

Aus dem
Charité Centrum 6 für Diagnostische und interventionelle Radiologie
und Nuklearmedizin
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Neue Entwicklungen der Magnetresonanztomografie in der hepatobiliären Diagnostik: Bewegungskorrektur und Elastografie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Patrick Rainer Asbach

geboren am 06. September 1974 in Regensburg

Eingereicht am 17. April 2009

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

- | | |
|--------------|---|
| 1. Gutachter | Frau Prof. Dr. rer. nat. Laura Schreiber |
| 2. Gutachter | Herr Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Heinz-Peter Schlemmer |

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Fragestellungen	3
2.	Navigatorbasierte Bewegungskorrektur	7
2.1.	Methodik: technische Grundlagen	7
2.2.	Leberparenchyndiagnostik und fokale Leberläsionen [Originalarbeit 1]	10 12
2.3.	Diffusionsgewichtete Leberbildgebung [Originalarbeit 2]	20 21
2.4.	Magnetresonanz-Cholangiografie [Originalarbeit 3]	29 31
2.5.	Parallele Bildgebung [Originalarbeit 4]	39 40
3.	Magnetresonanz-Elastografie	47
3.1.	Methodik: technische Grundlagen [Originalarbeit 5]	47 50
3.2.	Multifrequente Magnetresonanz-Elastografie [Originalarbeit 6]	59 61
3.3.	Diagnostik der Leberfibrose [Originalarbeit 7]	69 71
4.	Diskussion	78
5.	Zusammenfassung	89
6.	Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	92
7.	Literatur	93
	Danksagung	97
	Erklärung	99

1. Einleitung und Fragestellungen

Seit der klinischen Einführung der Magnetresonanztomografie (MRT) in den frühen 80er Jahren haben erhebliche technische Weiterentwicklungen das Indikationsspektrum und den klinischen Stellenwert der MRT kontinuierlich erweitert. Auf dem Gebiet der hepatobiliären Diagnostik wird die MRT sowohl zur Klärung von Fragestellungen hinsichtlich fokaler und diffuser Lebererkrankungen als auch zur Diagnostik der Gallenwege und der Lebergefäße eingesetzt [8].

Die Abdomendiagnostik mittels MRT stellt eine besondere technische Herausforderung dar, da durch die physiologische Bewegung der Organe, insbesondere durch Atmung und Peristaltik, Bildunschärfen und Artefakte den diagnostischen Wert der MRT limitieren [9-11]. Die Einführung leistungsfähiger Gradientensysteme in Kombination mit Oberflächenspulen ermöglichte auf dem Gebiet der hepatobiliären MRT den Einsatz schneller Pulssequenzen in Atemanhaltetechnik, wodurch eine deutliche Verbesserung der Bildqualität erreicht wurde [8].

Die Atemanhaltetechnik ist nach wie vor die Basis jeder Oberbauchuntersuchung mittels MRT, da innerhalb eines Atemstopps das gesamte obere Abdomen abgebildet werden kann. Die Akquisitionszeit ist primär auf das Zeitfenster beschränkt, in dem es dem Patienten möglich ist den Atem anzuhalten. Dieses Zeitfenster begrenzt die räumliche Auflösung und die maßgeblich durch das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) bestimmte Bildqualität, da in der MRT eine Verbesserung der räumlichen Auflösung mit längeren Akquisitionszeiten erkaufte werden muss. Daher wurden Techniken entwickelt, die eine Bildaufnahme unabhängig von der Länge eines Atemstopps ermöglichen. Die Gesamtakquisition kann zum einen auf mehrere Atemstopps aufgeteilt werden, zum anderen während freier Atmung erfolgen [12]. Insbesondere bei Aufnahme in freier Atmung muss der Atemzyklus registriert werden, damit die Datenakquisition in der ruhigen Phase des Atemzyklus erfolgen kann. Die Erfassung des Atemzyklus kann durch zusätzliche Hardware-Komponenten wie Atemgurt oder Laser-Interface, welche die Bewegung der ventralen Bauchwand messen, erreicht werden. Jedoch ist die Anwendung dieser Methoden im klinischen Alltag aufgrund zusätzlich notwendiger Bedienschritte limitiert [13]. Zudem ist die Bewegung der ventralen Bauchwand nur bedingt mit der Bewegung des Zwerchfells und der Oberbauchorgane identisch. Eine direkte Abbildung der Bewegung des Zwerchfells bzw. der Leber mittels der sog. Navigatortechnik ist daher eine präzisere Möglichkeit den Atemzyklus zu erfassen.

Ursprünglich wurde die Navigatortechnik für die MR-Bildgebung des Herzens entwickelt, da die Atembewegung auch die Position des Herzens verändert [9, 14]. Der Navigator ist eine Folge zusätzlicher Spin- oder Gradientenechos, welche die Position des Zwerchfells zeitaufgelöst abbilden. Auf diese Weise kann die Datenakquisition der anatomischen Sequenz mit dem Atemzyklus synchronisiert werden. Eine direkte Übertragung dieser Technik auf die Leber-MRT war jedoch zunächst nicht möglich, da bei der ursprünglichen Navigatortechnik eine Signalauslöschung in der Leber am Ort der Position des Navigators entsteht. Durch Weiterentwicklung konnte der Navigator insofern optimiert werden, dass keine Signalauslöschung durch den Navigator entsteht [15]. Somit ist der Einsatz dieser Technik zur Bewegungskorrektur im Abdomen möglich.

Um jedoch den klinischen Stellenwert dieser Technik im Vergleich zu den etablierten atemangehaltenen Pulssequenzen zu untersuchen, führten wir Studien an Patienten mit Erkrankungen des hepatobiliären Systems in Bezug auf folgende Fragestellungen durch:

- Detailerkennbarkeit wichtiger anatomischer Strukturen der Leber und der Gallenwege
- Kontrasteffekte zwischen Leberparenchym und fokalen Leberläsionen
- Vorhandensein von Artefakten und Güte der erreichbaren Bildqualität
- Verkürzung der Messzeit durch Anwendung der parallelen Bildgebung.

Schließlich wurde eine T1-gewichtete Sequenz entwickelt, die mit Atemtriggerung akquiriert werden kann, was im Gegensatz zu T2-gewichteten Sequenzen erheblich aufwendiger ist. Die Repetitionszeiten atemgetriggelter Sequenzen sind bedingt durch die Länge des Atemzyklus deutlich länger, sodass Methoden angewendet werden müssen, die eine T1-Wichtung trotz langer Repetitionszeit ermöglichen. Diese Sequenz wurde ebenfalls hinsichtlich Detailerkennbarkeit wichtiger anatomischer Strukturen, Leber-Läsions-Kontrast und Bildqualität untersucht.

Die durch Atemtriggerung erreichbare höhere räumliche Auflösung und potentiell verbesserte Bildqualität sind insbesondere bei der Diagnostik fokaler Leberläsionen und bei Erkrankungen der Gallenwege von Bedeutung. Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts und der Möglichkeit, zu mehreren Zeitpunkten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation Leberläsionen dynamisch abzubilden, ist die MRT die Methode der Wahl bei der Diagnostik fokaler Leberläsionen; hohe Sensitivitäten und Spezifitäten sind in der Literatur belegt [8, 16, 17].

Bei diffusen Leberparenchymerkrankungen wie Steatose und Hämochromatose ist die MRT ebenfalls sehr aussagekräftig, da sowohl Eisen als auch Fett zu Kontrasteffekten führen, die im MRT-Bild klar erkennbar sind [18]. Für eine sehr häufige und klinisch relevante diffuse Leberparenchymerkrankung, die Fibrose, ist die MRT jedoch kaum geeignet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass makroskopische morphologische Veränderungen aufgrund einer Fibrose, die sich im Rahmen der Fibroseprogression bis zu einer Zirrhose entwickeln kann, erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien erkennbar sind [19, 20]. Dies trifft insbesondere auf Regeneratknotenbildung, Areale konfluierender Fibrose und Atrophie peripherer bzw. Hypertrophie zentraler Leberabschnitte zu. Eine Erkennung früher Fibrosegrade, die klinisch relevant sind, ist mittels der etablierten MRT-Techniken jedoch nicht möglich, sodass die Leberbiopsie nach wie vor den Goldstandard für die Fibrosegraduierung darstellt. Spezielle Untersuchungstechniken wie Spektroskopie, Diffusions- und Perfusionsbildgebung sowie Signalveränderungen des Leberparenchyms nach Applikation von Kontrastmitteln sind derzeit in der klinischen Erprobung, insbesondere konkrete Ergebnisse zur Erkennung früher Stadien der Fibrose liegen derzeit nicht vor [21, 22].

Ein völlig neuer Ansatz in der MRT, der in den letzten Jahren in der Leberdiagnostik eingesetzt werden konnte, wurde 1995 von Richard L. Ehman von der Mayo Clinic Rochester vorgestellt. Grundprinzip der von ihm entwickelten MR-Elastografie (MRE) ist die magnetische Kodierung von Scherwellen, die mittels externer Aktoren erzeugt und in den Körper eingekoppelt werden [23]. Die Ausbreitung von Scherwellen im Gewebe gibt Aufschluss über dessen elastische Eigenschaften. Somit könnten Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Elastizität eines Organs einhergehen, möglicherweise mittels MRE diagnostiziert werden.

Somit wurde die Hypothese aufgestellt, dass Veränderungen der Gewebearchitektur aufgrund einer Fibrose durch die Änderung der elastischen Eigenschaften der Leber mittels MR-Elastografie erkannt werden können. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden Experimente und klinische Untersuchungen mit folgenden Fragestellungen und Zielen durchgeführt:

- Etablierung der Messtechnik an einem 1.5 Tesla MR-Tomographen am Charité Campus Mitte
- Untersuchungen zur Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden

- Entwicklung einer multifrequenten Messtechnik, die durch simultane Bestimmung von Elastizität und Viskosität eine höhere Genauigkeit zur Erkennung einer Fibrose ermöglichen könnte
- Unterscheidung von gesunden Probanden und Patienten mit höhergradiger Fibrose / Zirrhose anhand der ermittelten viskoelastischen Kenngrößen
- Identifizierung geeigneter rheologischer Modelle zur Bestimmung der Viskoelastizität der Leber.

2. Navigatorbasierte Bewegungskorrektur

2.1. Methodik: technische Grundlagen

Die durch Atmung bedingte Bewegung der Oberbauchorgane führt zu einer unscharfen Abbildung der Anatomie, dem kann durch Atemstopp entgegengewirkt werden. Alternativ kann die Atembewegung aufgenommen werden und mit der Datenakquisition der MRT Sequenz synchronisiert werden. Dies kann prospektiv und retrospektiv erfolgen. Bei retrospektiver Synchronisation werden kontinuierlich Bilddaten akquiriert und dann retrospektiv nur Daten einer bestimmten Atemphase zur Bildrekonstruktion verwendet, die übrigen Daten werden verworfen. Bei prospektiver Synchronisation kann mittels Schichtnachführung die Änderung der Position der Oberbauchorgane korrigiert werden [12]. Alternativ kann die Datenakquisition in eine ruhige Atemphase, meist während Ausatmung, gelegt werden. Die Atembewegung kann unter Anwendung zusätzlicher Hardware-Komponenten indirekt über Bewegung der Bauchwand (Atemgurt) oder andere indirekte Kriterien der Atmung (Atemmaske) registriert werden. Eine präzisere und potentiell robustere Methode ist die Atembewegung direkt durch Abbildung der Grenzfläche zwischen rechter Lunge und Leberkuppel mittels eines Navigators zu detektieren [24]. Ein Navigator ist eine Folge zusätzlicher Spin- oder Gradientenechos innerhalb einer MRT-Sequenz, mit dem Ziel die Position des Zwerchfells zeitaufgelöst während des Atemzyklus zu registrieren. Diese Technik wurde ursprünglich für die MR-Herzdiagnostik zur Abbildung der Koronararterien entwickelt [25], da neben der Kontraktion des Herzens (registriert durch das EKG) auch eine Bewegung durch Atmung zu Bildunschärfe beiträgt. Eine direkte Übertragung auf die abdominelle MRT war zunächst jedoch nur eingeschränkt möglich, da Magnetisierungs-Sättigungs-Effekte des Navigators zu einer Signalauslöschung in der Leber führten, und somit das Organ nicht in seiner Gesamtheit abgebildet werden konnte. Um den uneingeschränkten Einsatz der Navigator-Technik im Abdomen zu ermöglichen, erfolgte eine Modifikation des Navigators. Um die Magnetisierungs-Sättigungs-Effekte am Ort des Navigators, der im Gegensatz zur Herzdiagnostik bei der Abdomendiagnostik direkt im Volume-of-Interest liegt, zu minimieren, wird bei der als „prospective acquisition correction technique (PACE)“ (Siemens Medical Solutions, Erlangen) bezeichneten Methode ein Gradienten-Echo mit sehr niedrigem Flip-Winkel (5°) und niedriger Phasenauflösung (12 k-Raum Zeilen) angewendet. Durch die Übertragung der Navigatortechnik auf das Abdomen mittels PACE ist eine

präzisere Abbildung der Atembewegung der Oberbauchorgane gegeben, da eine direkte Erfassung der Bewegung der Leber in craniocaudaler Richtung stattfindet. Bei Anwendung beispielsweise des Atemgurts wird die Organbewegung indirekt durch anteroposteriore Bewegung der ventralen Bauchwand abgebildet. Es ist jedoch bekannt, dass die craniocaudale Bewegung im oberen Abdomen deutlich größer ist als die anteroposteriore Bewegung [26].

Prinzipiell bestehen zwei Optionen die Atembewegung zu korrigieren. Beim Gating wird die Zwerchfellbewegung kontinuierlich aufgenommen, sobald die Position des Zwerchfells von einem voreingestellten Akzeptanzfenster abweicht, wird die Datenakquisition der anatomischen Daten unterbrochen bzw. die Daten verworfen und erst dann wieder fortgesetzt, wenn sich die Zwerchfellposition wieder im Akzeptanzfenster befindet. Bei der Triggerung wird, sobald die Zwerchfellposition in das Akzeptanzfenster fällt, die anatomische Datenakquisition begonnen, während der Datenakquisition wird der Navigator jedoch nicht akquiriert (Abbildung 1) [13].

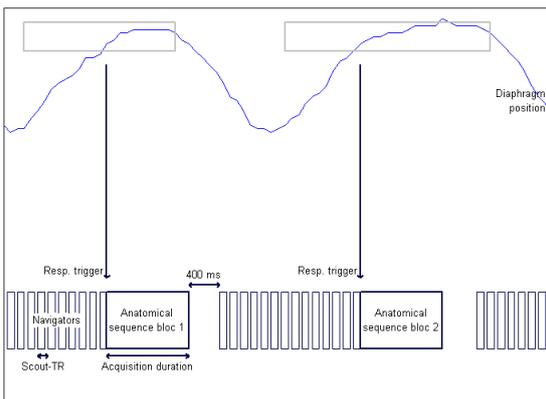


Abb. 1 Zusammenhang zwischen der Atemkurve (dargestellt durch Zwerchfellbewegung, blaue Linie oben), dem Akzeptanzfenster der Zwerchfellposition (graue Rechtecke oben) und der Akquisition des Navigators bzw. der Bilddaten (anatomical sequence bloc) mittels PACE (aus C. Klessen, P. Asbach, et al., J Magn Reson Imaging 2005; 21:576-582)

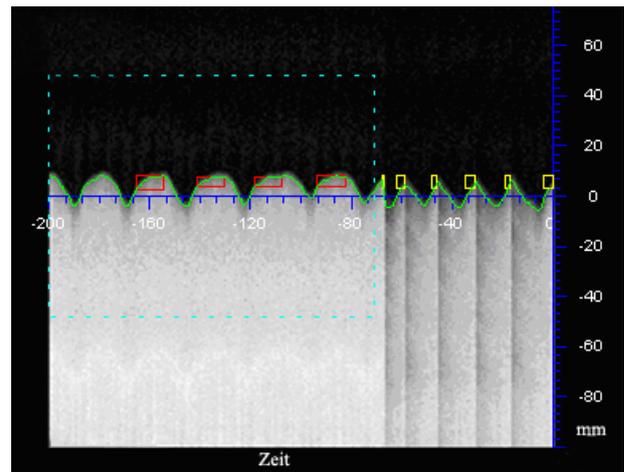


Abb. 2 Die roten Akzeptanzfenster links im Bild zeigen die Lernphase des Trigger-Algorithmus, die gelben Akzeptanzfenster rechts die Bilddatenakquisition. Die x-Achse gibt den zeitlichen Verlauf an, die y-Achse die Zwerchfellbewegung (Ausatmung positiv, Einatmung negativ)

Bei der Atemtriggerung mittels PACE wird der Navigator anhand einer Planungsmessung auf der rechten Zwerchfellkuppel positioniert. Die Planungsmessung dient gleichzeitig der Positionierung des Schichtblocks der anatomischen Sequenz. Wird die Messung gestartet, werden zunächst im Rahmen einer Lernphase 5 Atemexkursionen aufgenommen

(Abbildung 2) und daran der Trigger-Algorithmus auf den Patienten adaptiert, indem die Position des Akzeptanzfensters individuell festgelegt wird. Daraufhin erfolgt die anatomische Datenakquisition in Abhängigkeit der Atemphase, wie in Abbildung 1 dargestellt. Somit ist keine Interaktion des Anwenders erforderlich, wodurch die Anwendung erheblich vereinfacht wird.

Eine exakte Beurteilung des Leberparenchyms sowie fokaler Läsionen setzt eine hohe Bildqualität voraus, diese wird im Wesentlichen durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis sowie durch Schärfe und Kontrast bestimmt. Ein hoher Leber-Läsions-Kontrast sowie eine gute anatomische Detailerkennbarkeit bei gleichzeitig möglichst geringen Artefakten sind entscheidende Kriterien. Eine hohe räumliche Auflösung ist insbesondere für die Diagnostik kleiner Leberläsionen und Pathologien der Gallenwege vorteilhaft. Die Magnetresonanztomografie fordert einen ständigen Kompromiss zwischen Bildqualität und Messzeit. Allgemein gilt, je mehr Zeit in eine Sequenz investiert wird, umso mehr kann die Bildqualität gesteigert werden (gleiche Hard- und Software vorausgesetzt). In der Abdomendiagnostik besteht jedoch die inhärente Limitation der Akquisitionszeit, vorgegeben durch die Zeit, die der Patient in der Lage ist, den Atem anzuhalten. Daher ist in der T2-gewichteten Abdomendiagnostik die Einzelschusstechnik (Single-Shot Sequenzen, RARE Technik, rapid acquisition with relaxation enhancement) während Atemstopp eine sehr schnelle und praktikable Möglichkeit Aufnahmen mit guter Bildqualität zu erzeugen [27, 28]. Nachteile der Einzelschusstechnik im Vergleich zu konventionellen Spin-Echo und Fast (Turbo) Spin-Echo Sequenzen sind eine geringerer räumliche Auflösung sowie ein erhöhtes Bildrauschen, bedingt durch einen sehr langen Echozug. Da der Echozug für eine komplette Schicht nach einer einzigen Anregung ausgelesen wird, ist bei den späten Echos kaum noch Magnetisierung vorhanden, was sich in einer Bildunschärfe auswirkt [8, 29]. In der T1-gewichteten Abdomendiagnostik kommen schnelle Gradientenecho-Sequenzen zum Einsatz, diese sind jedoch aufgrund des starken Einflusses des T2*-Effektes besonders artefaktanfällig (Bewegung, Luft, Metall). Prinzipiell kann auch eine in Atemstillstand (üblicherweise Inspiration) aufgenommene Sequenz über die Länge einer Atempause hinaus verlängert werden, indem die Akquisition beispielsweise auf 2 oder 3 Atemstopps partitioniert wird. Bei dieser als Multi-breath-hold Akquisition bezeichneten Aufnahmetechnik besteht jedoch insbesondere der Nachteil der anatomischen Misregistration zwischen den einzelnen Partitionen. Falls bei den jeweiligen Partitionen eine unterschiedliche Tiefe der Inspiration

vorlag, resultiert eine inkomplette anatomische Erfassung (Abbildung 3) [12]. Eine elegante Möglichkeit, die unterschiedliche Atemlage der jeweiligen Partition auszugleichen, bietet die PACE Technik, da die exakte Zwerchfellposition bestimmt werden kann und dann eine Schichtnachführung erfolgt [12]. Um die Akquisitionszeit der MRT Sequenz gänzlich von der Länge eines Atemstopps unabhängig zu machen, kann die PACE Technik zur Atemtriggerung verwendet werden.

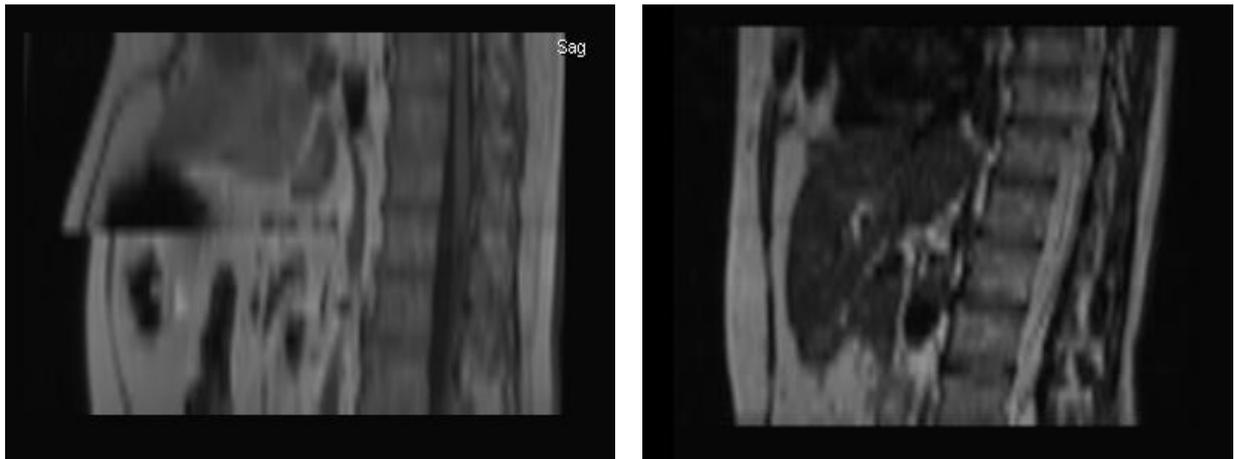


Abb. 3 Sagittale Rekonstruktionen einer atemangehaltenen T2-gewichteten Multi-breath-hold Sequenz (Single-Shot Turbo Spin-Echo) mit 2 Partitionen (links) sowie einer atemgetriggerten T2-gewichteten Turbo Spin-Echo Sequenz (rechts). Eine Stufe in der ventralen Bauchwand ist durch unterschiedliche Tiefe der Inspiration bei der jeweiligen Partition bedingt (links), wodurch es zu einer inkompletten Abbildung der Oberbauchorgane kommt. Die mittels Atemtriggerung aufgenommene Sequenz (rechts) weist keine vergleichbaren Stufen auf, die Oberbauchorgane sind vollständig erfasst

2.2. Leberparenchymdiagnostik und fokale Leberläsionen

Mittels Atemtriggerung akquirierte Pulssequenzen können mit einer hohen räumlichen Auflösung, dünnen Schichten und mit mehreren Mittelungen ausgestattet werden, was für die Detektion fokaler Leberläsionen potentiell vorteilhaft ist. Zudem kann eine Fettsättigung, die zusätzliche Messzeit benötigt, angewendet werden. Die Atemtriggerung mittels PACE-Technik wurde bei T1-, T2- und diffusionsgewichteten Sequenzen angewendet und es wurde untersucht, ob im Vergleich zu den etablierten Sequenzen in Atemanhalte-technik eine verbesserte Bildqualität und diagnostische Aussagekraft erreicht werden kann [Originalarbeit 1, 2] [15]. Auf dem Gebiet der T1-gewichteten Leberbildgebung sind insbesondere Aufnahmen in der hepatobiliären Phase nach Applikation eines Hepatozyten-spezifischen T1-verkürzenden Gadolinium-basierten Kontrastmittels von Interesse, da durch

die hohe Signalintensität des Leberparenchyms fokale Leberläsionen besonders gut demarkiert werden, die keine Leberzellen enthalten und sich daher hypointens abbilden [17]. Klinisch relevant sind hier insbesondere Lebermetastasen (Abbildung 4).

Es ist jedoch aufwendig, atemgetriggerte T1-gewichtete Aufnahmen zu erzeugen, da die Repetitionszeit (TR) bei Atemtriggerung der Länge des Atemzyklus entspricht, und bei (Turbo) Spin-Echo Sequenzen zu Protonendichte-Wichtung führen würde. Initiiert durch unsere Arbeitsgruppe wurde daher in Kooperation mit dem Gerätehersteller eine inversionspräparierte Sequenz vom Typ Turbo-FLASH (fast low angle shot) entwickelt [Originalarbeit 1], die bei einer für die Leber günstigen Inversionszeit von 550 Millisekunden eine Repetitionszeit von 1,5 Sekunden erreicht und hierdurch eine T1-Wichtung bei langem TR ermöglicht. Wir untersuchten ein Kollektiv von 20 Patienten mit insgesamt 41 Lebertumoren unterschiedlicher Ätiologien mittels dieser hochauflösten inversionspräparierten 3D-Turbo-FLASH-Sequenz mit Atemtriggerung und einer in der klinische Routine häufig verwendeten in Atemanhaltetechnik aufgenommenen 3D-Gradientenecho-Sequenz (volume interpolated breath hold enhanced, VIBE). Die atemgetriggerte Sequenz ergab signifikant höhere Leber-Läsions-Kontrastwerte und qualitative Bewertungen für die Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen und Lebergefäße, Artefakte hingegen traten nicht vermehrt auf, wodurch die hohe diagnostische Aussagekraft der mittels Atemtriggerung akquirierten T1-gewichteten Sequenz belegt werden konnte [Originalarbeit 1] (Abbildung 4).

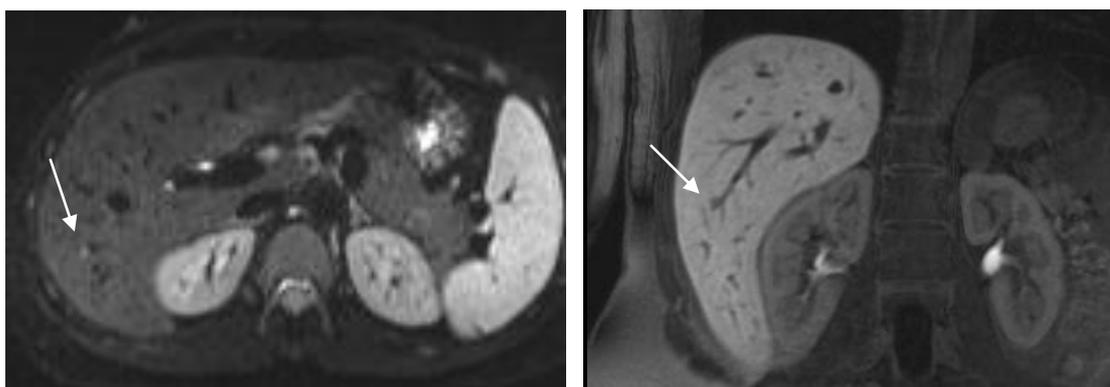


Abb. 4 39-jährige Frau mit lokal weit fortgeschrittenem Mamma-Karzinom (T4, N3). 3 mm große Metastase angrenzend an eine Lebervene im rechten Leberlappen (Pfeile). Die Detektion gelang mittels einer atemgetriggerten EPI-DWI Sequenz (links, $b=50 \text{ s/mm}^2$), auf der atemgetriggerten T1-gewichteten 3D-Gradientenecho-Sequenz (rechts), die in der hepatobiliären Phase nach Applikation eines Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittels (Gd-EOB-DTPA) aufgenommen wurde, konnte die Metastase bestätigt werden. Auf den konventionellen in Atemanhaltetechnik akquirierten T1- und T2-gewichteten Sequenzen (nicht dargestellt) war die Metastase auch retrospektiv nicht abgrenzbar

Originalarbeit 1

P. Asbach, C. Warmuth, A. Stemmer, M. Rief, A. Huppertz, B. Hamm, M. Taupitz, C. Klessen.

High spatial resolution T1-weighted MR imaging of liver and biliary tract during uptake phase of a hepatocyte-specific contrast medium.

***Investigative Radiology* 2008, 43:809-815**

DOI: 10.1097/RLI.0b013e318186242b

2.3. Diffusionsgewichtete Leberbildgebung

T2-gewichtete Sequenzen bilden die Basis für die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen, insbesondere für die Erkennung kleiner fokaler Läsionen ist ein starker T2-Kontrast vorteilhaft [8]. Gleichzeitig reduzieren hohe Signale, ausgehend von Lebergefäßen und Gallenwegen, die Erkennbarkeit von Läsionen. In diesem Zusammenhang sind echo-planar-imaging (EPI) basierte diffusionsgewichtete (DWI) Sequenzen für die Leberbildgebung von Interesse, da sie einen starken T2-Kontrast erzeugen und gleichzeitig flussbedingte Signale in den Gefäßen durch Diffusionsgradienten unterdrücken [30]. Wird eine EPI-DWI Sequenz mit PACE kombiniert, werden alle b-Werte in identischer anatomischer Position akquiriert, was zu kongruenten b-Wert Bildern führt. Gleichzeitig können mehrere Mittellungen aufgenommen werden, was bei EPI-Sequenzen, die ein vergleichsweise niedriges Signal-zu-Rausch-Verhältnis haben, vorteilhaft ist. In einer Studie an 40 Patienten verglichen wir eine EPI-DWI Sequenz mit 3 b-Werten (50, 300 und 600 s/mm^2) und eine T2-gewichtete Turbo Spin-Echo Sequenz (beide mit PACE akquiriert). Wir konnten für die EPI-DWI Sequenz einen signifikant höheren Leber-Milz Kontrast und für den niedrigen b-Wert ($b=50\text{s/mm}^2$) einen signifikant höheren Leber-Läsions-Kontrast nachweisen, die qualitative Auswertung ergab kein vermehrtes Auftreten von Artefakten im Vergleich zur Turbo Spin-Echo Sequenz sowie eine allgemein gleich gute Bildqualität [**Originalarbeit 2**]. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Leber mittels EPI-DWI Sequenzen mit PACE mit robuster Bildqualität untersucht werden kann und für die Erkennung von Leberläsionen vorteilhafte Kontrasteigenschaften erzeugt werden können (Abbildung 4).

Originalarbeit 2

P. Asbach, P.A. Hein, A. Stemmer, M. Wagner, A. Huppertz, B. Hamm, M. Taupitz, C. Klessen.

Free-breathing echo-planar imaging based diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the liver with prospective acquisition correction.

Journal of Computer Assisted Tomography 2008, 32:372-378

DOI: 10.1097/RCT.0b013e3180dc930c

2.4. Magnetresonanz-Cholangiografie

Die Abbildung der Gallenwege und des Pankreasgangs (Magnetresonanz-Cholangiopankreatografie, MRCP) mittels stark T2-gewichteter Sequenzen ist eine elegante nicht-invasive Methode, da keine Kontrastmittel-Einbringung in die Gangsysteme notwendig ist [8]. Die lange T2-Relaxationszeit der Galle bzw. des Pankreassekrets, die im Bereich von mehreren Sekunden liegt, führt zu einem intrinsischen Kontrast. Gleichzeitig führt die vergleichsweise kurze T2-Relaxationszeit des Parenchyms der Oberbauchorgane dazu, dass praktisch kein Hintergrundsignal die Gangstrukturen überlagert. Daher hat sich die MRCP als nicht-invasive diagnostische Alternative zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatografie (ERCP) etabliert, bei der die post-ERCP Pankreatitis eine seltene, jedoch gefürchtete Komplikation darstellt [31]. Für die Abbildung der Gallenwege mittels MRT ist ebenfalls eine möglichst hohe räumliche Auflösung vorteilhaft, da pathologische Veränderungen der Gallenwege sehr diskret sein können (kleine Steine, intraduktale Tumoren, Kaliberunregelmäßigkeiten in frühen Stadien der primär sklerosierenden Cholangitis). Zudem ist aufgrund der komplexen Anatomie und zahlreichen Normvarianten der Gallenwege eine 3-dimensionale Akquisition vorteilhaft, da multiplanare Rekonstruktionen angefertigt werden können [32]. Somit profitiert die MRCP in besonderer Weise von der Kombination mit Atemtriggerung zur Ausweitung der Messzeit. In einer Studie an 50 Patienten verglichen wir eine 3-dimensionale atemgetriggerte MRCP Sequenz mit den in der klinischen Routine etablierten in Atemanhaltetechnik aufgenommenen 2-dimensionalen MRCP Mehrschicht-Sequenzen sowie der Projektionstechnik, bei der eine einzige Schicht mit einer Dicke im Zentimeterbereich (typischerweise zwischen 4 und 8 cm) akquiriert wird. Im Vergleich zu den konventionellen Sequenzen konnten wir signifikant höhere Kontrastparameter der Gallenwege sowie eine bessere Erkennbarkeit der verschiedenen Abschnitte des Gallengangssystems bei Anwendung der mittels PACE akquirierten MRCP Sequenz nachweisen, gleichzeitig ein signifikant geringeres Auftreten von Artefakten [**Originalarbeit 3**] (Abbildung 5). Die mittlere Messzeit der atemgetriggerten Sequenz betrug jedoch 5 Minuten und 33 Sekunden im Vergleich zu 21 bzw. 3 Sekunden für die in Atemanhaltetechnik aufgenommenen konventionellen Sequenzen.

Die kontrastverstärkte MRCP unter Verwendung eines hepatobiliären Kontrastmittels ist eine Option, die Gallenwege mit T1-gewichteten Sequenzen zu untersuchen. Durch die biliäre Ausscheidung des Kontrastmittels ist eine gewisse funktionelle Aussage hinsichtlich

der Gallenexkretion möglich [33]. Da für die T2-gewichtete MRCP keine Kontrastmittelapplikation erforderlich ist, bleibt die T1-gewichtete MRCP speziellen Fragestellungen vorbehalten. Ein entscheidender Vorteil gegenüber T2-gewichteten Sequenzen ist insbesondere die Möglichkeit, Gallenwegsleckagen durch Kontrastmittelaustritt direkt nachweisen zu können. In einer Studie an 20 Patienten wurde die Qualität der atemgetriggerten T1-gewichteten MRCP mit einer in der klinischen Routine verwendeten T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenz in Atemanhaltetechnik verglichen. Sowohl der Konturschärfe-Index als Maß für die bewegungsfreie Abbildung der Gallenwege als auch die qualitative Erkennbarkeit der untersuchten Segmente der Gallenwege ergaben signifikant höhere Werte für die mittels Atemtriggerung akquirierte MRCP Sequenz im Vergleich zu der in Atemanhaltetechnik akquirierten MRCP Sequenz [**Originalarbeit 1**].

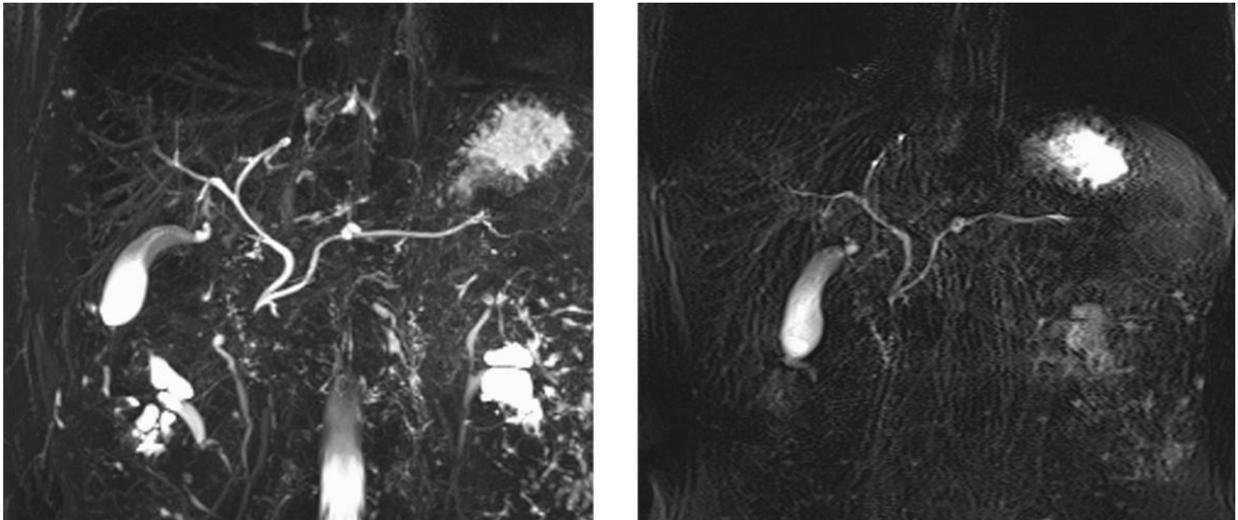


Abb. 5 48-jähriger Patient mit normalen Befunden der Gallenwege, auffällig ist jedoch ein erweiterter Pankreasgang-Seitenast im Korpus des Pankreas. Die hochaufgelöste atemgetriggerte MRCP (links) erlaubt eine exzellente Visualisierung der Gallenwege und des Pankreasgangsystems. Die in Atemanhaltetechnik akquirierte MRCP in Projektionstechnik (rechts) zeigt eine deutlich geringere räumliche Auflösung und entsprechend ungenauere Abbildung der Gallenwege

Originalarbeit 3

P. Asbach, C. Klessen, T.J. Kroencke, C. Kluner, A. Stemmer, B. Hamm, M. Taupitz.
Magnetic resonance cholangiopancreatography using a free-breathing T2-weighted turbo spin-echo sequence with navigator-triggered prospective acquisition correction.

***Magnetic Resonance Imaging* 2005, 23:939-945**

DOI: 10.1016/j.mri.2005.07.002

2.5. Parallele Bildgebung

Die parallele Bildgebung ermöglicht die Verkürzung der Akquisitionszeit bei gleicher räumlicher Abdeckung und Ortsauflösung, wobei bei den meisten MRT-Sequenzen ein niedrigeres Signal-zu-Rausch Verhältnis und potentiell zusätzliche Artefakte zu bedenken sind [34]. Da die für die Gallenwegsdarstellung verwendete 3-dimensionale Turbo Spin-Echo Sequenz ein hohes Signal-zu-Rausch Verhältnis besitzt, ist die Anwendung der parallelen Bildgebung potentiell unkritisch, eine Verkürzung der Akquisitionszeit jedoch vorteilhaft. Daher verglichen wir im Rahmen einer prospektiven Studie an 30 Patienten eine mittels integrierter paralleler Bildgebung (iPAT) beschleunigte 3D-MRCP Sequenz mit PACE mit einer identischen Sequenz ohne parallele Bildgebung. Die qualitativen und quantitativen Kriterien zur Bewertung der Detailerkennbarkeit der Gallenwege sowie der Bildqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede, die Messzeit konnte jedoch um durchschnittlich 37,7% auf eine mittlere Messzeit von 3 Minuten und 46 Sekunden gesenkt werden. Insbesondere konnten wir kein vermehrtes Auftreten von Artefakten in der beschleunigten Sequenz feststellen, ein routinemäßiger Einsatz der parallelen Bildgebung für die MRCP erscheint somit sinnvoll [**Originalarbeit 4**].

Originalarbeit 4

P. Asbach, M. Dewey, C. Klessen, A. Stemmer, J. Ockenga, A. Huppertz, B. Sander, B. Hamm, M. Taupitz.

Respiratory triggered MRCP applying parallel acquisition techniques.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2006, 24:1095-1100

DOI: 10.1002/jmri.20735

3. Magnetresonanz-Elastografie

3.1. Methodik: technische Grundlagen

Die Magnetresonanz-Elastografie (MRE) ermöglicht eine direkte zeitaufgelöste Abbildung propagierender mechanischer Scherwellen in vivo, wodurch Aufschluss über den Schermodul, eine Materialeigenschaft von Gewebe, gewonnen werden kann [35]. Der Schermodul bestimmt den Gewebe-inhärenten Scherwiderstand gegen eine volumenneutrale Verschiebung der Gewebeschichten. Der Schermodul hängt in biologischen Geweben von der Architektur des Gewebes und der Anordnung und Vernetzung seiner Strukturkomponenten (z.B. Kollagenfasern, Blutgefäße, fibröse Septen) ab. Der Schermodul wird in der Druckeinheit Pascal (Pa) angegeben; sein Realteil stellt ein Maß für die Elastizität, d.h. die Fähigkeit eines Gewebes mechanische Energie zu speichern, dar, während sein Imaginärteil den Verlust mechanischer Energie aufgrund interner Reibung beschreibt [35].

Für die MRE wird eine zusätzliche Hardware-Komponente, eine sog. Aktor, benötigt, welcher die mechanischen Vibrationen erzeugt. Zumeist werden hierzu eine pneumatische Membran, die direkt auf dem Körper des Patienten platziert wird oder ein Lautsprecher verwendet, der mittels einer Stange mit dem Patienten verbunden ist [**Originalarbeit 5**] [35, 36]. Der Aktor erzeugt Scherwellen, die an der Körperoberfläche eingekoppelt werden und quer zur Ausbreitungsrichtung (Transversalwellen) durch den Körper propagieren. Die Wellenamplituden liegen im Submillimeter- bis Millimeterbereich, die Anregungsfrequenzen liegen im klinischen Bereich zwischen 20 Hz und 200 Hz – ein Frequenzbereich, der für Probanden und Patienten gut tolerierbar ist. Die im Gewebe propagierenden Scherwellen können mittels einer modifizierten MRT Sequenz, die mit einem Bewegungskodiergradienten ausgestattet ist, aufgenommen werden [**Originalarbeit 5**]. Die Bildinformation resultiert aus der Phasenverschiebung der durch den Bewegungskodiergradienten detektierten Protonensignale, die Phasenverschiebung ist auf die Bewegung der Protonen zurückzuführen und zeitlich von der mechanischen Anregung abhängig. Es werden pro Aufnahmezeitpunkt 2 Bilder mit alternierenden sinusoidalen Bewegungskodiergradienten aufgenommen. Nach jeder zweiten Bildaufnahme wird der Zeitpunkt des Beginns der Wellenanregung um ein definiertes Zeitintervall verschoben, wodurch die Dynamik der Wellenausbreitung erfassbar wird. Durch Subtraktion der beiden zu einem identischen Zeitpunkt - aber mit alternierendem Bewegungskodiergradienten aufgenommenen Bilder - werden Phasendifferenzbilder

generiert, die zeitlich Fourier-transformiert werden. Es resultieren komplexe Wellenbilder, die mittels einer planaren Helmholtz-Inversion in komplexe Modulus-Bilder umgerechnet werden. Unter Anwendung rheologischer Modelle wird schließlich aus den frequenzabhängigen komplexen Modulen die Scherelastizität (synonym: Schermodul μ , Einheit kPa) sowie die Viskosität (η , Einheit Pa·s) berechnet. Abbildung 6 zeigt schematisch den Aufbau eines MRE-Experiments von der mechanischen Anregung bis zur Bilderzeugung, wie von uns am Campus Mitte der Charité an einem Magnetom Sonata (Siemens Medical Solutions, Erlangen) implementiert.

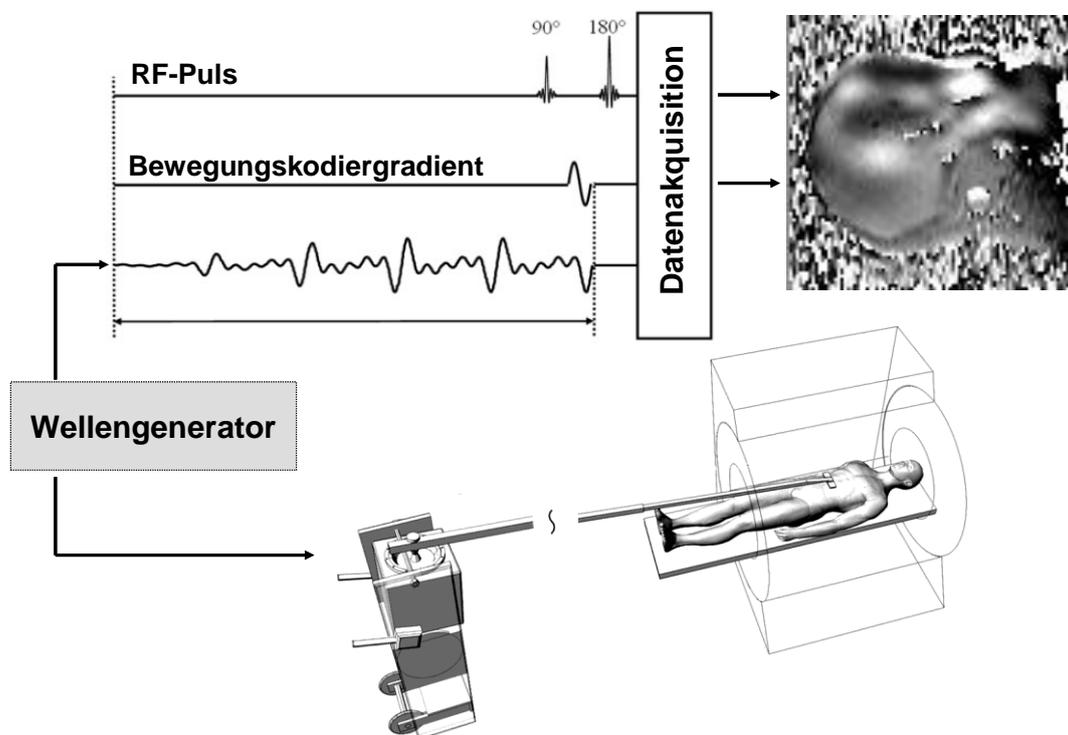


Abb. 6 Schematische Darstellung des an einem 1.5 Tesla Tomographen am Charité Campus Mitte implementierten MRE Experiments. Die applizierte Wellenform entspricht einer Überlagerung von vier harmonischen Schwingungen im Frequenzbereich zwischen 25 und 62.5 Hz

Um technische Durchführbarkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Leber-MRE zu testen, führten wir zunächst Messungen an 12 gesunden Probanden durch, zudem wurden an zwei Probanden über einen Zeitraum von 6 Monaten repetitive Messungen (11 bzw. 5) zur Testung der Reproduzierbarkeit der MRE durchgeführt. Es wurde eine bSSFP (balanced steady-state free precession) Sequenz verwendet (Abbildung 7), die mechanische Anregung

erfolgte mit einer Frequenz von 51 Hz, das Voigt Modell wurde zur Berechnung des Schermoduls angewendet. Bei den gesunden Probanden wurde ein mittleres Schermodul $\mu = 2.61 \text{ kPa} \pm 0.21 \text{ kPa}$ ermittelt (Streuung von $1.99 \text{ kPa} \pm 0.16 \text{ kPa}$ bis $3.07 \text{ kPa} \pm 0.21 \text{ kPa}$), welches gut mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmt [36-40]. Die Reproduzierbarkeitsmessungen lieferten geringe mittlere Abweichungen von $0.74 \text{ kPa} \pm 0.47 \text{ kPa}$. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bestimmung des Schermoduls der Leber bei gesunden Probanden reliabel und valide ist und dass bei Probanden eine deutliche Streuung bezüglich der Werte des Schermoduls (über 1 kPa) besteht [**Originalarbeit 5**].

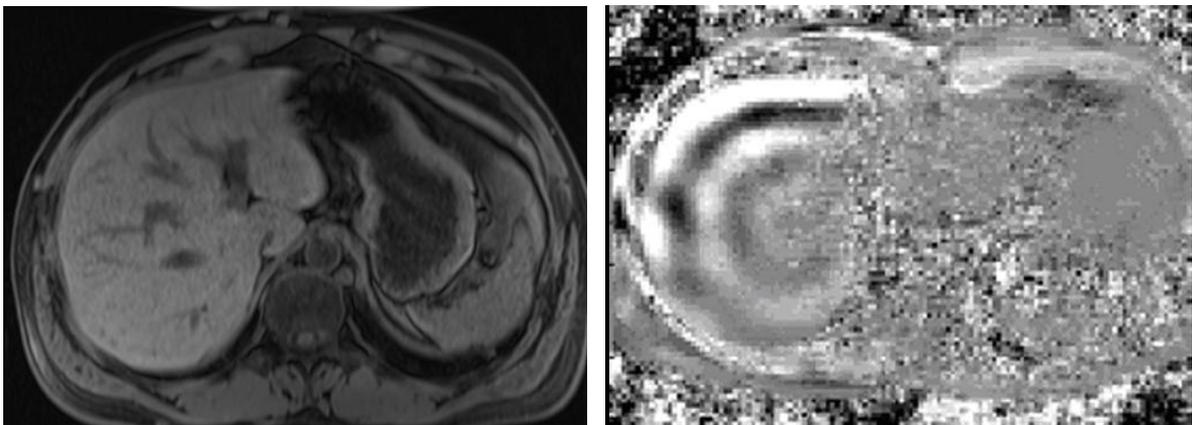


Abb. 7 Aufnahmen der Leber eines gesunden 31 jährigen männlichen Probanden. Eine anatomische T1-gewichtet Gradientenecho-Sequenz (links) ist einem Phasendifferenzbild einer bSSFP-Sequenz nach mechanischer Anregung mit 51Hz gegenübergestellt (rechts). In der MRE Sequenz sind die Scherwellen im rechten Leberlappen kontrastreich zu erkennen

Originalarbeit 5

D. Klatt, **P. Asbach**, J. Rump, S. Papazoglou, R. Somasundaram, J. Modrow, J. Braun, I. Sack.

In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession MR elastography.

***Investigative Radiology* 2006, 41:841-848**

DOI: 10.1097/01.rli.0000244341.16372.08

3.2. Multifrequente Magnetresonanz-Elastografie

Bei der multifrequenten MRE handelt es sich um eine technische Weiterentwicklung, bei der Scherwellen mehrerer Frequenzen gleichzeitig in einer Überlagerung von harmonischen Schwingungen in den Körper eingekoppelt werden. Gleichzeitig wird ein Breitband-Frequenzkodiergradient angewendet, der das gesamte eingekoppelte Frequenzspektrum abdeckt. Somit erfolgen Einkopplung und Aufnahme aller Frequenzen simultan, sodass keine zusätzliche Messzeit aufgewandt werden muss [**Originalarbeiten 6**]. Die Bilddaten werden dann durch zeitliche Fourier-Transformation in die jeweiligen Frequenzkomponenten zerlegt. Gegenüber einer konsekutiven Aufnahme verschiedener einzelner Frequenzen besteht neben der Zeitersparnis der Vorteil identischer Bedingungen bei der Datenakquisition der Frequenzen. Durch konsekutive Aufnahme monofrequenter Experimente, die mit den jeweiligen Frequenzen eines multifrequenten Experiments verglichen wurden, konnte bestätigt werden, dass die erzielten Ergebnisse bei multifrequenter und monofrequenter Anregung identisch sind [**Originalarbeit 6**]. In der multifrequenten MRE stehen somit Modulus-Daten über ein ausgedehntes Frequenzspektrum zur Analyse der viskoelastischen Gewebeigenschaften zur Verfügung. Es ist bekannt, dass sowohl die Scherwellengeschwindigkeit als auch die Dämpfung der Scherwellen frequenzabhängig sind, ein Phänomen, das sich in der Dispersion des komplexen Moduls niederschlägt [41-43]. Somit kann über den gewählten Frequenzbereich (in unseren Experimenten 4 Frequenzen von 25, 37.5, 50 und 62.5 Hz) mittels einer Fitroutine eine Dispersionskurve über die Wellengeschwindigkeit bzw. die Dämpfung gefittet werden [**Originalarbeit 6**] (Abbildung 8). Dieses Verfahren erhöht die Genauigkeit der Methode, da mehr Daten (4 gegenüber 1 Frequenz) zur Verfügung stehen, und somit Messfehler einer Frequenz einen geringeren Einfluss auf die Fittkurve haben [43]. Zum anderen können verschiedene rheologische Modelle angewendet werden, die mehrere freie Parameter enthalten und die viskoelastischen Eigenschaften des biologischen Gewebes potentiell exakter beschreiben [43]. Als freie Parameter kommen entweder rein elastische Parameter (Federelement), rein viskose Parameter (Dämpferelement) oder Mischformen (Springpot, Interpolation aus Feder- und Dämpferelement) in Betracht.

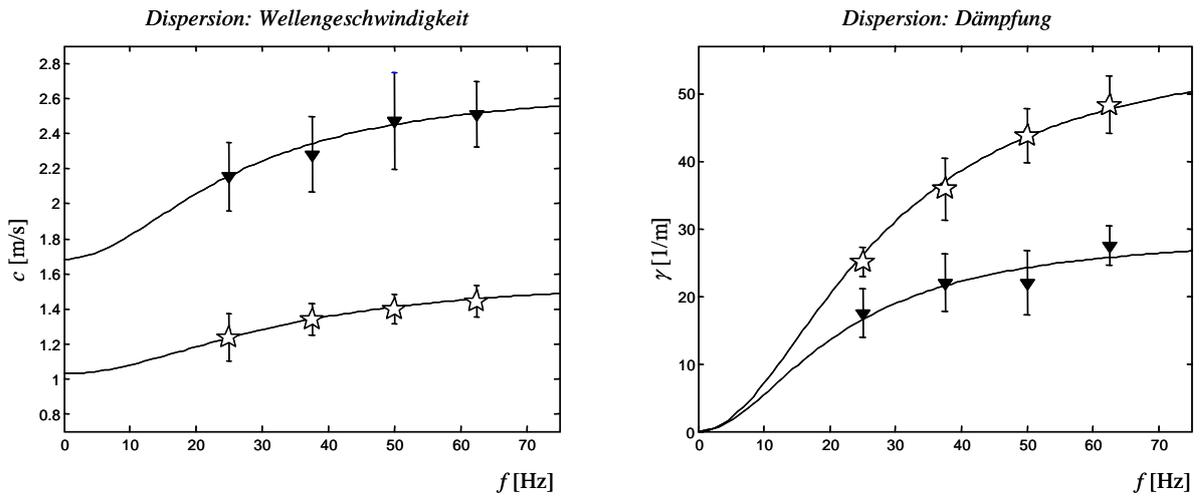


Abb. 8 Dispersionskurven der Wellengeschwindigkeit (links) und der Dämpfung (rechts) von einem gesunden Probanden (offenes Symbol) und einem Patienten (geschlossenes Symbol). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichungen bei mehrfachen Akquisitionen an. Die Patientenuntersuchung ergibt bei allen untersuchten Frequenzen eine deutlich höhere Wellengeschwindigkeit und eine geringere Dämpfung. Sowohl die Wellengeschwindigkeit als auch die Dämpfung sind frequenzabhängig und nehmen mit steigender Frequenz zu (modifiziert aus Originalarbeit 6)

Originalarbeit 6

P. Asbach, D. Klatt, U. Hamhaber, J. Braun, R. Somasundaram, B. Hamm, I. Sack.
Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography.

***Magnetic Resonance in Medicine* 2008, 60:373-379**

DOI: 10.1002/mrm.21636

3.3. Diagnostik der Leberfibrose

Bei der klinischen Untersuchung des Abdomens ist die Palpation der Leber ein elementarer Bestandteil. Neben der Größe kann hier auch Aufschluss darüber gewonnen werden, ob eine tastbare Verhärtung der Leber vorliegt. Bei der Palpation werden Gewebeschichten gegeneinander verschoben und somit der Schermodul des Gewebes subjektiv eingeschätzt. Die MR-Elastografie ist in der Lage, den Schermodul der Leber als Maß der Scherung quantitativ zu erfassen. Somit wurde die Hypothese aufgestellt, dass diffuse Krankheitsprozesse, die das Leberparenchym betreffen, durch Veränderungen der Gewebearchitektur zu einer Veränderung der Scherelastizität führen und damit mittels MRE diagnostiziert werden können.

Betrachtet man die verschiedenen diffusen Leberparenchymerkrankungen, so ist die Fibrose sicherlich von besonderer klinischer Bedeutung, da sie sowohl durch Alkohol als auch durch Virushepatitiden, die beiden in Industrieländern häufigsten hepatogenen Noxen, hervorgerufen wird. Zudem kann die Fibrose in einem chronischen Verlauf zu einer Zirrhose führen, diese wiederum hat eine hohe Letalität [44]. Weiterhin ist bekannt, dass durch geeignete Therapien das Fortschreiten der Fibrose verhindert werden kann, nach neueren Erkenntnissen teils sogar noch im Stadium der Zirrhose [44, 45]. Der derzeit etablierte klinische Goldstandard zur Diagnostik der Leberfibrose besteht in der Leberbiopsie, einem lokal begrenzten Verfahren, welches für den Patienten nicht immer schmerzfrei ist. Fibrose kann jedoch heterogen in der Leber vorhanden sein, wodurch die Aussagekraft der Biopsie eingeschränkt wird [46]. Hieraus leitet sich der Wunsch nach einer nicht-invasiven diagnostischen Methode ab, welche die Leber in ihrer Gesamtheit beurteilen kann.

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel ausgeführt, können mittels multifrequenter MRE viskoelastische Kenngrößen der Leber in vivo nicht-invasiv ermittelt werden. Um das Potential der MRE zur Detektion der Leberfibrose zu untersuchen, führten wir multifrequente MRE Untersuchungen bei Patienten mit bioptisch gesicherter höhergradiger Leberfibrose (Metavir Skala 3-4) durch, und verglichen die Ergebnisse mit den Daten von gesunden Probanden. Alle klinischen Untersuchungen erfolgten an einem 1.5 Tesla MR Tomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit einer 12-Kanal Oberflächenspule. Es wurde eine Single-Shot Spin-Echo EPI Sequenz mit sinusoidalem Bewegungskodiergradienten (20 mT/m) in transversaler Orientierung aufgenommen (TR 500 ms, TE 64 ms, Schichtdicke 10 mm, Field-of-View 300 x 300 mm, 64 x 128 Matrix). Die

Akquisitionszeit von 40 Sekunden wurde in zwei Atemstopps aufgeteilt. Die MRE Untersuchungen konnten bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden, alle 4 eingekoppelt Frequenzen konnten kodiert werden und die generierten Wellenbilder waren von ausreichend hoher Qualität. Die Analyse der Daten von 8 Patienten (Fibrosegrad 3-4 nach Metavir) unter Anwendung des rheologischen SLS-Modells (3-Parameter-Modell) ergab eine gegenüber den 8 gesunden Probanden signifikant ($p < 0.01$) erhöhte Viskosität ($\eta = 14.4 \pm 6.6 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ vs. $7.3 \pm 2.3 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) als auch signifikant ($p < 0.01$) erhöhte Scherelastizitäten ($\mu_1 = 2.91 \pm 0.84 \text{ kPa}$ vs. $1.16 \pm 0.28 \text{ kPa}$ bzw. $\mu_2 = 4.83 \pm 1.77 \text{ kPa}$ vs. $1.97 \pm 0.30 \text{ kPa}$) [**Originalarbeit 6**]. Eine Analyse der Dispersionskurven ergab, dass Scherwellen in der fibrotischen Leber schneller propagieren und weniger stark gedämpft werden, was auf zunehmende Festkörpereigenschaften der fibrotisch veränderten Leber schließen lässt. In Abbildung 8 sind exemplarisch Dispersionskurven der Wellengeschwindigkeit und der Dämpfung eines gesunden Probanden und eines Patienten mit einer Zirrhose (nach der Metavir Skala F 4) gegenübergestellt.

Gegenstand einer weiteren Studie war die Untersuchung des rheologischen Springpot-Modells, welches eine viskoelastische Beurteilung mit nur zwei Parametern ermöglicht (Viskoelastizität μ , Strukturparameter α). Das Springpot-Modell berücksichtigt sowohl festkörper- als auch flüssigkeitsspezifische Eigenschaften durch Interpolation aus einem rein elastischen Festkörper und einem flüssig-viskosen Dämpfer. Unter Anwendung des Springpot-Modells konnte in einer Untersuchung an 10 Patienten (Fibrosegrad 3-4 nach Metavir) eine signifikant ($p < 0.05$) erhöhte Viskoelastizität ($\mu = 9.77 \pm 4.16 \text{ kPa}$) gegenüber 8 gesunden Probanden ($4.06 \pm 0.86 \text{ kPa}$) festgestellt werden, die beste Unterscheidung zwischen gesunder und kranker Leber gelang bei einem Trennwert von $\mu = 6.20 \pm 0.12 \text{ kPa}$. Der Strukturparameter α hingegen ergab zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($\alpha = 0.218 \pm 0.012$ vs. $\alpha = 0.221 \pm 0.010$) [**Originalarbeit 7**]. Somit ist unter Anwendung des Springpot-Modells die viskoelastische Charakterisierung der Leber durch nur einen Parameter (μ) möglich, da der Strukturparameter α in gesunder und fibrotischer Leber keine Unterschiede zeigt. Somit ist mit dem Springpot-Modell eine deutlich vereinfachte viskoelastische Charakterisierung gegenüber anderen rheologischen Modellen gegeben.

Originalarbeit 7

D. Klatt, **P. Asbach**, R. Somasundaram, B. Hamm, J. Braun, I. Sack.

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

Röfo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren
2008, 180:1104-1109

DOI: 10.1055/s-2008-1027697

4. Diskussion

Von der rapiden Innovation in der Radiologie hat insbesondere die Magnetresonanztomografie deutlich profitiert. Auf dem Gebiet der hepatobiliären Diagnostik konnte durch Einsatz schneller Pulssequenzen und gewebespezifischer Kontrastmittel eine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen erreicht werden [8]. Die MRT ist bei der Klärung fokaler Veränderungen der Leber ein bildgebendes Verfahren mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität [16, 17]. Die artdiagnostische Einordnung benigner Leberläsionen wie Hämangiom, Adenom, fokale Verfettung oder fokale noduläre Hyperplasie wie auch die Diagnose von Lebermetastasen ist bei guter Bildqualität in nahezu allen Fällen sicher möglich, sodass histologische Sicherungen die Ausnahme darstellen. Bei der Beurteilung diffuser Leberparenchymerkrankungen konnte sich die MRT bei einigen Erkrankungen ebenfalls als sehr aussagekräftiges diagnostisches Instrument etablieren. So erlaubt der hohe Weichteilkontrast der MRT in Verbindung mit einer hohen Sensitivität gegenüber Fett und ferromagnetischen Substanzen (insbesondere Eisen) die Erkennung und Graduierung der Steatose und der Hämochromatose [18, 47]. Bei der Leberzirrhose können knotige Parenchymveränderungen, Sideroseareale sowie Areale mit konfluierender Fibrose dargestellt werden, weiterhin können hepatozelluläre Karzinome (HCC) mit relativ hoher Genauigkeit detektiert werden [48, 49]. Die exakte Differenzierung von Regeneratknoten, dysplastischem Knoten und hochdifferenziertem HCC bleibt jedoch trotz der Verfügbarkeit leberspezifischer Kontrastmittel schwierig [49]. Eine nicht-invasive Darstellung der Gallenwege mittels stark T2-gewichteter Sequenzen ist eine elegante Methode, die ohne Kontrastmittel lediglich den intrinsischen Kontrast der Gallenflüssigkeit nutzt [50]. Zudem besteht gegenüber konventionellen Techniken, die auf eine direkte Kontrastmittelapplikation in das Gangsystem beruhen, der Vorteil, dass auch die jenseits eines Verschlusses liegenden Gangstrukturen untersuchbar sind. Weiterhin kann auch das Organparenchym mitbeurteilt werden, sodass beispielsweise bei Kompression von außen durch eine Metastase das Ausmaß der Metastasierung im gleichen Untersuchungsgang mitdargestellt wird. Mittels multiphasischer kontrastmittelgestützter MR-Angiografien können Normvarianten und Pathologien der Lebergefäße erkannt werden, was vor geplanten operativen Eingriffen (Leberteileresektion, Transplantation) wie auch vor interventionell-radiologischen Maßnahmen (Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts, Embolisation von Lebertumoren) von großer Bedeutung ist [51, 52].

Dennoch bestehen derzeit sowohl bezüglich fokaler Leberläsionen als auch bezüglich diffuser Leberparenchymerkrankungen Limitationen der Methode Leber-MRT, und daher sind weitere Optimierungen und Entwicklungen wünschenswert.

Navigatorbasierte Bewegungskorrektur

Die MRT zeichnet sich insbesondere durch einen hohen Weichteilkontrast aus, was bei der Beurteilung parenchymatöser Organe vorteilhaft ist. Die mittels MRT erzielbare räumliche Auflösung zur Abbildung der Leber ist hingegen im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, und hier sei insbesondere die Mehrzeilen-Computertomografie (MSCT) genannt, deutlich geringer. Während bei der MSCT derzeit Volumendatensätze mit bis zu 0.5 mm kleinen isotropen Voxeln angefertigt werden können, liegen bei der Leber MRT die Schichtdicken überwiegend in Bereichen von 3 bis 8 mm. Die Auflösung innerhalb der Schicht ist von der Sequenztechnik und dem Bauchumfang des Patienten abhängig, beträgt jedoch zumeist deutlich mehr als 1 mm. Somit liefert die Leber MRT anisotrope Daten mit im Vergleich zur MSCT moderater räumlicher Auflösung, was die Detektion kleinster Läsionen einschränkt und auch bei der Nachbearbeitung der Bilddaten, insbesondere der Erstellung multiplanarer Reformationen, zu reduzierter Bildqualität führt. Die moderate räumliche Auflösung ist jedoch per se keine Limitation der Methode MRT. Es ist durchaus möglich, im Submillimeterbereich hochaufgelöste isotrope 3-dimensionale MRT Datensätze anzufertigen, wie etwa vom Gehirn oder von Gelenken [53, 54]. Die Akquisition dieser Datensätze bedarf jedoch einer Messzeit von mehreren Minuten, da Ortsauflösung und Messzeit direkt proportionale Größen sind. Die hochauflösenden Sequenztechniken sind vielmehr aufgrund physiologischer Umstände nicht einfach auf das Abdomen übertragbar. Hier spielt die physiologische Bewegung der Oberbauchorgane die wesentlichste Rolle, da Bewegung zu Bildunschärfe führt. Die intrinsische Bewegung von Magen, Dünn- und Dickdarm sowie die extrinsische Bewegung aller Oberbauchorgane durch die Atmung spielen eine zentrale Rolle. Dies macht die Anwendung von Messtechniken erforderlich, welche aufgrund der schnellen Akquisition gegenüber Bewegung möglichst unanfällig sind. Zentrale Bedeutung haben hier MRT-Sequenzen, welche in Atemanhaltetechnik, d.h. in deutlich unter 25 Sekunden, akquiriert werden können, wobei eine individuelle Abhängigkeit vom Patienten zu bedenken ist. Sehr kranke Patienten können mitunter den Atem kaum für eine Dauer von 10 Sekunden anhalten, was eine MRT Untersuchung praktisch unpraktikabel macht. Der intrinsischen

Bewegung von Magen, Dünn- und Dickdarm kann durch Gabe eines Spasmolytikums entgegengewirkt werden, wodurch eine signifikante Steigerung der Bildqualität erreicht werden kann [55]. Der Atembewegung kann jedoch primär nur durch Atemstopp entgegengewirkt werden. Somit limitiert das Zeitfenster, in welchem der Patient in der Lage ist den Atem anzuhalten, maßgeblich die erreichbare räumliche Auflösung. Es ist jedoch möglich, eine Pulssequenz in mehrere Atemstopps zu partitionieren, und somit die Gesamtmesszeit über die Länge eines Atemstopps hinaus auszudehnen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Atmung des Patienten zu registrieren und die Messung mit der Atmung zu synchronisieren, indem die Bilddaten während einer „ruhigen“ Atemphase aufgenommen werden. Der Atemzyklus des Menschen ist zwar sehr variabel, eine Frequenz zwischen 15 und 30 Atemzügen pro Minute bedeutet jedoch für die Länge eines Zyklus 2 bis 4 Sekunden, woraus eine ausreichend lange ruhige Atemphase resultiert, in der eine bewegungsfreie Akquisition der MRT Daten möglich ist.

Die Registrierung des Atemzyklus erfolgte zunächst mittels zusätzlicher Hardware-Komponenten, die entweder die Temperatur der Atemluft (Atemmaske, Nasensonde) oder die Bewegung der ventralen Bauchwand (pneumatischer Atemgurt, Laser-Messung) als indirekte Kriterien der Atemphase messen. Die Handhabung dieser Komponenten erwies sich jedoch als unpraktisch und die Atemmasken als störend [13]. Zudem wird für den Auf- und Abbau zusätzlich Zeit in Anspruch genommen. Weiterhin sind die gewonnenen biometrischen Daten nicht deckungsgleich mit der durch die Atmung induzierten Bewegung der Organe. Neben einer zeitlichen Verzögerung bei der Atemmaske besteht beim Atemgurt das Problem, dass die anteroposteriore Bewegung der Bauchwand bis zu 6-fach geringer ist als die craniocaudale Bewegung im oberen Abdomen [26]. Daher ist eine direkte Messung der Zwerchfellbewegung präziser. Eine prinzipiell geeignete Möglichkeit ist die Akquisition eines Navigators. Ein Navigator, eine zusätzliche Folge von Spin- oder Gradientenechos während einer Sequenz, ermöglicht ein Volumen zeitaufgelöst abzubilden. Befindet sich in diesem Volumen teils die Lunge und teils die Leber, kann die Position des Zwerchfells angenommen werden. Zudem besteht aufgrund der spezifischen Signalintensitätsunterschiede zwischen Lunge und Leber ein genügend großer Kontrastunterschied, sodass durch Veränderung der Signalintensitäten innerhalb des Volumens die Atembewegung erkannt werden kann. Die Navigatortechnik wurde ursprünglich für die kardiale MRT Diagnostik entwickelt, da das Herz in gleicher Weise wie die Oberbauchorgane während des Atemzyklus seine Position

verändert. Eine direkte Übertragung der Navigatortechnik auf die Leber-Diagnostik war zunächst jedoch nicht möglich, da Magnetisierungs-Sättigungseffekte der Navigatorpulse zu deutlichen Signalauslöschungen in der Leber führten, wodurch Teile des Organs nicht beurteilt werden konnten. Eine Weiterentwicklung der Navigatortechnik konnte durch Anwendung veränderter Anregungspulse und niedriger Flipwinkel die Magnetisierungs-Sättigungseffekte auf ein Minimum reduzieren, wodurch eine Anwendung in der Leberdiagnostik möglich wurde. Gleichzeitig wurde ein Software-Algorithmus generiert, der automatisiert die Atemkurve erkennt und anhand einer Lernphase von 5 Atemzyklen die Zwerchfellposition der optimalen ruhigen Atemphase festlegt (PACE, prospective acquisition correction, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Somit beschränkt sich die Interaktion des Anwenders auf die Positionierung des Navigators auf dem rechten Zwerchfell und ggf. eine Optimierung der Repetitionszeit bzw. der Verknüpfungen der zugrunde liegenden anatomischen Sequenz in Abhängigkeit von der Länge des Atemzyklus des individuellen Patienten [12, 15]. Dies bedeutet einen deutlich geringeren Aufwand im Vergleich zu Methoden mit zusätzlicher Hardware, und die einfachere Anwendbarkeit in der täglichen klinischen Routine ist evident. Mit dieser Technik können MRT-Sequenzen im Hinblick auf die räumliche Auflösung als auch auf die Anzahl der Mittellungen optimiert werden. Da jedoch deutlich mehr Messzeit investiert werden muss, führten wir Untersuchungen durch, die den klinischen Nutzen der atemgetriggerten Sequenzen im Vergleich zu konventionellen, in Atemanhaltetechnik akquirierten Sequenzen, untersuchten.

Auf dem Gebiet der T2-gewichteten hepatobiliären Diagnostik existierten bereits einzelne Arbeiten, die zumeist einen Atemgurt zur Atemtriggerung verwendeten [56, 57]. Zur atemgetriggerten T1-gewichteten Leberdiagnostik gab es keine publizierten Studien. Mehrere Gründe sind hierfür anzuführen. Zum einen ist es technisch deutlich aufwendiger, atemgetriggerte Aufnahmen in T1-Wichtung anzufertigen. Ein weiterer Grund, warum bis dato keine atemgetriggerten T1-gewichteten Sequenzen verwendet wurden, liegt schlicht in der nicht-vorhandenen Notwendigkeit. Native T1-gewichtete Sequenzen sind T2-gewichteten Sequenzen hinsichtlich der Detektion fokaler Leberläsionen unterlegen. Die Aufnahmen nach bolusförmiger intravenöser Kontrastmittelapplikation müssen in Atemanhaltetechnik erfolgen, da aufgrund der raschen Verteilung des Kontrastmittels im vaskulären und interstitiellen Kompartiment eine schnelle dynamische Akquisition erforderlich ist. So wird mittels Gradientenecho-Sequenzen eine Dynamik angefertigt, die in unserem Untersuchungsprotokoll

innerhalb von zwei Minuten 3 Messungen akquiriert. Diese Technik erlaubt die Charakterisierung fokaler Leberläsionen hinsichtlich ihrer Signalintensitätsveränderungen in der arteriellen, portalvenösen und Äquilibrium-Phase [58]. Erst mit der Einführung T1-verkürzender hepatobiliärer Kontrastmittel entstand die Möglichkeit, in einer zeitlich unkritischen Phase Bilddaten zu akquirieren. Die hepatobiliäre Phase beginnt etwa 20 Minuten nach Kontrastmittelinjektion und erstreckt sich über mehrere Stunden, sodass nach Anfertigung der dynamischen Messungen ausreichend Zeit vorhanden ist, atemgetriggerte hochaufgelöste Sequenzen zu akquirieren. Durch Kontrastmittelaufnahme in die Hepatozyten erfolgt eine deutliche Signalintensitätssteigerung des Leberparenchyms in der hepatobiliären Phase, wodurch viele Leberläsionen klarer demarkiert werden [17]. Eine mittels Atemtriggerung in der hepatobiliären Phase akquirierte hochaufgelöste T1-gewichtete Turbo-FLASH Sequenz ergab im Vergleich zur Atemanhaltetechnik signifikant höhere Bewertungen für die Abgrenzbarkeit fokaler Leberläsionen, wodurch die hohe diagnostische Aussagekraft der Sequenz unterstrichen wird. Trotz einer mittleren Akquisitionszeit von 5 Minuten und 30 Sekunden ist die atemgetriggerte T1-gewichtete Sequenz eine praktikable Möglichkeit, das durch Anwendung eines hepatobiliären Kontrastmittels erreichbare verlängerte Zeitfenster zur Bildgebung effektiv zu nutzen und in hochaufgelöste 3-dimensionale Bilddaten zu investieren.

Die T2-gewichtete Bildgebung ist für Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen von entscheidender Bedeutung. Echo-Planar-Imaging basierte Sequenzen können mit einem starken T2-Kontrast akquiriert werden. Mehrere Studien konnten bereits eine Steigerung der Bildqualität konventioneller T2-gewichteter Turbo Spin-Echo Sequenzen mittels Atemtriggerung zeigen [15, 59]. Durch hohe Signale in Lebergefäßen wird die Detektion kleiner Läsionen jedoch erschwert. Durch Anwendung von Diffusionsgradienten kann diese Limitation aufgehoben werden, da ein dark-blood Effekt in den Gefäßen erzeugt wird [30]. Die Kombination von EPI-Sequenzen mit Diffusionsgradienten ist daher für die Leberbildgebung günstig, diese Sequenzen haben jedoch ein geringes Signal-zu-Rausch Verhältnis und müssen mit Fettsättigung akquiriert werden, wodurch die Bildqualität wiederum eingeschränkt wird. Atemtriggerung erlaubt mehrere Mittelungen anzufertigen, wodurch das Signal-zu-Rausch Verhältnis gesteigert wird, gleichzeitig können bei Anwendung mehrerer b-Werte durch identische Atemposition kongruente b-Wert-Bilder erzeugt werden, was insbesondere für eine möglichst exakte Berechnung des apparent

diffusion coefficient (ADC) vorteilhaft ist [60]. Im Vergleich zu einer atemgetriggerten Turbo Spin-Echo Sequenz konnte mittels einer atemgetriggerten EPI-DWI Sequenz eine sehr gute Bildqualität mit exzellenter Abgrenzbarkeit fokaler Leberläsionen und vorteilhaften Kontrasteigenschaften durch den dark-blood Effekt der Lebergefäße und den hohen T2-Kontrast erzielt werden. Durch Berechnungen der ADC-Werte ist zudem eine genauere Charakterisierung fokaler Läsionen zu erwarten [61].

Die durch Atemtriggerung erreichbare hohe räumliche Auflösung ist insbesondere bei der Untersuchung der Gallenwege mittels MRCP vorteilhaft, da teils diskrete Kaliberunregelmäßigkeiten und Wandveränderungen von diagnostischer Bedeutung sind [50]. Zudem sind die extrahepatischen Gallenwege häufig durch Artefakte der angrenzenden Hohlorgane nur eingeschränkt beurteilbar, sodass eine robuste Bildqualität mit geringer Artefaktüberlagerung vorteilhaft ist. In der Literatur bestehen diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der Bildqualität und der diagnostischen Wertigkeit der atemgetriggerten MRCP im Vergleich zur Atemanhaltetechnik [56, 57, 62]. Eigene Ergebnisse konnten jedoch eine deutliche Überlegenheit der atemgetriggerten Technik bezüglich Detailerkennbarkeit der Gallenwege als auch in Bezug auf Bildqualität und Artefakte zeigen. Neben der PACE Technik ist sicherlich auch die Applikation eines Spasmolytikums, in unserer Klinik Standardprozedere, von Bedeutung [55]. Die Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion der 3-dimensionalen MRCP Datensätze ist ein klarer Vorteil gegenüber den 2-dimensionalen Akquisitionstechniken. Die deutlich längere Messzeit der atemgetriggerten MRCP Sequenz kann durch die Anwendung paralleler Bildgebungstechniken reduziert werden, weiterhin muss bedacht werden, dass die Planung mehrere 2-dimensionaler MRCP Sequenzen in verschiedenen Angulierungen ebenfalls zeitaufwändig ist. Durch Akquisition einer 3-dimensionalen MRCP Sequenz mit Atemtriggerung wird somit das Untersuchungsprotokoll erheblich vereinfacht. Eine Kombination aus MRCP und auf Leberparenchym optimierter T2-gewichteter Sequenz, beispielsweise durch eine Doppelecho-Sequenz-Technik mit kurzer und langer Echozeit, wäre zukünftig eine Option das Untersuchungsprotokoll für die Leber weiter zu optimieren. Neben Verkürzung der Messzeit wären auch 3-dimensionale Bilddaten zur Beurteilung des Leberparenchyms bei allen Optionen der multiplanaren Rekonstruktion gegeben.

Eine abschließende Bewertung, ob die PACE Technik durch direkte Erfassung der Bewegung der Leber gegenüber indirekten Techniken wie Atemgurt eine Verbesserung der

Bildqualität erzielt, ist derzeit nicht möglich. Eine erste Studie an 25 Probanden konnte jedoch eine Überlegenheit der PACE Technik hinsichtlich qualitativer Kriterien der Bildqualität und der quantitativ ermittelten Konturschärfe der Gallenwege gegenüber der Akquisition mittels Atemgurt zeigen [63]. Die einfache Handhabung der PACE Technik ohne zusätzliche Hardware ist jedoch für sich schon ein starkes Argument diese Technik einzusetzen. Atemgetriggerte T2-gewichtete Sequenzen sind an unserer Klinik elementarer Bestandteil jeder Leberuntersuchung geworden, bei Anwendung eines hepatobiliären Kontrastmittels werden zusätzlich atemgetriggerte T1-gewichtete Sequenzen akquiriert.

MR-Elastografie

Die Magnetresonanztomografie der Leber hat sich in den letzten Jahren hinsichtlich der morphologischen Aussagekraft deutlich weiterentwickelt. Dennoch gibt es Lebererkrankungen, die zunächst mit keinen makroskopischen Veränderungen einhergehen. Daher müssen neue Strategien angewendet werden. Eine typische Erkrankung, die in diesen Kontext eingeordnet werden kann, ist die Leberfibrose. Diese ist in frühen Stadien makroskopisch nicht erkennbar, die radiologische Schnittbilddiagnostik ist auf diesem Gebiet somit kaum aussagekräftig. Die perkutane Leberbiopsie ist derzeit der diagnostische Goldstandard. Frühe Stadien der Fibrose sind jedoch klinisch überaus relevant, da viele medikamentöse therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Insbesondere die Interferontherapie ist geeignet, den Krankheitsprozess aufzuhalten [64, 65]. Zudem ist bekannt, dass sich die Fibrose im Rahmen der Fibroseprogression bis zu einer manifesten Zirrhose entwickeln kann. Um diesen Krankheitsprozess zu erfassen sind nicht selten Re-Biopsien notwendig. Insbesondere nach einer Lebertransplantation sind Verläufe mit rascher Fibroseprogression bekannt, sodass im Rahmen der Nachsorge nach Transplantation häufig engmaschige Biopsien erforderlich sind. Neben den klassischen Nachteilen eines invasiven Verfahrens wie Schmerzhaftigkeit und sicherlich insgesamt geringem Risiko von Blutungen und Organverletzungen erfasst die Biopsie nur etwa 1/10000 des Lebervolumens. Die Fibrose kann jedoch sehr heterogen ausgeprägt sein, was sowohl zu einer Unter- als auch einer Überschätzung der Fibrose anhand des Biopsiematerials führen kann. Dies verdeutlicht eine Studie an 124 Patienten mit chronischer Hepatitis C. In dieser Studie wurde laparoskopisch gestützt jeweils eine Biopsie aus dem linken und dem rechten Leberlappen entnommen. Bei 33.1 % der Patienten wurde in der histopathologischen Aufarbeitung ein Unterschied von

mindestens einem Fibrosegrad zwischen beiden Leberlappen diagnostiziert [46]. Eine exakte Graduierung der Fibrose ist jedoch essenziell, da sich therapeutische Konsequenzen aus dem Fibrosegrad ergeben [66]. Daraus ergibt sich die überragende Bedeutung eines nicht-invasiven diagnostischen Verfahrens, welches die Leber in ihrer Gesamtheit beurteilen kann.

Im Verlauf der Entstehung und Progression der Fibrose findet eine Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix statt, neben vielen verschiedenen Matrixkomponenten kommt es insbesondere zu einer vermehrten Entstehung von Kollagen I und III [67]. Die chronisch geschädigte Leber schrumpft, was auf veränderte mechanische Eigenschaften des Gewebes, insbesondere auf bestimmte Zelltypen, wie etwa Myofibroblasten, zurückgeführt werden kann [67]. Zudem scheint die Fibrose reversible und irreversible Elemente zu besitzen. Die irreversiblen Elemente bestehen wahrscheinlich aus zellarmen Septen von Kollagenverbänden, wodurch eine Veränderung der Elastizität erklärbar wäre [68]. Hieraus ergibt sich die Frage, ob die Elastizität des Lebergewebes durch zelluläre Prozesse im Rahmen der Fibrogenese bestimmt wird [67]. Die Annahme, dass der veränderte mikrostrukturelle Aufbau der Leber zu einer Veränderung der Elastizität bzw. der Steifigkeit der Leber führt, wird nicht zuletzt dadurch erhärtet, dass im Stadium der manifesten Zirrhose eine Verhärtung der Leber palpatorisch fassbar ist. Hieraus ergab sich auch die Motivation zu untersuchen, ob die Veränderung der Elastizität der Leber mit dem Vorliegen einer Fibrose korreliert, und somit über die Bestimmung der Elastizität eine Erkennung und Graduierung der Fibrose möglich ist.

Eine Quantifizierung der Elastizität der Leber ist mittels Elastografie möglich. Bei der Elastografie wird die Ausbreitung von Scherwellen in einem Organ gemessen. Als erstes Elastografie-basiertes Verfahren zur Erkennung der Leberfibrose hat sich die Ultraschalldiagnostik etabliert, die lokale Elastizitäten in der Leber misst. Umfangreiche Untersuchungen an hohen Patientenzahlen wurden bereits durchgeführt [66, 69, 70]. Die Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose und einer Zirrhose ist mit hoher Genauigkeit möglich, eine Erkennung von Frühformen der Fibrose und die Unterscheidung geringer von mittelgradiger Fibrosegrade ist jedoch weniger genau möglich, wodurch die Limitation der Ultraschall-Elastografie deutlich wird [66]. Die MR-Elastografie ist potentiell zu einer genaueren Bestimmung des Fibrosegrades in der Lage: zum einen wird im Vergleich zum Ultraschall ein deutlich größerer Bereich der Leber untersucht, sodass bei heterogener Fibrose eine globale Aussage über die Leber möglich ist. Zum anderen kann die Schichtpositionierung

frei gewählt werden, es bestehen keine anatomischen Einschränkungen wie etwa das Schallfenster zwischen den Rippen beim Ultraschall. Weiterhin erlaubt die MRE neben der Bestimmung elastischer Eigenschaften auch die Bestimmung viskoser Gewebeeigenschaften, wodurch eine genauere Gewebecharakterisierung möglich ist, da lebende Gewebe viskoelastisch sind [35, 42]. Diese Gewebeeigenschaften können unter Anwendung rheologischer Modelle, welche die Fließeigenschaften eines Gewebes beschreiben, bestimmt werden. Insbesondere durch die multifrequente MRE könnten sich Vorteile bezüglich der genauen Bestimmung der rheologischen Eigenschaften der Leber ergeben. Durch Anwendung von Scherwellen mit unterschiedlichen Frequenzen können frequenzabhängige Größen wie die Dämpfung bestimmt werden. Weiterhin ist die multifrequente MRE weniger anfällig gegenüber Messfehlern, da Messdaten von mehreren Frequenzen zu Dispersionskurven gefittet werden, wodurch Messfehler bei einer bestimmten Frequenz nur einen relativen Einfluss auf den Verlauf der Dispersionskurve haben. Werden Daten bei lediglich einer Frequenz akquiriert und es entsteht hierbei ein Messfehler, so ist der Einfluss des Messfehlers absolut.

Untersuchungen an Probanden konnten unabhängig vom Untersucher eine gute Reproduzierbarkeit der MR-Elastografie zeigen. Zudem ist die MR-Elastografie mit einem geringen Zeitaufwand verbunden. Eine multifrequente MRE einer Schicht ist in einem Atemstopp von 16 Sekunden möglich, hinzu kommen Planungssequenzen sowie die Positionierung der Anregungseinheit. Wird die MRE in eine komplette Leberuntersuchung mit Kontrastmittel integriert und werden zwei verschiedene Schichtpositionen untersucht, so resultiert ein zeitlicher Mehraufwand von etwa 10 Minuten, was sicherlich akzeptabel ist. Die Nachverarbeitung der Daten erfolgt mit einem speziell entwickelten Programm, die Berechnung der viskoelastischen Parameter dauert wenige Minuten, sodass sich auch die Arzt-Zeit in einem angemessenen Rahmen bewegt.

Untersuchungen an Patienten mit höhergradiger Fibrose und Zirrhose (Metavir Skala 3-4) ergaben eine hohe Genauigkeit zur Differenzierung gegenüber gesunden Probanden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der beiden anderen Arbeitsgruppen, dass eine Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose mit sehr hoher Genauigkeit mittels MR-Elastografie möglich ist [36-40]. Die Herausforderung an die Methode besteht jedoch sicherlich in der Erkennung und Unterscheidung früher und mittelgradiger Stadien der Fibrose. Erste Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen mit monofrequenter Technik konnten

diesbezüglich jedoch keine 100%ige Trennung zwischen den Frühformen und der mittelgradig fortgeschrittenen Fibrose zeigen, wenngleich die Tendenz ansteigender Steifigkeit mit zunehmendem Fibrosegrad klar erkennbar ist [37, 39, 40]. Bemerkenswert ist jedoch insbesondere ein hoher negativer prädiktiver Wert der MR-Elastografie. So wurde eine sehr gute Abgrenzbarkeit von gesunden Probanden und Patienten im Stadium F0 (nach Metavir) beobachtet [37]. Somit scheint die MR-Elastografie bereits erkrankte Patienten, bei denen noch keine histopathologisch nachweisbare Fibrose vorliegt (F0), erkennen zu können. Dies wird Veränderungen in der extrazellulären Matrix zugeschrieben [71]. Eine Steigerung der Genauigkeit zur Differenzierung zwischen frühen und mittleren Fibrosegraden mittels der multifrequenten MRE ist derzeit noch Gegenstand klinischer Studien, erste Ergebnisse sind jedoch viel versprechend. Durch die Generierung von Dispersionskurven ist eine Steigerung der inhärenten Genauigkeit der Methode gegeben. In einer ersten Studie an Probanden und Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Metavir Skala 3-4) konnte zwischen gesund und krank mit zunehmender Frequenz deutlicher unterschieden werden, wodurch ein optimal geeignetes Frequenzspektrum festgelegt werden kann. Unterschiede hinsichtlich des geeigneten Frequenzspektrums in Abhängigkeit der Ursache der Fibrose sowie von Kofaktoren (beispielsweise einer Steatose) müssen noch untersucht werden. Weiterhin muss anhand eines größeren Patientenkollektivs ermittelt werden, welche Elastizitäten und Viskositäten dem jeweiligen Fibrosegrad entsprechen, um klare Trennwerte vorgeben zu können. Zur Berechnung von Elastizität und Viskosität der Leber können verschiedene rheologische Modelle angewendet werden, die sich bezüglich Anzahl und Anordnung der Feder- oder Dämpfer-Elemente unterscheiden und idealisierte Materialeigenschaften zugrunde legen [43]. Einige rheologische Modelle, insbesondere auch das häufig verwendete Voigt Modell, legen die Annahme reiner Festkörpereigenschaften zu Grunde, was für ein parenchymatöses Organ wie die Leber nicht zutreffend ist [41, 72]. Um das viskoelastische Fest-Flüssig-Materialverhalten der Leber zu berücksichtigen, muss auf andere rheologische Modelle zurückgegriffen werden. Diesbezüglich hat sich das Springpot-Modell als geeignet erwiesen, welches mit zwei Parametern eine Interpolation aus einem rein elastischen Festkörper und einem flüssig-viskosem Dämpfer darstellt [43, 73].

Limitationen der derzeit an der Charité implementierten Spin-Echo EPI basierten Sequenztechnik ist die Tatsache, dass häufig nur der rechte Leberlappen untersucht werden kann, da der linke Leberlappen durch Pulsations-Artefakte ausgehend von Herz und Magen

nicht beurteilbar ist. Um eine orts aufgelöste Beurteilung der Elastizitäten der gesamten Leber realisieren zu können, ist daher eine weitere Optimierung der MRE Sequenz erforderlich. Eine Weiterentwicklung des Aktors ist ebenfalls erforderlich, um die mechanische Anregung unabhängig von Tischbewegungen realisieren zu können. Denkbar sind Aktoren auf pneumatischer oder piezoelektrischer Grundlage, wobei erstere ähnlich dem an der Mayo Clinic verwendeten System direkt unter dem Rippenbogen platziert werden können. Weiterhin ist eine (semi)-automatische Segmentierung der Leber mit anschließender Berechnung der viskoelastischen Parameter wünschenswert.

Langfristiges Ziel ist die Integration der Elastografie in das Leber-MRT Untersuchungsprotokoll, um sowohl eine morphologische Beurteilung hinsichtlich Detektion und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen als auch eine viskoelastische Beurteilung hinsichtlich Erkennung und Graduierung einer Leberfibrose zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Das Indikationsspektrum der hepatobiliären Magnetresonanztomografie konnte durch technische Innovation in den letzten Jahren erheblich erweitert werden. Dennoch bestehen aufgrund physiologischer als auch pathophysiologischer Gegebenheiten Limitationen. In der Abdomendiagnostik muss die Messzeit einer MRT-Sequenz der Länge eines Atemstopps angepasst werden, da ansonsten durch Atembewegung Artefakte und Bildunschärfe entstehen. Eine Steigerung der räumlichen Auflösung und des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses kann erreicht werden, indem eine Sequenz in freier Atmung mittels Atemtriggerung akquiriert wird. Die vorliegende Arbeit hat sich daher zum Ziel gesetzt, den klinischen Stellenwert der Atemtriggerung im Vergleich zu den etablierten atemangehaltenen Pulssequenzen zu untersuchen. Daher wurden Studien in Bezug auf 1. Detaillierbarkeit wichtiger anatomischer Strukturen der Leber und der Gallenwege, 2. Kontrasteffekte zwischen Leberparenchym und fokalen Leberläsionen, 3. Vorhandensein von Artefakten und Güte der erreichbaren Bildqualität sowie 4. Verkürzung der Messzeit durch Anwendung der parallelen Bildgebung durchgeführt.

Auf dem Gebiet der T1-gewichteten Leber-MRT profitieren insbesondere Sequenzen, die in der hepatobiliären Phase nach Applikation eines Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittels aufgenommen werden, von der durch Atemtriggerung erreichbaren höheren räumlichen Auflösung. An einem Kollektiv von 20 Patienten mit Lebertumoren untersuchten wir eine hochaufgelöste 3D-Gradientenecho-Sequenz mit Atemtriggerung. Signifikant höhere Leber-Läsions-Kontrastwerte und qualitative Bewertungen für die Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen und Lebergefäße konnten im Vergleich zu einer atemangehaltenen Sequenz nachgewiesen werden. T2-gewichtete Sequenzen sind für Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen essentiell, insbesondere mit echo-planar-imaging (EPI) basierten Sequenzen können starke T2-Kontraste erzeugt werden. Hohe Signale, ausgehend von Lebergefäßen und Gallenwegen, reduzieren hingegen die Erkennbarkeit von Läsionen, daher sind diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) interessant, da sie flussbedingte Signale durch Diffusionsgradienten unterdrücken. In einer Studie an 40 Patienten verglichen wir eine atemgetriggerte EPI-DWI Sequenz und eine atemgetriggerte T2-gewichtete Turbo Spin-Echo Sequenz. Die EPI-DWI Sequenz lieferte einen signifikant höheren Leber-Läsions-Kontrast, Artefakte und allgemeine Bildqualität unterschieden sich hingegen nicht. Somit kann die Leber mittels EPI-DWI Sequenzen mit Atemtriggerung bei robuster Bildqualität untersucht werden. Durch starken T2-Kontrast und Unterdrückung von flussbedingten Signalen erzeugt

die EPI-DWI Sequenz für die Erkennung von Leberläsionen vorteilhafte Kontrasteigenschaften.

Die Abbildung der Gallenwege mittels stark T2-gewichteter Sequenzen ist eine elegante nicht-invasive Methode, da keine Einbringung von Kontrastmittel in die Gangsysteme notwendig ist. Pathologische Veränderungen der Gallenwege können jedoch sehr diskret sein, sodass eine hohe räumliche Auflösung erstrebenswert ist. In einer Studie an 50 Patienten untersuchten wir daher eine hochaufgelöste atemgetriggerte T2-gewichtete Sequenz und konnten signifikant höhere Kontrastparameter für die Gallenwege sowie eine bessere Erkennbarkeit der verschiedenen Abschnitte des Gallengangssystems bei reduzierten Artefakten im Vergleich zu atemangehaltenen Sequenzen nachweisen.

Da die durch Atemtriggerung erreichbare Ausweitung der Messzeit die Gesamtdauer einer Leber-MRT deutlich verlängert, untersuchten wir an 30 Patienten, ob mittels paralleler Bildgebung eine vergleichbar gute Bildqualität bei Verkürzung der Messzeit erreicht werden kann. Eine mittels integrierter paralleler Bildgebung beschleunigte atemgetriggerte Sequenz zeigte im Vergleich zu einer identischen Sequenz ohne parallele Bildgebung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der qualitativen und quantitativen Kriterien der Bildqualität, die Messzeit konnte jedoch um 37,7% gesenkt werden.

Trotz der hohen morphologischen Aussagekraft der Leber-MRT gibt es Lebererkrankungen, die mit konventionellen MRT-Techniken nicht ausreichend diagnostiziert werden können. Insbesondere die Leberfibrose ist in frühen Stadien makroskopisch nicht erkennbar. Durch Entwicklung der Magnetresonanz-Elastografie (MRE) gelang es, mechanisch in den Körper eingekoppelte akustische Scherwellen darzustellen, die Aufschluss über die elastischen Eigenschaften der Leber geben. So wurde die Hypothese aufgestellt, dass Veränderungen im Rahmen einer Leberfibrose durch eine Änderung der elastischen Eigenschaften erkannt werden können. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde die MRE Messtechnik an einem 1.5 Tesla MR-Tomographen am Charité Campus Mitte implementiert und Untersuchungen mit folgenden Zielen durchgeführt: 1. Testung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei Probanden, 2. Entwicklung einer multifrequenten Messtechnik, die durch simultane Bestimmung von Elastizität und Viskosität eine höhere Genauigkeit zur Erkennung einer Fibrose ermöglicht, 3. Unterscheidung von Probanden und Patienten mit höhergradiger Fibrose anhand viskoelastischer Kenngrößen, 4. Identifizierung geeigneter rheologischer Modelle zur Bestimmung der Viskoelastizität.

Zunächst wurden MRE-Untersuchungen an 12 Probanden durchgeführt, zwei Probanden wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten repetitiv untersucht. Bei einer

mechanischen Anregung von 51 Hz wurde bei den Probanden eine mittlere Scherelastizität $\mu = 2.61 \text{ kPa} \pm 0.21 \text{ kPa}$ ermittelt (Streuung von $1.99 \text{ kPa} \pm 0.16 \text{ kPa}$ bis $3.07 \text{ kPa} \pm 0.21 \text{ kPa}$). Die Reproduzierbarkeitsmessungen lieferten geringe mittlere Abweichungen von $0.74 \text{ kPa} \pm 0.47 \text{ kPa}$. Somit ist die Bestimmung des Schermoduls der Leber reliabel und valide.

Die technische Weiterentwicklung durch unsere Arbeitsgruppe ermöglichte die simultane Einkopplung mehrerer Anregungsfrequenzen (zumeist 4) in einer Überlagerung von harmonischen Schwingungen. Diese als multifrequente MRE bezeichnete Technik erlaubt die Bestimmung frequenzabhängiger Größen (Scherwellengeschwindigkeit, Dämpfung), wodurch neben elastischen auch viskose Gewebeeigenschaften ermittelt werden können. Da Daten von 4 Frequenzen zur Verfügung stehen, können rheologische Modelle angewendet werden, die mehrere freie Parameter enthalten und die viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes potentiell exakter beschreiben. Schliesslich wurden multifrequente MRE Untersuchungen an 8 Patienten mit bioptisch gesicherter höhergradiger Leberfibrose (Metavir Skala 3-4) durchgeführt. Gegenüber den gesunden Probanden konnten eine signifikant erhöhte Viskosität ($\eta = 14.4 \pm 6.6 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ vs. $7.3 \pm 2.3 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) und auch signifikant erhöhte Scherelastizitäten ($\mu_1 = 2.91 \pm 0.84 \text{ kPa}$ vs. $1.16 \pm 0.28 \text{ kPa}$ bzw. $\mu_2 = 4.83 \pm 1.77 \text{ kPa}$ vs. $1.97 \pm 0.30 \text{ kPa}$) ermittelt werden. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ist somit die Erkennung einer höhergradigen Fibrose mit hoher Genauigkeit mittels MR-Elastografie möglich.

Um geeignete rheologische Modelle zu identifizieren, wurde das Springpot-Modell untersucht, welches eine viskoelastische Beurteilung mit nur zwei Parametern ermöglicht (Viskoelastizität μ , Strukturparameter α). Bei 10 Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose wurde eine signifikant erhöhte Viskoelastizität ($\mu = 9.77 \pm 4.16 \text{ kPa}$) gegenüber einem Kollektiv gesunder Probanden ($4.06 \pm 0.86 \text{ kPa}$) festgestellt, gleichzeitig wurde ein Trennwert von $\mu = 6.20 \pm 0.12 \text{ kPa}$ zur Unterscheidung gesunder und fibrotischer Leber ermittelt. Bezüglich des Strukturparameters α wurden zwischen Probanden und Patienten keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Somit ist durch das Springpot-Modell die viskoelastische Charakterisierung der Leber mit nur einem Parameter und somit deutlich einfacher möglich.

Die Herausforderung an die MR-Elastografie besteht sicherlich in der Erkennung früher Stadien der Fibrose. Eine Steigerung der Genauigkeit zur Differenzierung zwischen frühen und fortgeschrittenen Fibrosegraden mittels der multifrequenten MRE wird derzeit noch evaluiert, erste Ergebnisse sind viel versprechend. Mittelfristig ist eine Integration der Elastografie in das Leber-MRT Untersuchungsprotokoll wünschenswert, um sowohl eine morphologische als auch eine viskoelastische Diagnostik der Leber anbieten zu können.

6. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

- [1] **P. Asbach**, C. Warmuth, A. Stemmer, M. Rief, A. Huppertz, B. Hamm, M. Taupitz, C. Klessen. High spatial resolution T1-weighted MR imaging of liver and biliary tract during uptake phase of a hepatocyte-specific contrast medium. *Investigative Radiology* 2008, 43:809-815
- [2] **P. Asbach**, P.A. Hein, A. Stemmer, M. Wagner, A. Huppertz, B. Hamm, M. Taupitz, C. Klessen. Free-breathing echo-planar imaging based diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the liver with prospective acquisition correction. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2008, 32:372-378
- [3] **P. Asbach**, C. Klessen, T.J. Kroencke, C. Kluner, A. Stemmer, B. Hamm, M. Taupitz. Magnetic resonance cholangiopancreatography using a free-breathing T2-weighted turbo spin-echo sequence with navigator-triggered prospective acquisition correction. *Magnetic Resonance Imaging* 2005, 23:939-945
- [4] **P. Asbach**, M. Dewey, C. Klessen, A. Stemmer, J. Ockenga, A. Huppertz, B. Sander, B. Hamm, M. Taupitz. Respiratory triggered MRCP applying parallel acquisition techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006, 24:1095-1100
- [5] D. Klatt, **P. Asbach**, J. Rump, S. Papazoglou, R. Somasundaram, J. Modrow, J. Braun, I. Sack. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession MR elastography. *Investigative Radiology* 2006, 41:841-848
- [6] **P. Asbach**, D. Klatt, U. Hamhaber, J. Braun, R. Somasundaram, B. Hamm, I. Sack. Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008, 60:373-379
- [7] D. Klatt, **P. Asbach**, R. Somasundaram, B. Hamm, J. Braun, I. Sack. Untersuchung des Fest-flüssig-Materialverhaltens der Leber zur nicht invasiven Diagnose diffuser Lebererkrankungen mittels Magnetresonanz-Elastografie. *Röfo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2008, 180:1104-1109

7. Literatur

- [8] Glockner JF. Hepatobiliary MRI: current concepts and controversies. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Apr;25:681-695
- [9] Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology*. 1989;173:255-263
- [10] Butts K, Riederer SJ, Ehman RL. The effect of respiration on the contrast and sharpness of liver lesions in MRI. *Magn Reson Med*. 1995;33:1-7
- [11] Ehman RL, McNamara MT, Brasch RC, Felmlee JP, Gray JE, Higgins CB. Influence of physiologic motion on the appearance of tissue in MR images. *Radiology*. 1986;159:777-782
- [12] Zech CJ, Herrmann KA, Huber A, Dietrich O, Stemmer A, Herzog P, et al. High-resolution MR-imaging of the liver with T2-weighted sequences using integrated parallel imaging: comparison of prospective motion correction and respiratory triggering. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:443-450
- [13] Ehman RL, McNamara MT, Pallack M, Hricak H, Higgins CB. Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143:1175-82.
- [14] Wang Y, Grimm RC, Rossman PJ, Debbins JP, Riederer SJ, Ehman RL. 3D coronary MR angiography in multiple breath-holds using a respiratory feedback monitor. *Magn Reson Med*. 1995;34:11-16
- [15] Klessen C, Asbach P, Kroencke TJ, Fischer T, Warmuth C, Stemmer A, et al. Magnetic resonance imaging of the upper abdomen using a free-breathing T2-weighted turbo spin echo sequence with navigator triggered prospective acquisition correction. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:576-582
- [16] Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology*. 2005;237:123-131
- [17] Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology*. 2004;230:266-275
- [18] Danet IM, Semelka RC, Braga L. MR imaging of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am*. 2003;41:67-87
- [19] Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:929-947
- [20] Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology*. 2008;47:332-342
- [21] Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22:80-85
- [22] Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2008;246:926-934
- [23] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995 29;269:1854-1857
- [24] Liu YL, Riederer SJ, Rossman PJ, Grimm RC, Debbins JP, Ehman RL. A monitoring, feedback, and triggering system for reproducible breath-hold MR imaging. *Magn Reson Med*. 1993;30:507-511
- [25] Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology*. 1996;198:55-60
- [26] Korin HW, Ehman RL, Riederer SJ, Felmlee JP, Grimm RC. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: a quantitative study. *Magn Reson Med*. 1992;23:172-178

- [27] Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med*. 1986;3:823-833
- [28] Hori M, Murakami T, Kim T, Kanematsu M, Tsuda K, Takahashi S, et al. Single breath-hold T2-weighted MR imaging of the liver: value of single-shot fast spin-echo and multishot spin-echo echoplanar imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:1423-1431
- [29] Ichikawa T, Araki T. Fast magnetic resonance imaging of liver. *Eur J Radiol*. 1999;29:186-210
- [30] Hussain SM, De Becker J, Hop WC, Dwarkasing S, Wielopolski PA. Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21:219-229
- [31] Asbach P, Gehl HB. Gallenwege und Pankreasgang. In: B. Hamm, G.P. Krestin, M. Laniado, V. Nicolas, M. Taupitz. *MRT von Abdomen und Becken*. Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2. Auflage 2007, 49-66
- [32] Zhang J, Israel GM, Hecht EM, Krinsky GA, Babb JS, Lee VS. Isotropic 3D T2-weighted MR cholangiopancreatography with parallel imaging: feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1564-1570
- [33] Holzapfel K, Breitwieser C, Prinz C, Rummeny EJ, Gaa J. Kontrastverstärkte MR-Cholangiografie mit Gadolinium-EOB-DTPA. Erste Erfahrungen und klinische Einsatzmöglichkeiten. *Radiologe*. 2007;47:536-544
- [34] Bammer R, Schoenberg SO. Current concepts and advances in clinical parallel magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15:129-158
- [35] Sack I. Magnetresonanz-Elastografie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133:247-251
- [36] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, Ehman RL. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006;240:440-448
- [37] Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, Fidler JL, Ehman RL. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1207-1213
- [38] Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, Horsmans Y, Van Beers BE. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed*. 2006;19:173-179
- [39] 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;245:458-466
- [40] 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
- [41] Kruse SA, Smith JA, Lawrence AJ, Dresner MA, Manduca A, Greenleaf JF, Ehman RL. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *Phys Med Biol*. 2000;45:1579-1590
- [42] Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed*. 2008;21:265-271
- [43] Klatt D, Hamhaber H, 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, 52:7281-7294
- [44] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134:1655-1669
- [45] Zois CD, Baltayiannis GH, Karayiannis P, Tsianos EV. Systematic review: hepatic fibrosis - regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1175-1187
- [46] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-2618
- [47] Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. Hepatic iron concentration by MRI Study Group. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230:479-484
- [48] Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics*. 2008;28:747-769

- [49] Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology*. 2008;247:311-330
- [50] Nandalur KR, Hussain HK, Weadock WJ, Wamsteker EJ, Johnson TD, Khan AS, et al. Possible biliary disease: diagnostic performance of high-spatial-resolution isotropic 3D T2-weighted MRCP. *Radiology*. 2008;249:883-890
- [51] Streitparth F, Pech M, Figolska S, Denecke T, Grieser C, Pascher A, et al. Living related liver transplantation: preoperative magnetic resonance imaging for assessment of hepatic vasculature of donor candidates. *Acta Radiol*. 2007;48:20-26
- [52] Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, Hahn PF, Ferrone CR, Sahani DV. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics*. 2008;28:359-378
- [53] Edelman RR, Dunkle E, Koktzoglou I, Griffin A, Russell EJ, Ankenbrandt W, et al. Rapid whole-brain magnetic resonance imaging with isotropic resolution at 3 Tesla. *Invest Radiol*. 2009;44:54-59
- [54] Welsch GH, Mamisch TC, Weber M, Horger W, Bohndorf K, Trattnig S. High-resolution morphological and biochemical imaging of articular cartilage of the ankle joint at 3.0 T using a new dedicated phased array coil: in vivo reproducibility study. *Skeletal Radiol*. 2008;37:519-26
- [55] Wagner M, Klessen C, Rief M, Elgeti T, Taupitz M, Hamm B, et al. High-resolution T2-weighted abdominal magnetic resonance imaging using respiratory triggering: impact of butylscopolamine on image quality. *Acta Radiol*. 2008;49:376-382
- [56] Soto JA, Barish MA, Alvarez O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single- and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology*. 2000;215:737-745
- [57] Papanikolaou N, Karantanas AH, Costa JC, Gourtsoyiannis N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: comparison between respiratory-triggered turbo spin echo and breath hold single-shot turbo spin echo sequences. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:1255-1260
- [58] Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Lüning M, Saini S, et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1994;190:417-423
- [59] Low RN, Alzate GD, Shimakawa A. Motion suppression in MR imaging of the liver: comparison of respiratory-triggered and nontriggered fast spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:225-231
- [60] Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Nawano S. The Effect of Simultaneous Use of Respiratory Triggering in Diffusion-weighted Imaging of the Liver. *Magn Reson Med Sci*. 2006;5:129-136
- [61] Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted echo-planar MR with three values of gradient b-factor. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24:637-645
- [62] Schindera ST, Merkle EM. MR Cholangiopancreatography: 1.5T versus 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2007 15;3:355-364
- [63] Morita S, Ueno E, Suzuki K, Machida H, Fujimura M, Kojima S, et al. Navigator-triggered prospective acquisition correction (PACE) technique vs. conventional respiratory-triggered technique for free-breathing 3D MRCP: an initial prospective comparative study using healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:673-677
- [64] Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1897-1905
- [65] Layden-Almer JE, Cotler SJ, Layden TJ. Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006;13:499-504
- [66] Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology*. 2008;134:8-14
- [67] Irle C, Kocher O, Gabbiani G. Contractility of myofibroblasts during experimental liver cirrhosis. *J Submicr Cytol* 1980;12:209-217

- [68] Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology*. 2004;126:1795–1808
- [69] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-974
- [70] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29:242-247
- [71] Ehman RL. Plenary Session at the 16th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada, 2008
- [72] Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. 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
- [73] Schiessel H, Metzler R, Blumen A, Nonnenmacher TF. Generalized viscoelastic models: Their fractional equations with solutions. *J Phys A Math Gen*. 1995; 28: 6567-6584

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, der mir an der Charité eine exzellente klinische wie auch wissenschaftliche Ausbildung sowie den Zugang zu modernster radiologischer Technologie ermöglichte und mich stets in allen Belangen protegirt und mir viel Vertrauen geschenkt hat.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dipl. Phys. Matthias Taupitz danken, der mir die Grundlagen der MRT klinisch wie wissenschaftlich vermittelt hat, für Fragen und Probleme jederzeit und weit über das übliche Maß hinaus ansprechbar war und mich zum wissenschaftlichen Arbeiten motiviert hat.

Besonderen Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Kleßen, die langjährige enge klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit war für mich extrem wichtig, wertvoll und angenehm.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Dr. med. Bernhard Sander, der mir nicht nur klinisch praktisches Fachwissen, sondern auch berufspolitische und insbesondere technische Hintergründe der Radiologie vermittelt hat.

Besonderer Dank gilt der Arbeitsgruppe MR-Elastografie um Dr. rer. nat. Ingolf Sack und PD Dr. rer. nat. Jürgen Braun, die die MR-Elastografie an der Charité aufgebaut haben. Danke insbesondere auch an Dr. rer. nat. Dieter Klatt, der die Leber-Projekte maßgeblich betreut hat. Herrn PD Dr. med. Marc Dewey möchte ich für seine kompetenten Ratschläge zur Planung und Durchführung zahlreicher Projekte danken.

Danke an Herrn Oberarzt Dr. med. Jürgen Stockhaus, der es über Jahre geschafft hat, die komplexen Anforderungen der Dienstplan-, Dienstreise- und Rotationsgestaltung in einem universitären Umfeld konsequent, objektiv und ehrlich umzusetzen.

Danke an Herrn Dr. rer. med. Carsten Warmuth, der mir bei vielen physikalisch technischen Fragen und Problemen der MRT behilflich war und als Ansprechpartner für Grundlagen und das Verständnis der Magnetresonanz wertvolle Unterstützung und Anleitung gegeben hat. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Alto Stemmer danken, der eine unkomplizierte Kooperation zwischen Industrie und Universität ermöglichte und mit seinen Entwicklungen viele meiner Projekte maßgeblich unterstützt hat.

Insbesondere danken möchte ich auch Herrn William G. Bradley Jr, MD, PhD, FACR, Professor and Chairman, Department of Radiology, University of California San Diego, der

mich über Jahre hinweg protegiert hat und mich bereits als Student davon überzeugt hat, den Beruf des Radiologen mit dem Schwerpunkt MRT einzuschlagen.

Dank gilt weiterhin Herrn PD Dr. rer. nat. Wolfgang Nitz, Siemens AG und Universitätsklinikum Regensburg, der mich bereits als Student für das Fach Radiologie und hier insbesondere für die Kernspintomografie begeistert hat, und mir durch seine Empfehlung einen Aufenthalt am Long Beach Memorial Medical Center bei William Bradley ermöglicht hat, ein Umstand, der meine medizinische Laufbahn entscheidend geprägt hat.

Danken möchte ich schließlich meinem Doktorvater Professor Dr. med. Michael Nerlich, Leiter der Abteilung Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, der mich über Jahre als Zivildienstleistender, Student und Arzt im Praktikum protegiert hat.

Zuletzt möchte ich meinen Kollegen an der Charité, Drs. Christian Klöters, Moritz Wagner, Matthias Rief, Tobias Franiel, Gerd Diederichs, Ahi Sema Issever, Thomas Kröncke, Sonja Kandel, Thomas Elgeti, Florian Engelken, Max Kentenich, Lasse Krug, Susan Meier, Matthias Mühler, Eberhard Siebert, Hans-Christian Bauknecht, Christian Althoff, Patrick Hein, Eva-Maria Fallenberg, Christian Enzweiler und Alexander Robert Lembcke danken, die für gute Teamwork und gute Stimmung auch über den klinische Alltag hinaus gesorgt haben.

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, daß

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

17. April 2009

Dr. Patrick Asbach