

# Risonanza magnetica: Metodi quantitativi per il monitoraggio della fibrosi, della steatosi e dell'accumulo di ferro nel fegato.

MAGNETIC RESONANCE: QUANTITATIVE METHODS FOR THE MONITORING OF FIBROSIS, STEATOSIS AND IRON ACCUMULATION IN THE LIVER.

MARIA ROSELLA LONGO\*, MARIO BIANCHETTI\*, MAURIZIO MOREA\*, MARUSKA TABACCO\*, MIRKO COSTA\*, IVAN BERRETTA\*, FELICIA COROIAN\*, VINCENZO SCHININÀ\*\*, DOMENICO CHIAPPETTA\*\*, ELISA BUSI RIZZI\*\*.

\*TSRM Dott. presso la UOC di Diagnostica per Immagini Istituto Nazionale per le Malattia Infettive IRCC "L.Spallanzani" Roma

\*\* Medico Radiologo Dott. presso la UOC di Diagnostica per Immagini Istituto Nazionale per le Malattia Infettive IRCC "L.Spallanzani" Roma

**PAROLE CHIAVE:** Rm, Elasto-Rm, Fegato, Fibrosi, Cirrosi, Steatosi, Sovraccarico Di Ferro  
**KEY WORDS:** MRI, MR Elastography, liver, fibrosis, cirrosis, steatosis, accumulation iron

## ABSTRACT

Sintesi: La tecnica considerata di riferimento nella stadiazione della fibrosi epatica è la biopsia epatica, nonostante i suoi limiti e le problematiche legate alla invasività dell'approccio. Negli ultimi anni si è però verificato un crescente interesse per metodiche non invasive in grado di identificare e stadiale la fibrosi. Attualmente la risonanza magnetica (RM), grazie all'utilizzo di una innovativa tecnica elastografica, sembra rappresentare il metodo più accurato nello studio di questa patologia. Inoltre, l'associazione di tale indagine alla tecnica STARMAP, permette, in un'unica sessione d'esame, la valutazione della steatosi e dell'accumulo di ferro a livello epatico. Gli studi pubblicati sull'argomento non sono comunque numerosi ed il ruolo della RM nella diagnostica della fibrosi epatica deve ancora essere definito. Obiettivi: Standardizzare un protocollo dedicato allo studio della fibrosi epatica che comprenda anche la valutazione della steatosi e del ferro intraepatico. Materiali e metodi: La RM è stata eseguita con apparecchiatura da 1,5 T (HD Signa Exciting GE Medical System, Wis, USA) dotata di dispositivo specifico MR TOUCH ed implementata con sequenza STARMAP per la quantificazione della steatosi e del ferro intraepatico. Le immagini RM ottenute, elaborate con software dedicati, sono state analizzate da due specialisti in diagnostica per immagini, con 10 anni di esperienza nello studio RM del fegato. Risultati e conclusioni: La standardizzazione della sequenza di elastografia RM e di STARMAP, anche con possibilità di sfruttare l'imaging parallelo, ci ha consentito di analizzare agevolmente i soggetti inseriti nello studio. Le sequenze sono state ben tollerate dai pazienti, in quanto richiedono una breve permanenza in sala macchina ed una volta elaborate automaticamente con gli opportuni algoritmi, permettono di calcolare la durezza del parenchima epatico, la steatosi e l'accumulo di ferro attraverso il posizionamento di regioni di interesse. Per la brevità di esecuzione delle sequenze è stato possibile inserire sia l'elastografia sia la tecnica Starmap nel più ampio protocollo di studio dell'addome, con evidenti ricadute positive sul momento diagnostico dell'esame. L'elastografia permette inoltre la valutazione della durezza del parenchima splenico, fornendo informazioni non invasive sul grado di ipertensione portale, e di quella di eventuali focalità epatiche, dato ulteriore per la discriminazione tra lesioni benigne e maligne.

*Introduction: Hepatic biopsy is considered the reference technique in the staging of hepatic fibrosis, despite its limits and invasiveness. Therefore a growing effort has lately being made to identify less invasive methodologies. Amongst them, MR Elastography is considered the most accurate non invasive methodology. Furthermore, the association of this investigation with the STARMAP technique allows, in a single examination session, the assessment of steatosis and iron accumulation in the liver. Published studies on the subject are not however numerous, and the role of MRI in the diagnosis of liver fibrosis has to be still defined. Obj. To define a standard protocol for the use of MRI in the investigation of liver fibrosis that also includes the evaluation of intrahepatic steatosis and accumulation iron. Equipment and Methodology: MR elastography was performed on a 1.5 T unit (HD Signa Exciting machine GE Medical System, Wis, USA) with a MR TOUCH specific device (GE Medical System, Wis, USA) implemented with STARMAP sequence for the quantification of steatosis and intrahepatic iron. MR images obtained, processed with dedicated software, were analyzed by two specialists in diagnostic imaging, with 10 years of experience in MR imaging of the liver. Results and Conclusions: The standardization of the sequence of MR elastography and Starmap and the use of a MR elastography sequences and parallel imaging have allowed an easier investigation on selected patients. The sequences were well tolerated by the patients, since they require a short stay in the machine room, and once processed automatically with the appropriate algorithms, allow to calculate the hardness of the hepatic parenchyma, steatosis and accumulation of iron through the positioning of regions of interest. MR elastography is a safe, non invasive, comfortable technique with excellent accuracy for assessing hepatic fibrosis. Further MR elastography provides results on stiffness of the spleen and solid liver tumors, which can be used for determining portal hypertension and for depicting new characterization parameters for differentiating benign and malignant liver tumors. it has been included in the overarching protocol for abdomen investigation. For the brevity of execution sequences, it was possible to enter both elastography technique and Starmap in the broader study protocol of the abdomen, with obvious positive effects on the diagnostic exam time. Therefore MR elastography could be part of abdomen protocol study. Elastography also allows the evaluation of the hardness of the splenic parenchyma, providing a non-invasive information about the degree of portal hypertension, and any other focal liver lesion, giving a further information necessary to discriminate between benign and malignant lesions.*

## INTRODUZIONE

La fibrosi è un'alterazione dell'elasticità del parenchima epatico, dovuta all'accumulo di tessuto di tipo "cicatriziale" nell'ambito del fegato, a genesi multifattoriale (HBV, HCV, epatopatia alcolica, NASH, steatosi, sovraccarico di ferro e rame), che determina il sovertimento strutturale progressivo dell'organo, caratteristico delle epatopatie croniche (EC). Lo stadio della fibrosi identifica il momento evolutivo nella storia naturale dell'EC ed è fondamentale per la prognosi e la gestione clinica, infatti la scelta terapeutica corretta è tanto più efficace quanto più precoce (1-3). La steatosi rappresenta la patologia epatica più diffusa nel mondo industrializzato. L'obesità, l'epatite virale, l'abuso di alcool, alcuni farmaci sono tra le principali cause di questa epatopatia benigna, che può però evolvere verso forme necrotico infiammatorie gravi fino alla cirrosi. Il trattamento precoce della steatosi impedisce questa evoluzione infausta. Diverse cause e meccanismi patogenetici determinano il sovraccarico di ferro intraepatico. Anche in questo caso, la diagnosi precoce è fondamentale per evitare complicazioni ferro-correlate e la valutazione accurata della quantità di sovraccarico di ferro è necessaria per guidare la terapia e per definire la prognosi. La biopsia epatica rappresenta il "gold standard" per la diagnosi e la stadiazione della fibrosi, della steatosi e del ferro intraepatico, tuttavia, anche se affidata ad operatori esperti, il rischio di complicazioni della procedura è ridotto ma non è assente (4) e la sua accuratezza diagnostica può essere influenzata da errori di campionamento, correlati alla non uniforme distribuzione delle patologie, ed alla variabilità inter ed intra osservatore (5). Negli ultimi anni si sono pertanto moltiplicati studi per la ricerca di una metodica altrettanto affidabile, gradita al paziente, non invasiva e ripetibile, in grado di identificare la fibrosi, la steatosi ed il ferro intraepatico, stadiarne la severità e monitorare la risposta alla terapia. In questo contesto si inserisce l'approccio del tutto innova-

tivo rappresentato dall'elastografia mediante RM (ERM) e dalla tecnica Starmap, metodi non invasivi di imaging quantitativo che valutano la durezza del parenchima epatico, la steatosi ed il sovraccarico di ferro, identificandone e misurandone esattamente l'incremento quale diretta conseguenza della fibrosi epatica (6-18).

## PRINCIPI DI ERM EPATICA

La ERM è una tecnica idonea alla caratterizzazione in vivo di alcune proprietà tissutali biomeccaniche, come la durezza (6-7), ed è basata sulla produzione di onde a bassa frequenza meccanica (60 Hz) da parte di un dispositivo acustico (driver acustico) collocato in prossimità del magnete. Queste onde, attraverso un sistema vibrante (driver passivo) posizionato sull'aia epatica, si propagano al fegato sottostante. Se le onde sono applicate in modo continuo, la velocità di propagazione è rappresentata dalla lunghezza d'onda. Le onde si propagano più rapidamente nei tessuti rigidi e più lentamente in quelli elastici e la lunghezza d'onda diviene maggiore all'aumentare della rigidità dei tessuti. Per acquisire le immagini relative alla propagazione di queste onde vengono utilizzate sequenze a contrasto di fase, gradient echo (GRE), spin echo (SE) o echo planari (EPI), sincronizzate con l'inspirazione, e gradienti sincronizzati alle onde meccaniche per la valutazione del moto oscillante (MEGs). Successivamente il risultato dell'acquisizione viene elaborato mediante un software dedicato (algoritmo d'inversione) idoneo all'analisi dei dati tissutali quantitativi. Da questa elaborazione scaturiscono la riproduzione, anche cinetica, delle onde propagate nel fegato e gli elastogrammi, mappe dove è possibile misurare la durezza tissutale mediante il posizionamento di apposite regioni di interesse (ROI). La tecnica, applicabile ai tomografi RM utilizzando appositi hardware e software esistenti in commercio, può utilmente implementare lo studio routinario del fegato grazie alla breve durata (circa 1 minuto) della sequenza utilizzata.

Lo studio può essere condotto senza limitazioni relative alla massa corporea del paziente, alla presenza di ascite o di spazi intercostali stretti come accade ad esempio per il Fibroscan, ma naturalmente subisce tutte quelle classiche inerenti la RM (claustrofobia, pace maker, etc).

## STARMAP

Innovativa relativamente alla semplicità e alla velocità con le quali è possibile non solo acquisire la sequenza, ma anche elaborare i dati in post processing per la valutazione della percentuale di steatosi, una sequenza gradient echo ad eco multipli, con basso flip angle e correzione per il T2\* (STARMAP) che, utilizzando le immagini di TE in fase e fuori fase, permette di determinare questa percentuale su tutto il parenchima epatico. E' possibile infatti campionare rapidamente il fegato in toto, collocando un volume di interesse nelle regioni epatiche che si decide di analizzare, utilizzando per confronto la milza. La stessa sequenza RM è inoltre utilizzabile per la identificazione e la quantificazione del deposito di ferro nel parenchima epatico, in questo caso i suoi risultati necessitano di una elaborazione successiva dedicata basata su algoritmi matematici specifici. Quando infatti il ferro viene posto in un campo magnetico acquisisce una forte magnetizzazione ed induce disomogeneità magnetica nei protoni adiacenti, che perdono la coerenza di fase con conseguente riduzione di segnale.

## MATERIALI E METODI

Il nostro Istituto dispone del sistema MR Touch (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA) integrato su un magnete superconduttivo 1.5 T (Signa HD plus, GE Medical System, Milwaukee, WI, USA). Lo studio viene effettuato utilizzando la bobina phased-array 8 canali (Coil HD 8 Ch. Body Array by GE) che migliora il rapporto segnale/rumore e un driver per l'emissione delle onde meccaniche a bassa frequenza. Il driver passivo, costituito da un dispositivo circolare che supporta una membrana con diametro 19 cm e spessore di 1.5 cm, viene posizionato sull'aia epatica, il suo centro all'altezza dell'a-



**Figura 1** - (A, B, C) A) Posizionamento driver; B) Posizionamento fascia elastica; C) Posizionamento bobina phased-array.

popfisi ensiforme dello sterno, ed assicurato al corpo del paziente con apposita cintura elastica, in modo tale da realizzare il miglior contatto con la parete toracica anteriore. Il driver passivo è quindi collegato attraverso un tubo flessibile di vinile, di 7 m di lunghezza e 2.5 cm di diametro, al driver attivo che produce le onde acustiche di 40-80 Hz (Figura 1 A,B,C).

Il paziente in posizione supina deve essere a digiuno da almeno 6 ore. Il digiuno è necessario perché l'afflusso ematico portale post prandiale potrebbe rappresentare un fattore confondente, in particolare sovrastimante, nella valutazione della durezza epatica. Abbiamo scelto di effettuare lo studio in espirazione, perché nella fase dell'espriro si riducono gli artefatti da chemical shift nell'interfaccia parenchima polmonare e parenchima epatico. La sequenza ERM che utilizziamo normalmente per le applicazioni cliniche sul fegato è una gradient echo (GRE) con MEGs per la valutazione del moto oscillante, imposti lungo l'asse longitudinale del corpo (direzione Z). La sequenza STARMAP che utilizziamo, invece, per la quantificazione della steatosi e del sovraccarico di ferro è una gradient echo (GRE) multiecho T2\* dipendente. Gli esami sono stati acquisiti con l'utilizzo del trigger respiratorio secondo il seguente protocollo:  
Localizer 3 plane SSFSE bh in espriro

Freq. FOV 48, Phase FOV 1, Slice Thickness 8, TR Minimum, TE 80, Freq. Dir. Unswap, Freq. 352, Phase 192, Bandwidth 62,50, Coil HD 8 Ch Body Upper

Calibration Scan Plane Axial bh in espriro

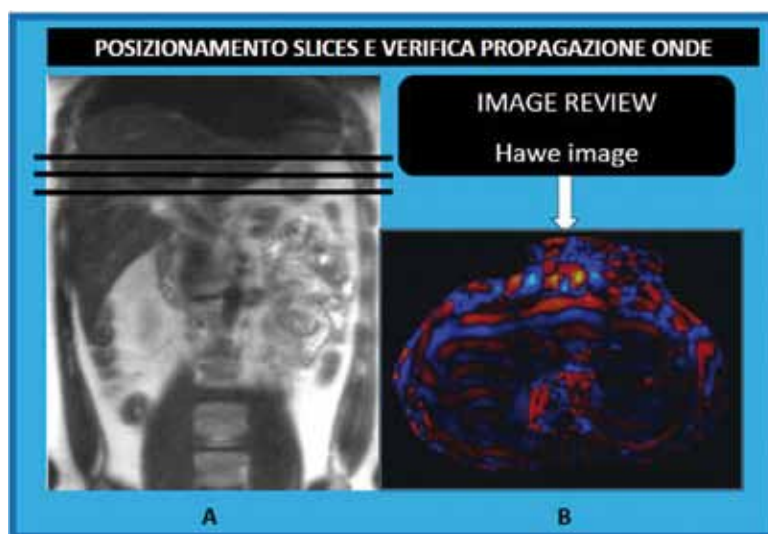
Freq. FOV 48, Slice Thickness 15, Freq. Dir. R/L, Slices 30, TE 1.3, Bandwidth 31.0, Coil HD 8 Ch Body Upper

MR Touch Scan Plane Axial in espriro Time 01:46 sec.

Freq. FOV 42, Phase FOV 1, Slice Thickness 8, Spacing 2, Freq. Dir. R/L, Acqs. Before Pause 1, Slices 4, TR 50, TE 22, Flip Angle 30, Nex 1, Frequency 256, Phase 64, Bandwidth 31,25, TE(s) per scan 1, Coil HD 8 Ch Body Upper, Mode 2D, MR Touch

Temporal Phases 4, Driver Frequency 60 Hz, Driver Amplitude 50%, MEG Direction Z, Driver Cycle Per Trigger 3, MENC 32.1 um/rad

Lo sequenza viene effettuata prescrivendo sul piano coronale del localizer 3 plane 3-4 slices in sezione assiale, una per ogni apnea espiratoria, acquisite nella fase finale dell'espirazione e posizionate in modo da comprendere la più ampia dimensione trasversale del fegato, evitando la cupola epatica e la porzione inferiore del fegato. La sequenza GRE è sincronizzata con le onde acustiche generate dal driver attivo e applicate dal driver passivo sul paziente (Figura 2 A). La durata di acquisizione per ciascuna sezione assiale è di 21 secondi. Nel caso di pazienti impossibilitati a mantenere l'apnea espiratoria per tale lasso di tempo, onde evitare che l'esame venga inficiato da artefatti respiratori, utilizziamo la sequenza MR Touch Asset Scan Plane Axial in espriro Time 01:08 sec. Quest'ultima sequenza presenta gli stessi parametri della precedente, tranne che per l'utilizzo di Asset 2D e fattore di accelerazione 2, che permettono l'acquisizione di ogni sezione in soli 16 sec. anziché 21 sec. In genere le onde di vibrazione sono ben tollerate dai pazienti e non generano specifici disagi. Al termine dell'acquisizione, è necessario aspettare che il software elabori l'immagine, per verificare con la funzione CINE che la propagazione delle onde meccaniche a bassa frequenza all'interno del fegato sia avvenuta corret-



**Figura 2** - (A e B) A) Posizionamento slices; B) Image Review a dimostrazione della corretta propagazione delle onde nel parenchima epatico.

tamente (Figura 2 B).

Durante l'elaborazione della sequenza MR Touch per l'utilizzo della funzione CINE è possibile, onde ridurre i tempi di esecuzione e la permanenza in sala del paziente, procedere all'acquisizione della sequenza STARMAP, per la quantificazione della steatosi e del ferro, secondo i seguenti parametri:

STARMAP Scan Plane Axial in espirio Time 13 sec.

Freq. FOV 42, Phase FOV 0,80, Slice Thickness 8, Spacing 6, Freq. Dir. R/L, Slices 3, TR 149.5, TE minimum 1.1, Flip Angle 25, Nex 1, Frequency 128, Phase 96, Bandwidth 62,50, TE(s) per scan 6, Chem SAT FAT, Schim AUTO, Zip 512, Coil HD 8 Ch Body Upper.

Grazie al tempo di acquisizione ridottissimo 13 sec., la sequenza è ben tollerata e non è necessario, in questo caso, aspettare alcuna elaborazione dell'immagine da parte del software, ma constatare esclusivamente, tramite il gating respiratorio, che il paziente abbia mantenuto l'apnea espiratoria durante l'acquisizione (Figura 3).

Terminata l'acquisizione e verificata la correttezza della sequenza MR TOUCH con la funzione CINE, si passa all'elaborazione delle immagini ottenute.

### ELABORAZIONE IMMAGINI MR TOUCH

L'elaborazione delle immagini si ottiene con la sequenza a contrasto di fase, in grado di misurare il moto e gli spostamenti che si producono durante le vibrazioni. Le informazioni relative a questi spostamenti vengono ricostruite automaticamente, sottoforma di onde di propagazione e mappe di durezza, mediante il calcolo della inversione dell'equazione differenziale della propagazione delle onde. L'ampiezza delle onde e la loro velocità di propagazione sono direttamente proporzionali alla durezza epatica, infatti a maggiore lunghezza d'onda e maggiore velocità corrispondono maggiori gradi di durezza. Mediante gli elastogrammi è poi possibile misurare la durezza tissutale mediante il campionamento di apposite regioni di interesse (ROI). Le ROI devono essere disegnate su

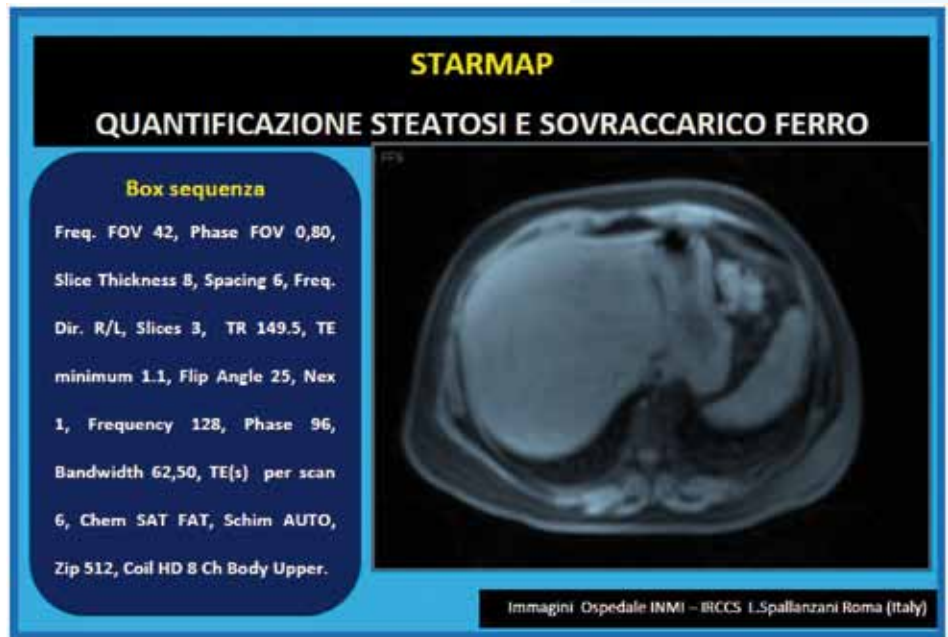


Figura 3 - STARMAP.

regioni con modelli chiari di onde e non devono contenere nessun vaso di grosse dimensioni (calibro <8 mm). Anche per disegnare la ROI, è buona norma visualizzare le immagini delle onde in un filmato ciclico (Fig. 2 B) ed accertarsi che le onde, rosse e blu alternate, siano ben propagate nell'area di misurazione. E' consigliabile che le misure vengano effettuate con ROI di almeno 1.5 cm<sup>2</sup>, posizionate alla distanza di almeno una lunghezza d'onda dalla cupola epatica e di mezza lunghezza d'onda dal restante bordo epatico, evitando misure in eventuali aree

calde dette hot spot, aree cioè di marcata e disomogenea intensità del segnale sottostanti alla regione in cui viene posto il driver passivo (Figura 4).

### ELABORAZIONE IMMAGINI STARMAP PER QUANTIFICAZIONE STEATOSI

L'applicazione sulla Workstation per la sequenza STARMAP, che utilizza la innovativa tecnica proposta da Guiu e coll (21), elabora le immagini di TE in fase e fuori fase, permettendo di determinare rapidamente

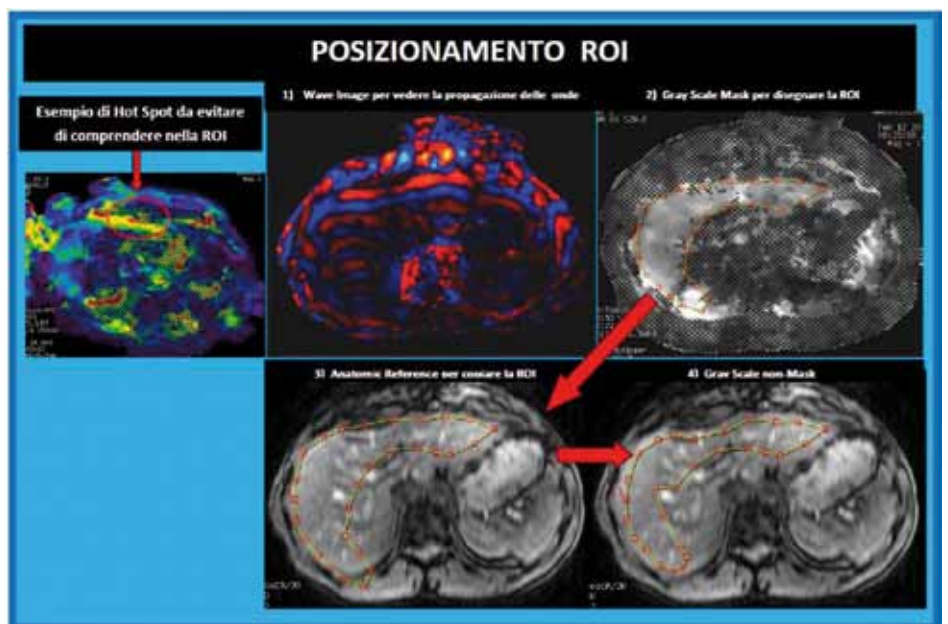


Figura 4 - Posizionamento ROI ERM.

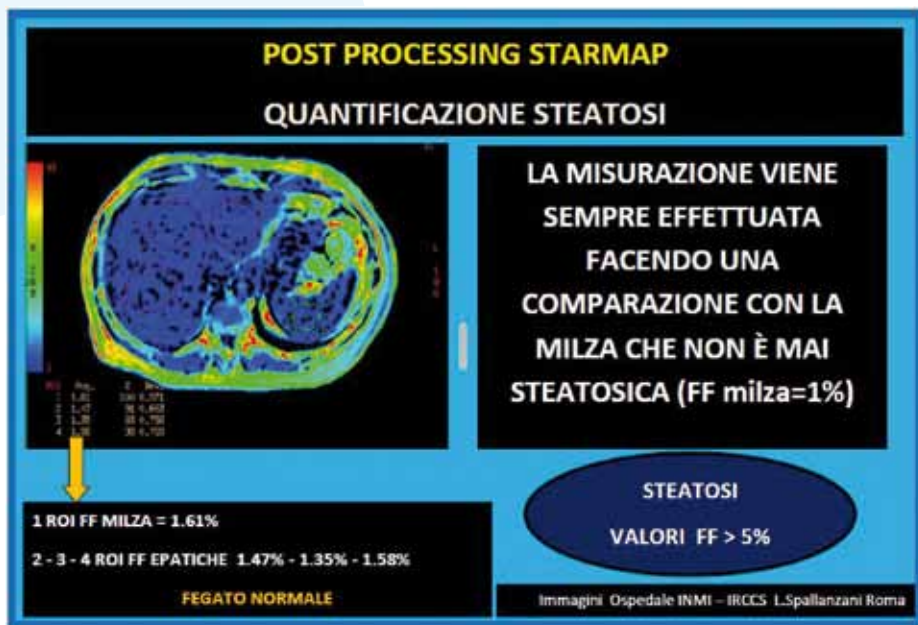


Figura 5 - Elaborazione STARMAP steatosi.

la Fat Fraction su tutto il parenchima epatico, attraverso l'utilizzo di ROI di campionamento confrontate con il valore di riferimento della milza che non risulta essere mai steatosica (1% FF) (Figura 5)

Elaborazione immagini STARMAP per quantificazione ferro. Sempre utilizzando l'applicazione STARMAP sulla Workstation della Risonanza Magnetica è possibile quantificare se ci sia o meno un sovraccarico di ferro, che porterebbe, come la steatosi, ad una accelerazione nell'evoluzione della fibrosi epatica. Disegnata la regione di

interesse (ROI) si elabora una CO-LORMAP per verificare l'omogeneità della distribuzione del ferro intraepatico, terminato il processo l'applicazione automaticamente salva un report con una curva di riferimento e la quantificazione del ferro espresso in mg/g di tessuto epatico secco, valori superiori a 2 mg/g vengono considerati patologici (Figura 6).

**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

I dati disponibili in letteratura sono concordi nel definire la ERM il metodo più accurato nella diagnosi

e nella stadiazione della fibrosi epatica (AUROC= 92%-100%), in particolare la tecnica risulta affidabile nell'identificare gli stadi iniziali della patologia, con una eccellente riproducibilità intra ed inter osservatore (15). Il fegato normale ha una durezza significativamente inferiore a quella dei fegati fibrotici e per la stadiazione, in relazione alle diverse eziologie, è possibile utilizzare dei valori soglia (Tabella 1, Figura 7) che correlano la durezza espressa in kPa con gli stadi istologici della fibrosi valutati con il sistema Metavir (8-18)

| Stiffness | Fibrosis      |
|-----------|---------------|
| 2.30 kPa  | F0 vs F1-4    |
| 3.20 kPa  | F0 -1 vs F2-4 |
| 4.00 kPa  | F0 -2 vs F3-4 |
| 4.60 kPa  | F0 -3 vs F4   |

Tabella 1 Valori di riferimento unità kPa e stadiazione.

ERM inoltre è in grado di rilevare le alterazioni che si producono nel fegato in corso di steatoepatite non dipendente da alcool (NASH) prima dell'insorgere della fibrosi, capace quindi di discriminare tra steatosi non dipendente da alcool (NAFLD) e la sua possibile evoluzione necroinfiammatoria, che si realizza in oltre il 25% dei casi, con una sensibilità del 94% ed una specificità del 73%

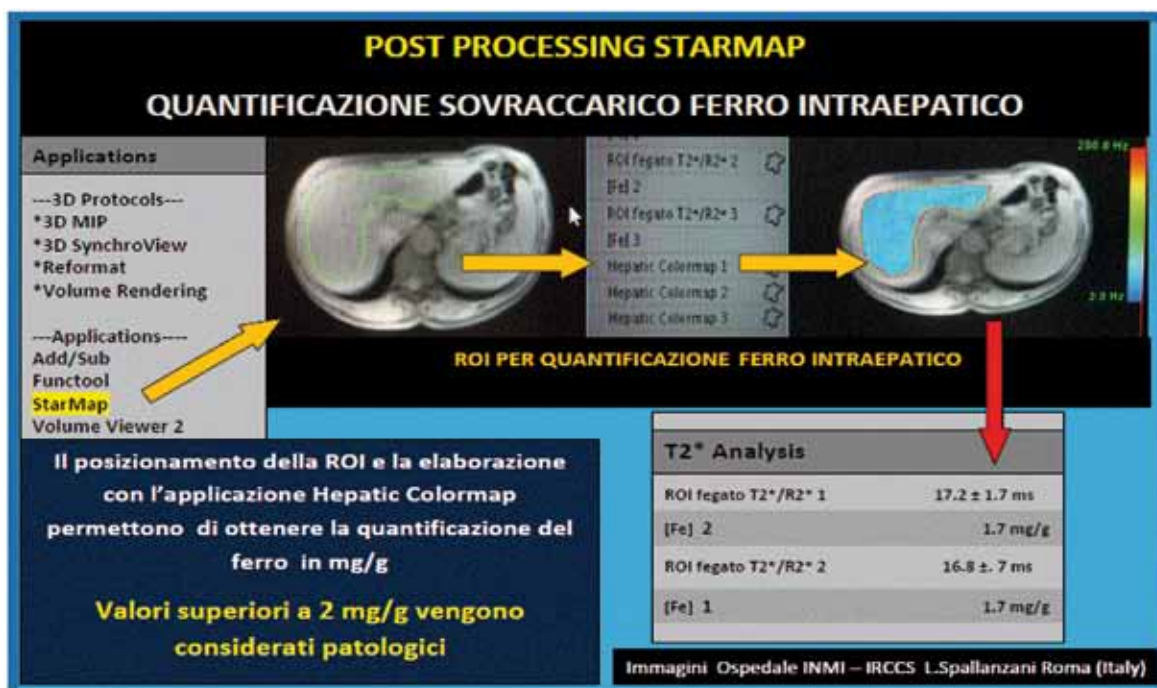


Figura 6 - Elaborazione STARMAP sovraccarico ferro.

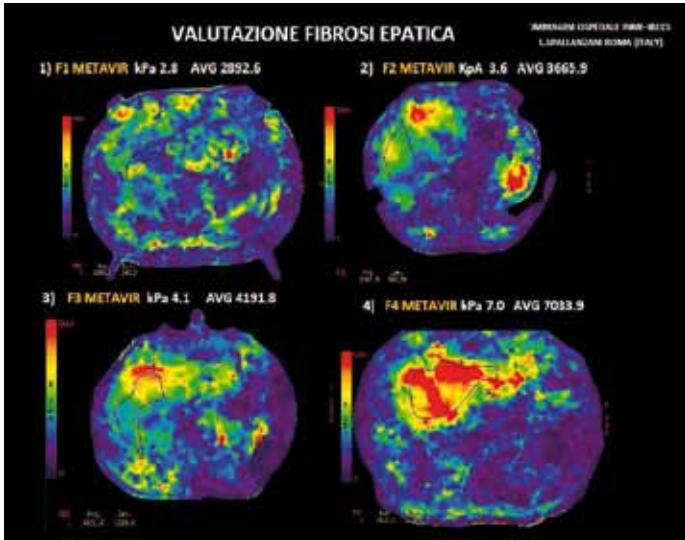


Figura 7 - Stadi fibrosi.

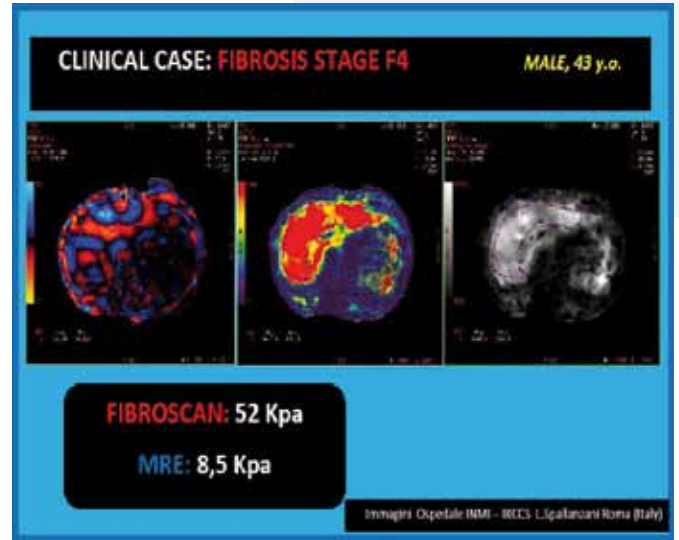


Figura 8 - Casi clinici: fibrosi stadio F4, maschio di anni 43, valori 8,5 kpa

(AUROC = 0.93) (14). Considerando l'efficacia della ERM per la valutazione della fibrosi e della STARMAP per la quantificazione della steatosi e del sovraccarico di ferro, è auspicabile che la sequenza, di esecuzione agevole e veloce, allo scopo di fornire una valutazione completa dei parametri epatici, vengano incluse nel protocollo di studio standard del fegato in corso di EC. Infatti identi-

ficando con accuratezza la presenza di fibrosi epatica e discriminandone gli stadi in rapporto all'eziologia e alla quantificazione della eventuale presenza di steatosi e di sovraccarico di ferro, tale indagine di RM risulta in grado di guidare la biopsia epatica o di sostituirla, almeno nella valutazione longitudinale della risposta alla terapia (Figura.8).

Mediante la sequenza è inoltre pos-

sibile valutare, in corso di ipertensione portale, anche la fibrosi splenica, selezionando quindi i pazienti da avviare ad endoscopia per dettagliare lo studio delle varici esofagee (19). Infine l'ERM può essere utilizzata anche per la valutazione quantitativa della durezza delle focalità epatiche, fornendo quindi nuovi parametri per la caratterizzazione delle lesioni (20).

## BIBLIOGRAFIA

1. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-1740
2. Friedman S, Bansal M. Reversal of hepatic fibrosis- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43:582-588
3. Fowell A, Iredale J. Emerging therapies for liver fibrosis: *Dig Dis* 2006; 24:174-183
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicenter retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2 :165-173
5. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of the liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-1457
6. Muthupillai R, Lomas D, Rossman P, Greenleaf J, Manduca A, Ehman R. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269: 1854-1857
7. Manduca A, Oliphant T, Dresner M, et al. Magnetic resonance elastography : non-invasive mapping of tissue elasticity . *Med Image Anal* 2001;5:237-254
8. Rouviere O, Yin M, Dresner M et al. MR elastography of the liver : preliminary results. *Radiology* 2006;240:440-448
9. Yin M, Talwalkar J, Glaser K, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207-1213.e1202
10. Huwart L, Sempoux C, Vicaux E, et al. Magnetic resonance elastography for the non invasive staging of the liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40
11. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic Resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical application. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:544-555.
12. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JR et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332-342.
13. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion weighted imaging. *Am J Roentgenol* 2011;196:553-561.
14. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, et al. Early detection fo non-alcoholic steatohepatitis in patients with non –alcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011;259:749-756.
15. Shire NJ, Yin M, Chen J, et al. Test-retest repeatability of RM elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *J Magn Reson Imaging* 2012;34:947-955.
16. Hines CD, Bley TA, Lindstrom MJ, Reeder SB. Repeatability of Magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:725-731.
17. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Magnetic resonance elastography for the detection ad staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur Radiol* 2014;24:70-78
18. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Mag Reson Med Sci* 2012;11:291-297.
19. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, et al. Feasibility and significance of in vivo mean spleen stiffness measurement by magnetic resonance elastography for assessing portal hypertension. *Am J Roentgenol* 2009;193:122-127
20. Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, et al. MR Elastography of liver tumors: preliminary results. *Am J Roentgenol* 2008;190:1534-1540
21. Boris Guiu, Jean-Michel Petit, Romaric Loffroy, Douraied Ben Salem, et al. Quantification of Liver Fat Content : Comparison of Triple-Echo Chemical Shift Gradient-Echo Imaging and in Vivo Proton MR Spectroscopy1, *Radiology* 2009; 250:95-102