholangiopankreatographie ermöglicht zwar den nichtinvasiven Nachweis einer PSC, doch die Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung bleibt eine Herausforderung [62–64,91,92]. Deshalb haben wir eine Studie zur Bewertung der räumlichen Heterogenität der Leberfibrose als potenziellen neuen Biomarker durchgeführt. Unsere Ergebnisse bestätigen quantitativ die bekannten visuellen Eindrücke erfahrener Radiolog:innen und Patholog:innen, indem eine erhöhte steifigkeits-basierte Heterogenität der PSC im Vergleich zur Virushepatitis gefunden wurde. Der Variationskoeffizient der MRE-basierten Steifigkeit hat das Potential, die Heterogenität der PSC-bedingten Leberfibrose als neuen Biomarker neben der globalen Steifigkeit zu quantifizieren. Es ist ein vielversprechendes Ergebnis unserer Studie, dass im Vergleich zu SWS eine noch stärkere Korrelation zwischen dem Aspartat-Aminotransferase-To-Platelet-Ratio-Index und dem Korrelationskoeffizienten von SWS in der PSC-Gruppe, nicht aber in der Virushepatitis-Gruppe festgestellt wurde. Dieses Ergebnis könnte auf einen Einfluss

der Heterogenität auf die steifigkeitsbasierte Graduierung der PSC-bedingten Fibrose hinweisen. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um dieses vorläufige Ergebnis zu validieren und den potenziellen diagnostischen Nutzen für die Beurteilung der Krankheitsaktivität oder der Prognose zu bestimmen. Habibabadi et al. berichten über erste Erfahrungen mit dem Nachweis der Heterogenität der Leberfibrose in einer Kohorte von 128 Patient:innen mit einem breiten Spektrum chronischer Lebererkrankungen [93]. Dabei wurde die Heterogenität der Fibrose als vorhanden definiert, wenn das erst- und zweithäufigste Fibroseareal mehr als ein Stadium auseinander lagen. Beim Vergleich von Region-of-Interest-basierten und volumetrischen Messungen stellten die Autor:innen fest, dass die globale Lebersteifigkeit nicht das gesamte Spektrum der Leberfibrose repräsentiert. Jhaveri et al. untersuchten eine Gruppe von 67 PSC-Patient:innen mittels MRE und transientser Ultraschallelastographie als Referenzstandard [94]. Bei der Unterscheidung von früher bis moderater Fibrose und Zirrhose stellten die Autor:innen eine gute diagnostische Genauigkeit fest mit einer Sensitivität, Spezifität und Accuracy von 87,5 %, 96,1 % bzw. 94,0 %. Bookwalter et al. zeigten in einer Gruppe von 55 PSC-Patient:innen eine niedrige signifikante Korrelation zwischen der Steifigkeit von Lebersegmenten und entsprechenden segmentalen Gallengangstrikturen ( $r = 0,18, p < 0,001$ ) [95]. Die Autor:innen fanden jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Steifigkeit und Befunden der konventionellen MR-Cholangiopankreatographie, wie z.B. segmentale Gallengangerweiterungen, Wandverdickungen oder Signalsteigerungen nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Von potenziellem Interesse für die Weiterentwicklung der Heterogenität als vielversprechender neuer Biomarker könnte die so genannte 1-Norm-Technik sein, die auf einer mathematischen Charakterisierung der Geometrie der Scherwellenfront beruht [96]. Diese Methode liefert ein quantitatives Maß für das Ausmaß der Wellenstreuung, das potenziell als Heterogenitätsindex von biologischem Gewebe genutzt werden könnte.

### 3.3 Tabletop-MR Elastographie

Im Gegensatz zu den **Originalarbeiten 1-4** mit in vivo Untersuchungen von Proband:innen und Patient:innen, wurden in der **Originalarbeit 5** ex vivo Leberproben untersucht. In dieser explorativen Studie zielten wir darauf ab, die Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus auf die viskoelastischen Gewebeeigenschaften von ex vivo Schweineleber im Vergleich zu Muskel, Niere und Gehirn mittels Tabletop-MRE und rheologischer Modellierung zu untersuchen. Das globale rheologische Verhalten nach dem Gefrier-Tau-Zyklus war bei allen untersuchten Geweben weicher. Unterschiede in den mechanischen Parametern zwischen den Geweben waren auch nach dem Gefrier-Tau-Zyklus noch erkennbar, und die Trends waren ähnlich wie vor dem Gefrier-Tau-Zyklus. Darüber hinaus verbesserte sich die Qualität der rheologischen Modellierung nach dem Gefrier-Tau-Zyklus – ein Ergebnis, das bei der Untersuchung von biologischen Proben aus Tiefkühl-Gewebebanken von Vorteil sein wird. Eine bessere Übereinstimmung zwischen Experiment und Modell kann mit rheologischen Modellen höherer Ordnung erzielt werden. In der Tat wurde die Übereinstimmung in unseren Experimenten mit einem zusätzlichen rheologischen Element vom 2-Parameter-Springpotmodell zum 3-Parameter-Zener-Modell verbessert, aber es wurde keine weitere Verbesserung durch die Erweiterung zum 4-Parameter-Fractional-Zener-Modell erreicht. In dieser auf vier Frequenzen beschränkten Studie zeigte das Fractional-Zener-Modell gleiche Werte im Vergleich zum Zener-Modell, was u.a. durch den Fractional-Coefficient  $\alpha = 1$  für alle Gewebe angezeigt wurde. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Studien überein, in denen Gelatinephantome mit unterschiedlichen Konzentrationen, aber bei denselben vier Frequenzen [68] und in vivo humane Leber und Gehirn untersucht wurden [97]. Daher scheint ein zusätzliches fraktionales Element in rheologischen Modellen höherer Ordnung die Übereinstimmung von Experiment und Modell für diesen Satz von Frequenzen nicht zu erhöhen. In der **Originalarbeit 5** zeigte das Zener-Modell die beste Übereinstimmung zur Reproduktion der beobachteten

Dispersionskurven im experimentellen Untersuchungsbereich, der allerdings keine statische Messung umfasste.

Verglichen mit einer Studie von Klatt et al. zeigten unsere Ergebnisse (in Klammern) verminderte Werte für die Scherviskosität [Leber,  $\eta = 5,5$  (0,57) Pa·s; Gehirn  $\eta = 6,7$  (0,65) Pa·s] und erhöhte Werte für die beiden Schermodule [Leber,  $\mu_1 = 1,36$  (3,92) kPa,  $\mu_2 = 1,86$  (5,56) kPa; Gehirn,  $\mu_1 = 0,84$  (4,36) kPa,  $\mu_2 = 2,03$  (4,34) kPa] [97]. Diese Unterschiede sind möglicherweise auf unterschiedliche Versuchsaufbauten zurückzuführen, wie z.B. in vivo vs. ex vivo Untersuchungen und niedrige (25-60 Hz) vs. hohe (500-2000 Hz) experimentelle Frequenzbereiche. De Schellenberger et al. stellen bei ex vivo Untersuchungen von Rattenlebergewebe mittels Tabletop-MRE in Kombination mit Histopathologie fest, dass die Steifigkeit und Apparent-Diffusion-Coefficient nach dem Gefrier-Tau-Zyklus aufgrund von Zellmembrandegradation und Zellablösung deutlich abnahmen, wohingegen viskositätsbezogene Gewebeeigenschaften offenbar empfindlicher auf eine gestörte stromale und mikrovaskuläre Architektur reagierten [44]. Nach einem Gefrier-Tau-Zyklus bei  $-20^{\circ}\text{C}$  stellten die Autor:innen eine etwa 8-fache Abnahme des Schermoduls (9,92 kPa-1,23 kPa,  $p < 0,001$ ), eine 2-fache Abnahme des Springpot-Powerlaw-Coefficient (0,40-0,22,  $p < 0,001$ ) und eine 1,2-fache Abnahme des Apparent-Diffusion-Coefficient (0,77  $\mu\text{m}^2/\text{s}$  auf 0,65  $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ,  $p < 0,001$ ) fest. Möglicherweise ist das höhere Ausmaß der Abnahme darauf zurückzuführen, dass die Proben innerhalb von 30 Minuten nach der Entnahme der Leber untersucht wurden, während die Schweineproben in unserer Studie von einer lokalen Metzgerei stammten, bei der ein längerer Zeitraum zwischen Entnahme und Untersuchung lag. Dabei könnten erste Gewebedegenerationen bereits stattgefunden haben. Everwien et al. fanden heraus, dass die Steifigkeit von ex vivo Rattenlebergewebe weitgehend durch zelluläre Komponenten bestimmt wurde, die nach der Dezellularisierung durch flüssigkeitsgefüllte Räume ersetzt wurden [98]. Nach der Dezellularisierung fanden die Autor:innen eine etwa 9-fache Abnahme von  $G'$  (4,9 kPa-0,5 kPa,  $p < 0,0001$ ) und eine 7-fache Abnahme von  $G''$  (3,6 kPa-0,5 kPa,  $p < 0,0001$ ). Im

Vergleich zu unserer Studie waren die Werte des nativen ex vivo Lebergewebes für die Steifigkeit vergleichbar, während die Abnahme der viskösen Eigenschaften nach der Dezellularisierung im Vergleich zur Behandlung mit einem Gefrier-Tau-Zyklus stärker ausgeprägt war. Diese starke Abnahme könnte auf eine vollständige Entfernung der zellulären Komponenten mit einer verbleibenden flüssigkeitsgefüllten extrazellulären Matrix im dezellulisierten Lebergewebe zurückzuführen sein, während der Gefrier-Tau-Zyklus die zellulären Komponenten nur beschädigt, ohne sie vollständig zu entfernen.

### **3.4 Limitationen**

Obwohl die vorgestellten Ergebnisse vielversprechend sind, bestehen Limitationen. In den **Originalarbeiten 1** und **2** wurde ein geringer Anteil von F2-Patient:innen untersucht, da in diesem Stadium häufig auf Biopsien zugunsten von nichtinvasiven Tests verzichtet wird. Außerdem hatten wir einen größeren Anteil von Patient:innen mit F0 und F4, was zu einer Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit geführt haben könnte.

Es handelt sich bei allen Studien um monozentrische Studien, bei der Daten hauptsächlich aus derselben Population gewonnen wurden, was ebenfalls eine Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit begünstigt. Die Studien dieser Habilitationsschrift bieten jedoch eine ausführliche Basis zur biometrischen Planung von internationalen, multizentrischen Studien zur Validierung der Tomoelastographie für die Graduierung der Leberfibrose.

Das Zeitintervall zwischen Leberbiopsie und MRE betrug bis zu einem Jahr, was zu Fehlern in der Zuordnung der histopathologischen Klassifikation geführt haben könnte. Eine vor Kurzem durchgeführte Metaanalyse deutet jedoch auf ein geringes Risiko einer Verzerrung des Krankheitsverlaufs hin, wenn das Zeitintervall nicht länger als ein Jahr beträgt [14].

Der Anteil an Körper- und Leberfett war gering in unseren Kohorten (**Originalarbeiten 1-4**). Daher konnten keine weiteren Schlussfolgerungen über den Einfluss von Body-Mass-Index und Leberfettgehalt auf die Scherwellenausbreitung gezogen werden. In den vorliegenden Studien

ist es jedoch von Vorteil, dass die hepatische Steatose als Einflussgröße nicht gesondert berücksichtigt werden musste.

In den Kohorten der **Originalarbeiten 1** und **2** bestanden verschiedene Ätiologien von chronischen Lebererkrankungen. Trotz dieser Heterogenität deutet die Korrelation von SWS und  $\phi$  mit dem Fibrosegrad auf einen universellen Mechanismus hin, der unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie mit der Fibrose von Lebergewebe zusammenhängt. Letztendlich war diese Heterogenität in den Kohorten ausschlaggebend zur Durchführung der **Originalarbeiten 3** und **4** mit Fokus auf spezifische chronische Lebererkrankungen.

Obwohl bei vielen Patient:innen klinisch indizierte Leberbiopsien entnommen wurden, war keine detaillierte Quantifizierung von histopathologischen und biochemischen Proteinen der extrazellulär Matrix sowie den Grad der Inflammation verfügbar (**Originalarbeiten 1** und **2**).

Bei den **Originalarbeiten 3** und **4** waren Leberbiopsien klinisch *nicht* indiziert.

Messungen des Variationskoeffizient der Scherwellengeschwindigkeit in **Originalarbeit 4** bedeuten nicht unbedingt, dass ausschließlich die Heterogenität der Fibrose gemessen wurde, da die Scherwellengeschwindigkeit durch weitere Faktoren wie portale Hypertension [99] und Entzündung [100] beeinflusst wird. Dennoch ist die **Originalarbeit 4** ein erster Schritt, um die bekannte Fibrose-Heterogenität quantitativ mit der PSC in Verbindung zu bringen.

In **Originalarbeit 5** wurden Gewebeproben für einen festen Zeitraum von 24 Stunden eingefroren, während humane Proben aus Tiefkühl-Gewebebanken wahrscheinlich für längere Zeiträume eingelagert werden, was zusätzliche Auswirkungen auf die viskoelastischen Eigenschaften haben könnte. Da die Schweinegewebeproben aus einer örtlichen Metzgerei stammten, konnten Faktoren wie der genaue Zeitpunkt der Entnahme, anatomische Regionen, Tierart, Geschlecht und Alter nicht erfasst werden. Aus ethischen Gründen scheint diese Einschränkung im Rahmen einer explorativen Studie akzeptabel zu sein.

#### 4. Zusammenfassung

In dieser Habilitationsschrift zur MR Elastographie (MRE) der Leber wurden in vivo und ex vivo Untersuchungen mit einem Top-Down Ansatz durchgeführt. Zunächst wurden allgemeine Erkenntnisse zur diagnostischen Genauigkeit der in vivo Leber-MRE bei verschiedenen chronischen Lebererkrankungen gewonnen. Anschließend wurden diese Erkenntnisse bei spezifischen chronischen Lebererkrankungen angewandt – Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATD) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Ein Hauptergebnis der vorliegenden Schrift ist die Etablierung diagnostischer Referenzwerte zur nichtinvasiven Graduierung der Leberfibrose. In **Originalarbeit 1** wurden 45 Patient:innen mit chronischen Lebererkrankungen und 16 freiwillige Proband:innen prospektiv untersucht. Die Referenzwerte der Steifigkeit zur Fibrosegraduierung zeigten exzellente AUC-Werte (95%-Konfidenzintervall) wie folgt für die Tomoelastographie: F1, 1,52 m/s und 0,89 (0,81-0,95); F2, 1,55 m/s und 0,94 (0,89-0,99); F3, 1,67 m/s und 0,98 (0,96-1,00); und F4, 1,72 m/s und 0,98 (0,96-1,00). Diese Referenzwerte kommen seit dem Jahr 2019 in der klinischen Routine der Charité – Universitätsmedizin Berlin und in allen weltweiten Zentren, die über die Technik der Tomoelastographie verfügen, zum Einsatz. Dadurch kann die Anzahl invasiver Leberbiopsien gesenkt werden.

Darauf aufbauend wurde in **Originalarbeit 2** mit der Fluidität ein weiterer potenzieller Biomarker für die Erkennung von pathologischen Prozessen im Zusammenhang mit Fibrose und Zirrhose unabhängig von der Steifigkeit evaluiert. Die Fluidität basiert auf einem scheinbaren Fließverhalten eines Materials, dass mit  $\phi$  zunimmt, jedoch nicht zwingendermaßen mit dem Wassergehalt zusammenhängt. Während die Steifigkeit mit dem Fibrosegrad zunahm (F0:  $1,53 \pm 0,11$  m/s; F1-F3:  $1,71 \pm 0,17$  m/s; F4:  $2,50 \pm 0,39$  m/s;  $p < 0,001$ ), blieb die Fluidität bei leichter bis schwerer Fibrose unverändert (F0:  $0,63 \pm 0,05$  rad; F1-F3:  $0,60 \pm 0,05$  rad;  $p = 0,21$ ), stieg aber bei Zirrhose an (F4:  $0,81 \pm 0,16$  rad;  $p < 0,001$ ). Eine signifikante Korrelation mit dem Child-Pugh-Score zur klinischen Graduierung der

Zirrhose wurde für die Fluidität ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ), aber nicht für die Steifigkeit gefunden. Diese biophysikalischen Gewebeeigenschaften könnten einen prognostischen Biomarker für die Erkennung von pathologischen Prozessen im Zusammenhang mit Fibrose bzw. Zirrhose unabhängig von der Steifigkeit darstellen.

In **Originalarbeit 3** wurden 15 klinisch asymptomatische AATD-Patient:innen und 16 freiwilligen Proband:innen mittels MRE, Acoustic radiation force impulse (ARFI) und 2D-shear wave elastography (2D-SWE) prospektiv untersucht. Für die verschiedenen elastographischen Methoden konnte eine hohe Pearson-Korrelation gezeigt werden: 2D-SWE/MRE mit  $r = 0,86$ ; ARFI/2D-SWE mit  $r = 0,74$ ; ARFI/MRE mit  $r = 0,69$ ; jeweils  $p \leq 0,009$ . Die hohe Korrelation und eine konsistente Identifizierung von Patient:innen mit pathologisch erhöhter Lebersteifigkeit mittels MRE und verschiedenen Ultraschallelastographiemethoden lassen vermuten, dass die MRE ein geeignetes bildgebendes Instrument zur Beurteilung der AATD-bedingten Leberfibrose ist.

In **Originalarbeit 4** wurden 20 Patient:innen mit PSC und 26 Patient:innen mit Virushepatitis prospektiv untersucht. Die Mittelwerte von Steifigkeit und Variationskoeffizient betragen 1,70 m/s und 21 % für PSC und 1,84 m/s und 18 % für Virushepatitis. Dabei war die mittels Variationskoeffizient bestimmte Fibrose-Heterogenität bei PSC signifikant erhöht ( $p = 0,04$ ), während für die Steifigkeit kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde ( $p = 0,17$ ). Obwohl die globale Lebersteifigkeit in beiden Gruppen ähnlich war, konnte die Heterogenitätsbestimmung räumliche Muster von Steifigkeitsveränderungen aufzeigen, die zu einer verbesserten biophysikalischen Diagnose mittels MRT führen könnten.

Darüber hinaus konnten in **Originalarbeit 5** die mechanischen Auswirkungen des Gefrier-Tau-Zyklus auf ex vivo Leberproben mittels Tabletop-MRE charakterisiert werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das 3-Parameter-Zener-Rheologiemodell die beste Übereinstimmung zwischen Experiment und Modell vor und nach dem Gefrier-Tau-Zyklus erreichte. Dies ermöglicht die Erforschung eines breiten Spektrums von pathologischem Lebergewebe aus



Tiefkühl-Gewebebanken, für die histopathologische und biochemische Referenzdaten zur Verfügung stehen. In Zukunft können dadurch mit geringem Aufwand wertvolle Informationen über das diagnostische Potenzial elastographischer Methoden gewonnen werden.

Die Erkenntnisse dieser Habilitationsschrift sind ein Beitrag zur Reduktion invasiver Leberbiopsien und zum Fortschritt der quantitativen Bildgebung zur biophysikalischen Diagnostik von chronischen Lebererkrankungen mit Umsetzung in der klinischen Routine der Charité – Universitätsmedizin Berlin und weltweit.

## 5. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. **Reiter R**, Tzschätzsch H, Schwahofer F, Haas M, Bayerl C, Muche M, Klatt D, Majumdar S, Uyanik M, Hamm B, Braun J, Sack I, Asbach P. *Diagnostic performance of tomoelastography of the liver and spleen for staging hepatic fibrosis*. **European Radiology**. 2020 Mar;30(3):1719-1729. doi: 10.1007/s00330-019-06471-7.
2. **Reiter R**, Shahryari M, Tzschätzsch H, Haas M, Bayerl C, Siegmund B, Hamm B, Asbach P, Braun J, Sack I. *Influence of fibrosis progression on the viscous properties of in vivo liver tissue elucidated by shear wave dispersion in multifrequency MR elastography*. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. 2021 Sep;121:104645. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104645.
3. **Reiter R**, Wetzel M, Hamesch K, Strnad P, Asbach P, Haas M, Siegmund B, Trautwein C, Hamm B, Klatt D, Braun J, Sack I, Tzschätzsch H. *Comparison of non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alpha1-antitrypsin deficiency using magnetic resonance elastography (MRE), acoustic radiation force impulse (ARFI) Quantification, and 2D-shear wave elastography (2D-SWE)*. **PLOS ONE**. 2018 Apr 26;13(4):e0196486. doi: 10.1371/journal.pone.0196486.
4. **Reiter R**, Shahryari M, Tzschätzsch H, Klatt D, Siegmund B, Hamm B, Braun J, Sack I, Asbach P. *Spatial heterogeneity of hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis vs. viral hepatitis assessed by MR elastography*. **Scientific Reports**. 2021 May 10;11(1):9820. doi: 10.1038/s41598-021-89372-4.
5. **Reiter R**, Zampini MA, Guidetti M, Majumdar S, Royston TJ, Klatt D. *Tabletop MR elastography for investigating effects of the freeze-thaw cycle on the mechanical properties of biological tissues*. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. 2022 Sep;135:105458. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105458.

## 6. Literaturangaben

- [1] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5).
- [2] Byass P. The global burden of liver disease: A challenge for methods and for public health. *BMC Med* 2014;12:1–3. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0159-5>.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- [4] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593–608. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>.
- [5] Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int* 2018;38:2–6. <https://doi.org/10.1111/liv.13682>.
- [6] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–20. <https://doi.org/10.1002/hep.1840190629>.
- [7] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>.
- [8] Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: The smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239–44. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00191-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00191-0).
- [9] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*

- 2005;128:1898–906. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.084>.
- [10] Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:543–8.
- [11] Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15–20. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200104>.
- [12] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x>.
- [13] Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1986;2:165–73. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(86\)80075-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(86)80075-7).
- [14] Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:440–51. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046>.
- [15] Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207–13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.012>.
- [16] Yin M, Glaser KJ, Manduca A, Mounajjed T, Malhi H, Simonetto DA, et al. Distinguishing between Hepatic Inflammation and Fibrosis with MR Elastography. *Radiology* 2017;284:694–705. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017160622>.
- [17] Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology* 2018;286:738–63. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170601>.

- [18] Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.076>.
- [19] Reiter R, Freise C, Jöhrens K, Kamphues C, Seehofer D, Stockmann M, et al. Wideband MRE and static mechanical indentation of human liver specimen: Sensitivity of viscoelastic constants to the alteration of tissue structure in hepatic fibrosis. *J Biomech* 2014;47:1665–74. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.02.034>.
- [20] Hirsch S, Braun J, Sack I. *Magnetic Resonance Elastography*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2016. <https://doi.org/10.1002/9783527696017>.
- [21] Tzschätzsch H, Guo J, Dittmann F, Hirsch S, Barnhill E, Jöhrens K, et al. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Med Image Anal* 2016;30:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.01.001>.
- [22] Shahryari M, Tzschätzsch H, Guo J, Marticorena Garcia SR, Böning G, Fehrenbach U, et al. Tomoelastography Distinguishes Noninvasively between Benign and Malignant Liver Lesions. *Cancer Res* 2019;79:5704–10. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2150>.
- [23] Kennedy P, Lewis S, Bane O, Hectors SJ, Kim E, Schwartz M, et al. Early effect of 90Y radioembolisation on hepatocellular carcinoma and liver parenchyma stiffness measured with MR elastography: initial experience. *Eur Radiol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07636-5>.
- [24] Vogl TJ, Martin SS, Johnson AA, Haas Y. Evaluation of MR elastography as a response parameter for transarterial chemoembolization of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2020;30:3900–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06706-y>.
- [25] Cho HJ, Kim B, Kim HJ, Huh J, Kim JK, Lee JH, et al. Liver stiffness measured by

- MR elastography is a predictor of early HCC recurrence after treatment. *Eur Radiol* 2020;30:4182–92. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06792-y>.
- [26] Asbach P, Ro S, Aldoj N, Snellings J, Reiter R, Lenk J, et al. In Vivo Quantification of Water Diffusion, Stiffness, and Tissue Fluidity in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Invest Radiol* 2020;55:524–30. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000685>.
- [27] Reiter R, Majumdar S, Kearney S, Kajdacsy-Balla A, Macias V, Crivellaro S, et al. Investigating the heterogeneity of viscoelastic properties in prostate cancer using MR elastography at 9.4T in fresh prostatectomy specimens. *Magn Reson Imaging* 2022;87:113–8. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2022.01.005>.
- [28] Reiter R, Majumdar S, Kearney S, Kajdacsy-Balla A, Macias V, Crivellaro S, et al. Prostate cancer assessment using MR elastography of fresh prostatectomy specimens at 9.4 T. *Magn Reson Med* 2020. <https://doi.org/10.1002/mrm.28127>.
- [29] Aldoj N, Biavati F, Dewey M, Hennemuth A, Asbach P, Sack I. Fully automated quantification of in vivo viscoelasticity of prostate zones using magnetic resonance elastography with Dense U-net segmentation. *Sci Rep* 2022;12:2001. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05878-5>.
- [30] McGrath DM, Foltz WD, Al-Mayah A, Niu CJ, Brock KK. Quasi-static magnetic resonance elastography at 7 T to measure the effect of pathology before and after fixation on tissue biomechanical properties. *Magn Reson Med* 2012;68:152–65. <https://doi.org/10.1002/mrm.23223>.
- [31] McGrath DM, Lee J, Foltz WD, Samavati N, Jewett MAS, Van Der Kwast T, et al. Technical Note: Method to correlate whole-specimen histopathology of radical prostatectomy with diagnostic MR imaging. *Med Phys* 2016;43:1065–72. <https://doi.org/10.1118/1.4941016>.
- [32] McGrath DM, Lee J, Foltz WD, Samavati N, van der Kwast T, Jewett MAS, et al. MR

- elastography to measure the effects of cancer and pathology fixation on prostate biomechanics, and comparison with  $T_1$ ,  $T_2$  and ADC. *Phys Med Biol* 2017;62:1126–48. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa52f4>.
- [33] Sahebjavaher RS, Frew S, Bylinskii A, ter Beek L, Garteiser P, Honarvar M, et al. Prostate MR elastography with transperineal electromagnetic actuation and a fast fractionally encoded steady-state gradient echo sequence. *NMR Biomed* 2014;27:784–94. <https://doi.org/10.1002/nbm.3118>.
- [34] Marticorena Garcia SR, Zhu L, Gültekin E, Schmuck R, Burkhardt C, Bahra M, et al. Tomoelastography for Measurement of Tumor Volume Related to Tissue Stiffness in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *Invest Radiol* 2020;55:769–74. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000704>.
- [35] Zhu L, Guo J, Jin Z, Xue H, Dai M, Zhang W, et al. Distinguishing pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis with in vivo tomoelastography. *Eur Radiol* 2021;31:3366–74. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07420-5>.
- [36] Kolipaka A, Schroeder S, Mo X, Shah Z, Hart PA, Conwell DL. Magnetic resonance elastography of the pancreas: Measurement reproducibility and relationship with age. *Magn Reson Imaging* 2017;42:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.04.015>.
- [37] Hu J, Guo J, Pei Y, Hu P, Li M, Sack I, et al. Rectal Tumor Stiffness Quantified by In Vivo Tomoelastography and Collagen Content Estimated by Histopathology Predict Tumor Aggressiveness. *Front Oncol* 2021;11:1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.701336>.
- [38] Streitberger K-J, Lilaj L, Schrank F, Braun J, Hoffmann K-T, Reiss-Zimmermann M, et al. How tissue fluidity influences brain tumor progression. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117:128–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913511116>.
- [39] Streitberger K-J, Reiss-Zimmermann M, Freimann FB, Bayerl S, Guo J, Arlt F, et al. High-Resolution Mechanical Imaging of Glioblastoma by Multifrequency Magnetic

- Resonance Elastography. PLoS One 2014;9:e110588.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110588>.
- [40] Bunevicius A, Schregel K, Sinkus R, Golby A, Patz S. REVIEW: MR elastography of brain tumors. *NeuroImage Clin* 2020;25:102109.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102109>.
- [41] Jamin Y, Boulton JKR, Li J, Popov S, Garteiser P, Ulloa JL, et al. Exploring the Biomechanical Properties of Brain Malignancies and Their Pathologic Determinants In Vivo with Magnetic Resonance Elastography. *Cancer Res* 2015;75:1216–24.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1997>.
- [42] Braun J, Tzschätzsch H, Körting C, Ariza de Schellenberger A, Jenderka M, Drießle T, et al. A compact 0.5 T MR elastography device and its application for studying viscoelasticity changes in biological tissues during progressive formalin fixation. *Magn Reson Med* 2018;79:470–8. <https://doi.org/10.1002/mrm.26659>.
- [43] Shabihkhani M, Lucey GM, Wei B, Mareninov S, Lou JJ, Vinters H V., et al. The procurement, storage, and quality assurance of frozen blood and tissue biospecimens in pathology, biorepository, and biobank settings. *Clin Biochem* 2014;47:258–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.002>.
- [44] de Schellenberger AA, Tzschätzsch H, Polchlopek B, Bertalan G, Schrank F, Garczynska K, et al. Sensitivity of multifrequency magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging to cellular and stromal integrity of liver tissue. *J Biomech* 2019;88:201–8. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.03.037>.
- [45] Dittmann F, Tzschätzsch H, Hirsch S, Barnhill E, Braun J, Sack I, et al. Tomoelastography of the abdomen: Tissue mechanical properties of the liver, spleen, kidney, and pancreas from single MR elastography scans at different hydration states. *Magn Reson Med* 2017;78:976–83. <https://doi.org/10.1002/mrm.26484>.
- [46] Hirsch S, Guo J, Reiter R, Papazoglou S, Kroencke T, Braun J, et al. MR Elastography



- of the Liver and the Spleen Using a Piezoelectric Driver, Single-Shot Wave-Field Acquisition, and Multifrequency Dual Parameter Reconstruction. *Magn Reson Med* 2014;71:267–77. <https://doi.org/10.1002/mrm.24674>.
- [47] Yasar TK, Royston TJ, Magin RL. Wideband MR elastography for viscoelasticity model identification. *Magn Reson Med* 2013;70:479–89. <https://doi.org/10.1002/mrm.24495>.
- [48] Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, et al. Viscoelasticity-based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology* 2010;257:80–6. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092489>.
- [49] Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016;26:1431–40. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3949-z>.
- [50] Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, et al. Liver fibrosis: Non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006;19:173–9. <https://doi.org/10.1002/nbm.1030>.
- [51] Reiter R, Tzschätzsch H, Schwahofer F, Haas M, Bayerl C, Muche M, et al. Diagnostic performance of tomoelastography of the liver and spleen for staging hepatic fibrosis. *Eur Radiol* 2020;30:1719–29. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06471-7>.
- [52] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves : A Nonparametric Approach Author ( s ): Elizabeth R . DeLong , David M . DeLong and Daniel L . Clarke-Pearson Published by : International Biometric Society Stable. *Biometrics* 1988;44:837–45.
- [53] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1–85.

- [54] O'Brien ML, Buist NRM, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1978;92:1006–10. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80388-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80388-6).
- [55] Sveger T. Liver Disease in Alpha1-Antitrypsin Deficiency Detected by Screening of 200,000 Infants. *N Engl J Med* 1976;294:1316–21. <https://doi.org/10.1056/NEJM197606102942404>.
- [56] Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha 1 antitrypsin deficiency. *J Chronic Obstr Pulm Dis COPD* 2013;10:26–34. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.763782>.
- [57] Bernspang E, Carlson J, Piitulainen E. The liver in 30-year-old individuals with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1349–55. <https://doi.org/10.3109/00365520903296669>.
- [58] Strange C, Stoller JK, Sandhaus RA, Dickson R, Turino G. Results of a survey of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration* 2006;73:185–90. <https://doi.org/10.1159/000088061>.
- [59] Strnad P, Nuraldeen R, Guldiken N, Hartmann D, Mahajan V, Denk H, et al. Broad spectrum of hepatocyte inclusions in humans, animals, and experimental models. *Compr Physiol* 2013;3:1393–436. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120032>.
- [60] Silverman EK, Ph D, Sandhaus RA, Ph D. Alpha 1 -Antitrypsin Deficiency 2009:2749–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0900449>.
- [61] Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Am J Med* 2008;121:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.025>.
- [62] Burak K. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1155–8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(03\)00105-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(03)00105-9).
- [63] Zenouzi R, Welle CL, Venkatesh SK, Schramm C, Eaton JE. Magnetic Resonance

- Imaging in Primary Sclerosing Cholangitis—Current State and Future Directions. *Semin Liver Dis* 2019;39:369–80. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687853>.
- [64] Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, Chazouillères O, Arrivé L. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: Assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014;59:242–50. <https://doi.org/10.1002/hep.26620>.
- [65] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
- [66] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, et al. Liver Fibrosis: Noninvasive Assessment with MR Elastography versus Aspartate Aminotransferase–to-Platelet Ratio Index. *Radiology* 2007;245:458–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.2452061673>.
- [67] Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020:1–16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
- [68] Zampini MA, Guidetti M, Royston TJ, Klatt D. Measuring viscoelastic parameters in Magnetic Resonance Elastography: a comparison at high and low magnetic field intensity. *J Mech Behav Biomed Mater* 2021;120:104587. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104587>.
- [69] Guidetti M, Zampini MA, Jiang Y, Gambacorta C, Smejkal JP, Crutison J, et al. Axially- and torsionally-polarized radially converging shear wave MRE in an anisotropic phantom made via Embedded Direct Ink Writing. *J Mech Behav Biomed Mater* 2021;119:104483. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104483>.

- [70] Liu Y, Yasar TK, Royston TJ. Ultra wideband (0.5–16 kHz) MR elastography for robust shear viscoelasticity model identification. *Phys Med Biol* 2014;59:7717–34. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/24/7717>.
- [71] Guo J, Posnansky O, Hirsch S, Scheel M, Taupitz M, Braun J, et al. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: II. An experimental study of structure-mimicking phantoms by magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol Phys Med Biol* 2012;57:4041–53. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/12/4041>.
- [72] Posnansky O, Guo J, Hirsch S, Papazoglou S, Braun J, Sack I. Fractal network dimension and viscoelastic powerlaw behavior: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry. *Phys Med Biol* 2012;57:4023–40. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/12/4023>.
- [73] Zener CM. *Elasticity and Anelasticity of Metals*. Univ Chicago Press 1948:170.
- [74] Rudolph N, Osswald T. *Polymer Rheology: Fundamentals and Applications*. Carl Hanser Verlag GmbH Co KG; 2015.
- [75] Schiessel H, Metzler R, Blumen A, Nonnenmacher TF. Generalized viscoelastic models: their fractional equations with solutions. *J Phys A Math Gen* 1995;28:6567–84. <https://doi.org/10.1088/0305-4470/28/23/012>.
- [76] Mueller S. *Liver Elastography*. Cham: Springer International Publishing; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-40542-7>.
- [77] Guidetti M, Lorgna G, Hammersly M, Lewis P, Klatt D, Vena P, et al. Anisotropic composite material phantom to improve skeletal muscle characterization using magnetic resonance elastography. *J Mech Behav Biomed Mater* 2019;89:199–208. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.09.032>.
- [78] Guo J, Büning C, Schott E, Kröncke T, Braun J, Sack I, et al. In Vivo Abdominal Magnetic Resonance Elastography for the Assessment of Portal Hypertension Before and After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Implantation. *Invest Radiol*

- 2015;50:347–51. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000136>.
- [79] Hudert CA, Tzschätzsch H, Rudolph B, Loddenkemper C, Holzhütter H-G, Kalveram L, et al. How histopathologic changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease influence in vivo liver stiffness. *Acta Biomater* 2021;123:178–86. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.019>.
- [80] Sack I, Schaeffter T. *Quantification of Biophysical Parameters in Medical Imaging*. Cham: Springer International Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-65924-4>.
- [81] Ronot M, Lambert SA, Wagner M, Garteiser P, Doblus S, Albuquerque M, et al. Viscoelastic Parameters for Quantifying Liver Fibrosis: Three-Dimensional Multifrequency MR Elastography Study on Thin Liver Rat Slices. *PLoS One* 2014;9:e94679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094679>.
- [82] Deffieux T, Gennisson J-L, Bousquet L, Corouge M, Cosconea S, Amroun D, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol* 2015;62:317–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.020>.
- [83] Sinkus R, Lambert S, Abd-Elmoniem KZ, Morse C, Heller T, Guenther C, et al. Rheological determinants for simultaneous staging of hepatic fibrosis and inflammation in patients with chronic liver disease. *NMR Biomed* 2018;31:e3956. <https://doi.org/10.1002/nbm.3956>.
- [84] Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of Cirrhosis and Primary Liver Cancer in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:736–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603203141202>.
- [85] Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults. An analysis of 35 Swedish autopsied cases. *Acta Med Scand* 1987;221:461–7.
- [86] Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, Rouhani F, Schreck P, Nelson DR. Liver Test

- Results Do Not Identify Liver Disease in Adults With  $\alpha$ -1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1278–83. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.07.007>.
- [87] Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2136–41; quiz 2142. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01955.x>.
- [88] Mostafavi B, Diaz S, Tanash HA, Piitulainen E. Liver function in alpha-1-antitrypsin deficient individuals at 37 to 40 years of age. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006180>.
- [89] Kim RG, Nguyen P, Bettencourt R, Dulai PS, Haufe W, Hooker J, et al. Magnetic resonance elastography identifies fibrosis in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:287–99. <https://doi.org/10.1111/apt.13691>.
- [90] Gerber L, Kasper D, Fitting D, Knop V, Vermehren A, Sprinzl K, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2350–9. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.014>.
- [91] Ito K, Mitchell DG, Outwater EK, Blasbalg R. Primary sclerosing cholangitis: MR imaging features. *Am J Roentgenol* 1999;172:1527–33. <https://doi.org/10.2214/ajr.172.6.10350284>.
- [92] Bader TR, Beavers KL, Semelka RC. MR Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: Patterns of Cirrhosis in Relationship to Clinical Severity of Disease. *Radiology* 2003;226:675–85. <https://doi.org/10.1148/radiol.2263011623>.
- [93] Rezvani Habibabadi R, Khoshpouri P, Ghadimi M, Shaghghi M, Ameli S, Hazhirkarzar B, et al. Comparison between ROI-based and volumetric measurements in quantifying heterogeneity of liver stiffness using MR elastography. *Eur Radiol*

2020;30:1609–15. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06478-0>.

- [94] Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Sadoughi N, Janssen H, Feld JJ, Fischer S, et al. The development and validation of magnetic resonance elastography for fibrosis staging in primary sclerosing cholangitis. *Eur Radiol* 2019;29:1039–47. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5619-4>.
- [95] Bookwalter CA, Venkatesh SK, Eaton JE, Smyrk TD, Ehman RL. MR elastography in primary sclerosing cholangitis: correlating liver stiffness with bile duct strictures and parenchymal changes. *Abdom Radiol* 2018;43:3260–70. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1590-4>.
- [96] Palnitkar H, Reiter RO, Majumdar S, Lewis P, Hammersley M, Shah RN, et al. An investigation into the relationship between inhomogeneity and wave shapes in phantoms and ex vivo skeletal muscle using Magnetic Resonance Elastography and finite element analysis. *J Mech Behav Biomed Mater* 2019;98:108–20. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.06.007>.
- [97] Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys Med Biol* 2007;52:7281–94. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/24/006>.
- [98] Everwien H, Ariza de Schellenberger A, Haep N, Tzschätzsch H, Pratschke J, Sauer IM, et al. Magnetic resonance elastography quantification of the solid-to-fluid transition of liver tissue due to decellularization. *J Mech Behav Biomed Mater* 2020;104:103640. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103640>.
- [99] Zhao Z-L, Wei Y, Wang T-L, Peng L-L, Li Y, Yu M-A. Author Correction: Imaging and Pathological Features of Idiopathic Portal Hypertension and Differential Diagnosis from Liver Cirrhosis. *Sci Rep* 2020;10:7586. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63868-x>.

[100] Kim JW, Lee Y-S, Park YS, Kim B-H, Lee SY, Yeon JE, et al. Multiparametric MR Index for the Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2020;10:2671. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59601-3>.



## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Bernd Hamm bedanken, der mir eine außergewöhnliche Ausbildung und somit auch diese Habilitationsschrift ermöglichte.

Insbesondere bedanke ich mich bei meinen klinischen und wissenschaftlichen Mentoren Prof. Dr. Patrick Asbach, Prof. Dr. Ingolf Sack und PD Dr. Jürgen Braun für ihre stetige Förderung schon seit meiner Zeit als Medizinstudent. Diese Vorbilder haben mich für die MR Elastographie begeistert und meinen Weg in der akademischen Radiologie am stärksten geprägt. Ich hoffe, dass noch viele gemeinsame Wanderungen in der Uckermark und der sächsischen Schweiz folgen werden – dort kommt man auf die besten Ideen!

Besonders danken möchte ich auch Prof. Dr. Dieter Klatt für meinen Postdoc-Aufenthalt in Chicago. Neben einem wissenschaftlichen Feinschliff durfte ich dort auch hervorragende Erinnerungen mitnehmen – frühmorgens Fußball gucken aufgrund der Zeitverschiebung, Snowshoe-Running bei -20°C und DFG-Stammtische. An dieser Stelle möchte ich auch der DFG für die Unterstützung mehrerer Vorhaben danken.

Ich bedanke mich für die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kolleg:innen aus der Allgemein Chirurgie und Gastroenterologie: Dr. Florian Loch, Prof. Dr. Carsten Kamphues, Prof. Dr. Katharina Beyer, Dr. Juliane Buchkremer, PD Dr. Anja Kühl und Prof. Dr. Britta Siegmund.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten Team des Digital Clinician Scientist Programms: Prof. Dr. Igor Sauer, Dr. Nathalie Huber, Dr. Iwan Meij, Dr. Katharina Walentin, Dr. Beatrice Sobek und Nele Mohr.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei meinen Kolleg:innen aus Berlin und Chicago bedanken: Dr. Heiko Tzschätzsch, Dr. Mehrgan Sharyari, PD Dr. Stephan Rodrigo Marticorena Garcia, Dr. Christian Bayerl, Marco A. Zampini, Dr. Martina Guidetti und Dr. Shreyan Majumdar.

## 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