

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V02210138

Magnetisk resonans-elastografi af hjernen

Jan Saip Aunan-Diop¹, Christian Bonde Pedersen¹, Ulla Jensen², Bo Halle¹, Sune Munthe¹, Fredrik Harbo² & Frantz Rom Poulsen¹

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V02210138

HOVEDBUDSKABER

- Intrakraniell patologi er ofte ledsaget af ændringer i vævenes mekaniske egenskaber.
- Elastografi er en noninvasiv metode, hvormed man kan kvantificere disse ændringer.
- Elastografi har potentialet til at blive et klinisk redskab til præoperativ bestemmelse af tumorkonsistens og udredning af normaltrykshydrocefalus.

Magnetisk resonans-elastografi (MRE) er inden for neurokirurgi en eksperimentel MR-skanningsmodalitet, der muliggør kvantificering af vævets mekaniske egenskaber. Metoden beskrives ofte som den billeddiagnostiske ækvivalent til palpation og muliggør noninvasiv beskrivelse af hårdhed, adhærens, homogenitet og en række andre parametre. MRE blev først beskrevet i 1995 [1]. Her lykkedes det at lave fasekontrastbilleder af udbredelsen af bølger i gel og ud fra disse beregne materialets elasticitet (shear modulus, hårdhed, kPa).

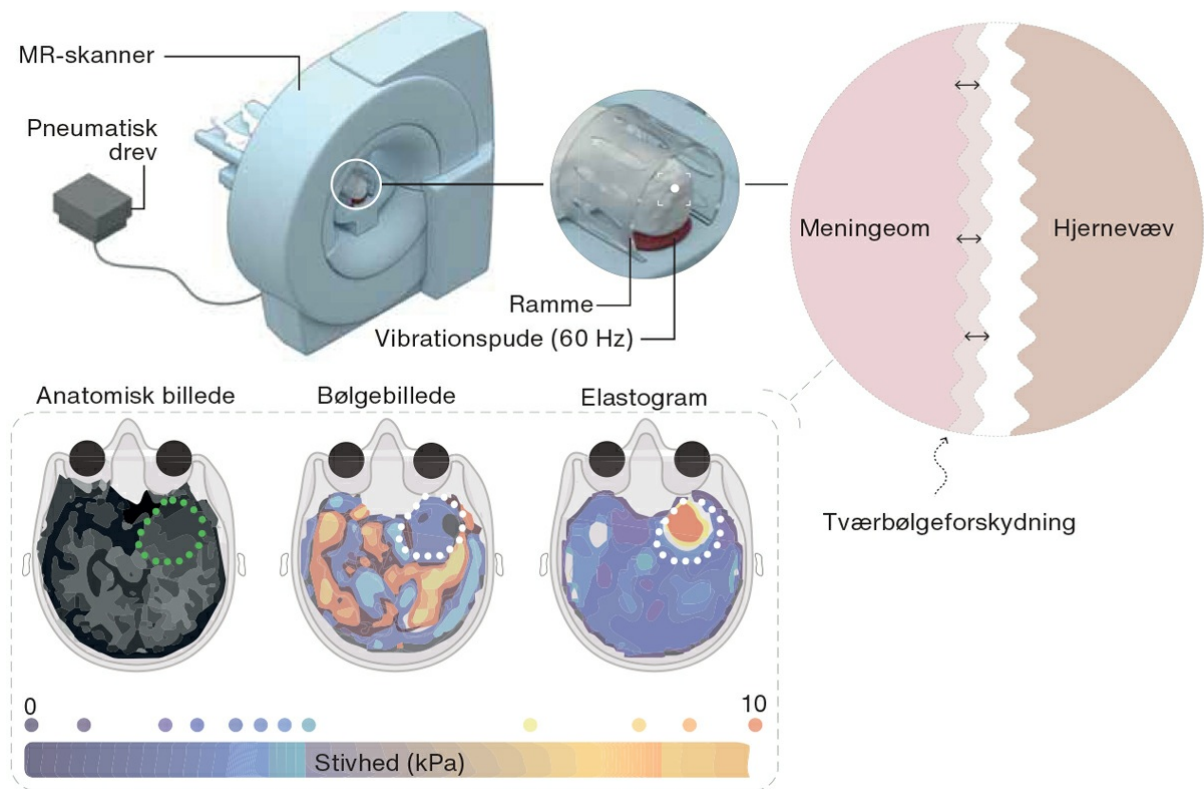
Muligheden for at benytte MRE er interessant i det neurokirurgiske speciale. Tekniske hjælpemidler såsom neuronavigation, operationsmikroskoper og bedre billeddiagnostik har generelt gjort neurokirurgiske indgreb mindre invasive med færre risici. Til trods herfor er der fortsat peroperative forhold, som ikke kan forudsiges. De inkluderer konsistensen af det patologiske væv og dets adhærencer til omkringliggende strukturer. Begge dele har betydning for planlægning og gennemførelse af et operativt indgreb. Målinger af elasticitet giver et nyt indblik i fysiologiske og patologiske tilstande i centralnervesystemet og er af interesse i klinisk og basalvidenskabelig kontekst. Metoden anvendes allerede klinisk til stadietdeling af leverfibrose og eksperimentelt ved en række andre sygdomme (Tabel 1). Elastografi af hjernen er specielt udfordrende pga. det hårde omkringliggende kranie. MRE-teknologien kan potentielt bidrage til optimering af diagnostik, operationsforberedelse og behandlingsvalg.

TABEL 1 Eksempler på klinisk og eksperimentel brug af magnetisk resonans-elastografi.

Organ	Klinisk/eksperimentelt
Muskelvæv	Studier af neuromuskulære sygdomme
Lever	Vurdere fibrosestadie, tidlig detektion Bestemmelse af fibrosens ætiologi
Brystkræft	Tumors konsistens og adhæsion Skelne mellem maligne og benigne tumorer Vurdere metastasepotentiale af tumor
Lever, milt	Detektion af portalvenehypertension
Hjerne	Tumors konsistens, adhærens, malignitetsgrad Skelne mellem forskellige demenstyper Neurotraumer og skademekanismer Neurodegenerativ sygdom herunder tidlig detektion af multipel sklerose Aldersrelaterede forandringer

Overordnet består MRE af tre faser [2-4]: 1) Den første fase kaldes mekanisk excitation (**Figur 1**). Her introduceres tværbølger ind i kraniet typisk ved brug af en vibrerende pude, som er placeret under patientens hoved. Puden vibrerer med en frekvens, som typisk er 60 Hz, hvilket er et kompromis mellem signalstyrke, støj, penetrationsdybe og opløsning [5, 6]. 2) Bølgerne genererer en kompression af vævet, og dermed en deformation. Når der er etableret excitation, tages der fasekontrastbilleder i de forskellige kompressionsfaser. På denne måde kan forskydningen i vævet kodes ind og bølgebillederne genereres. Den bølgegenererede forskydning beskrives med vektorer, der muliggør beskrivelse af position på tværs af billederne [3, 4, 6]. 3) Ved en kompleks post-processering (direkte eller indirekte inversion) af billederne generes et stivhedskort, et elastogram [4]. I elastogrammerne kan en række mekaniske parametre beskrives, herunder shear modulus (kPa) og damping ratio, der begge siger noget om konsistensen af vævet (**Tabel 2**). De målte værdier er afhængige af både vævets egenskaber og de måletekniske metoder. Pga. stor variation i sidstnævnte er sammenligning på tværs af studier svær at foretage på nuværende tidspunkt. Totalt tager det ca. syv minutter at optage billederne. Post-processering sker i dag manuelt, men det forventes, at der udvikles automatiske løsninger som dem, der findes for leverelastografi. Udstyret koster 13.000-40.000 euro afhængig af leverandør.

FIGUR 1 Oversigt over magnetisk resonans-elastografimetode: Den vibrerende hovedpude sørger for mekanisk excitation og kompression af vævet. Billeder tages på forskellige tidspunkter i kompressionsfaserne, og bølgebillederne genereres. Efter en kompleks matematisk post-processing genereres et elasticitetskort (elastogram), der kvantitativt beskriver vævskonsistens med en opløsning på 3 mm³.



TABEL 2 Oversigt over fagspecifikke begreber.

Term	Beskrivelse
Elasticitet	Et legemes evne til at antage sin oprindelige form efter deformation
Shear modulus	Et kvantitativt mål af de forskellige legemes konsistens baseret på forholdet mellem tryk og kompressionsgrad Der kræves højere tryk for at komprimere et hårdt legeme en given afstand Det modsatte gælder for et blødt legeme Enheden er kPa
kPa	SI-deriveret tryk enhed der angiver kræfter som påvirker et givet areal
Elastogram	Et kort der giver information om konsistens
Damping ratio	Beskriver hvordan en bølges svingninger aftager over tid og påvirkes bl.a. af materialets konsistens
Ex vitro-elasticitetsmålinger	Laboratoriebaserede metoder der tillader kvantitering af elastiske egenskaber
Slip interphase imaging	MRE-baseret metode der fokuserer på den relative forskel i bevægelse i de forskellige områder Dette kan bruges til at vurdere adhærensgrad i overgangszoner
Eftergivlighed	Evnen til volumenændring pr. ændring i tryk

MRE = magnetisk resonans-elastografi; SI = Système International d'Unités (det metriske system).

MED MAGNETISK RESONANS-ELASTOGRAFI KAN MAN SKELNE MELLEM HÅRDE OG BLØDE MENINGEOMER

Konsistensen af meningeomer er i nogle tilfælde en afgørende faktor for, om radikal operation er mulig, og for omfanget af risici ved operationen. Præoperativ viden om konsistens og relation/adhærens til omkringliggende ofte vitale strukturer kan derfor være af prognostisk betydning [7]. De blødeste tumorer kan fjernes næsten udelukkende ved brug af sug, mens de hårdere tumorer kræver ultrasonisk aspiration eller afbidning i mindre stykker [8]. I dag er åben resektion af meningeomer standard, men minimalt invasive metoder med endoskopi vinder også langsomt indpas. Uanset den kirurgiske modalitet kan information om tumorkonsistens således være af værdi for den operative strategi, operationsplanlægningen og risikovurderingen. Det kan f.eks. tænkes, at man vil vælge at resecere hårde tumorer tidligere og dermed undgå besværlige operationer senere. Med MRE kan man skelne mellem et stort spektrum af hårdhedsgrader, præoperativt og noninvasivt. I et klinisk studie med sammenligning af neurokirurgens intraoperative vurdering af tumorens hårdhedsgrad med den præoperative MRE-shear modulus fandt man god overensstemmelse de to imellem [9]. Der er udviklet et standardiseret 5-skala-graderingssystem til kirurgens intraoperative vurdering af konsistensen af intrakranielle meningeomer [8]. Senere har en forskergruppe fra Mayo Clinic karakteriseret de elastiske egenskaber i meningeomer langs et større spektrum [10]. Studiet manglede dog en god referencemåling og var begrænset af dårligere billedopløsning, end hvad dagens teknologi muliggør. Desuden blev der ikke taget hensyn til den heterogenitet, som ofte findes i tumorvævet.

Den teknologiske udvikling har muliggjort MRE-teknik med en opløsning på 3 mm³, hvilket er højere end den oprindelige førstegenerationsopløsning på 4 mm³ [11]. Dette muliggør bedre karakterisering af inhomogene meningeomer og dermed mulighed for at planlægge, hvilke kirurgiske redskaber der optimalt skal anvendes ved det kirurgiske indgreb. Ex vitro-referencemålinger kan anvendes til korrelationer mellem den subjektive præoperative vurdering fra kirurgen og de præoperative MRE-målinger, så teknikken kan forfines yderligere.

En anden mulighed ved MRE er vurdering af meningeomernes adhærencer til det omkringliggende væv. Dissektion og operativ fjernelse vanskeliggøres, når tumoren er fastsiddende i hjernevæv, blodkar og/eller kranienerver [12]. Lavere resektionsgrad er korreleret til dårligere prognose [13]. Slip interface imaging er en MRE-baseret metode, der har potentiale til påvisning af eventuel tilstedeværelse af et sikkert dissektionsplan. Ved at introducere tværbølger kan bevægelse mellem tumoren og det omkringliggende væv benyttes til forudsigelse af graden af adhærens [12, 14]. Metoden har således en vis evne til at forudse graden af adhæsion intraoperativt [12]. Et lignende studie er udført på acusticusneurinomer [15], og formentlig vil MRE-teknologien med fordel kunne anvendes på flere andre intrakranielle tumortyper inkl. primære hjernetumorer, hypofysetumorer etc.

MAGNETISK RESONANS-ELASTOGRAFI OG NORMALTRYKSHYDROCEFALUS

Normaltrykshydrocefalus (NPH) er en tilstand med breddeforøget ventrikelsystem i fravær af ændrede intrakranielle trykforhold. NPH er en af få delvist reversible demenstilstande [16]. Diagnosen stilles ofte med en kombination af klassisk klinisk undersøgelse for demens, urininkontinens og gangforstyrrelser (Hakims triade) og radiologiske fund (DESH-score). For at undersøge, om en patient vil have gavn af shunt til afhjælpning af symptomerne, gennemføres bl.a. liquordynamiske undersøgelser. Et volumen på ca. 50 ml cerebrospinalvæske (CSF) tappes, og patienten undersøges for symptombedring. I nogle tilfælde foretages der også en lumbal infusionstest, hvor man evaluerer, om infusion af væske i CSF-rummet medfører en unormal stigning i det intrakranielle tryk (ICP). Disse undersøgelser er usikre og invasive, og det er vanskeligt med sikkerhed at udvælge de patienter, som vil have gavn af en shuntbehandling. Det formodes, at ændringer i hjernes biomekanik spiller en vigtig patofysiologisk rolle i NPH [17, 18]. Mistanke om ændringer i ventriklernes og hjernens eftergivelighed danner rationalet for MRE-studier hos denne gruppe patienter. Tidlige studier har vist modstridende resultater. Et tidligt tysk studie viste, at NPH var associeret med reduceret periventrikulær elasticitet [19]. Dette medfører en øget eftergivelighed af vævet – noget, der kan bidrage til en forklaring på det øgede ventrikelvolumen i fravær af øget ICP. I et amerikansk studie, hvor man undersøgte en lignende population, blev der beskrevet øget stivhed i cerebrum som helhed og særligt occipitalt, parietalt og temporalt [20]. Der er dog anvendt forskellige metoder til billedoptagelse og post-processering i de to studier, ligesom målingerne er foretaget forskellige steder i hjernen. De to studier er derfor ikke direkte sammenlignelige. Omvendt er det interessant, at begge studier har vist en målbar ændring i hjernes elastiske egenskaber hos patienter med NPH sammenlignet med disse egenskaber hos alderssvarende raske kontrolpersoner.

Da man sammenlignede patienter med NPH før og tre måneder efter shuntbehandling, var der sket en delvis normalisering i hjernes elasticitet [21]. Man vurderede den generelle ændring af shear modulus og den specifikke ændring af parametre, der giver information om mikrogeometrien og organisationen af væv [21, 22]. Normaliseringen af disse parametre indikerer, at der foregår en omstrukturering og delvis normalisering af vævet.

Forsøg på implementering af maskinlæring i post-processering og analyse af MRE viser lovende resultater, øger reproducerbarheden og reducerer støj i simuleringseksperimenter [23]. Metoden er for nylig brugt i et NPH-studie, hvor man har forsøgt at beskrive et mønster af biomekaniske ændringer, hvormed man kan skelne patienter med NPH fra patienter med Alzheimers sygdom og raske personer [24]. Her blev det belyst, at NPH-gruppen havde koncentriske ændringer med øget stivhed i overfladiske regioner, og at vævet blev blødere i områder omkring ventriklerne [24]. Det er netop i mønstervariationen, at nøglen til skelnen mellem forskellige typer demens med MRE ligger [5, 25, 26].

Tilsvarende er der ved frontotemporal demens og Alzheimers sygdom fundet specifikke mønstre ved hjælp af

MRE [25, 27], ligesom subkliniske hukommelsesproblemer er påvist at korrelere med nedsat hippokampal elasticitet [28].

MAGNETISK RESONANS-ELASTOGRAFI I BASALFORSKNING

MRE kan give indsigt i hjernens komplekse biomekanik og bidrage til forståelsen af, hvordan struktur er relateret til funktion. Shear modulus varierer med mere end fem størrelsesordener på tværs af de forskellige typer væv. Til sammenligning varierer hydrogendensitet, der danner kontraster i standard-MRI, med ca. to størrelsesordener [2]. Potentialet for brug af MRE til skelnen mellem strukturelle komponenter og konstruktion af detaljerede kort, efterhånden som teknologien udvikles, og opløsningen bedres, er stort. Der er igangværende forsøg på at fremstille anatomiske viskoelastiske atlas over menneskehjernen [29], og det tyder på, at de mange strukturer i hjernen har forskellige viskoelastiske egenskaber. Det understøtter vores viden om lokale mikrostrukturelle forskelle [29] og kan vise sig at være værdifuldt for basalforskning, studier af neurotraumer og vores videre forståelse af fysiologiske og patofysiologiske processer i centralnervesystemet. MRE er også blevet benyttet i aldersforskning, hvor man har beskrevet en tendens til ændret stivhed i hjernen som følge af aldring [30].

KONKLUSION

MRE af hjernen har potentiale til at blive et vigtigt paraklinisk redskab inden for neurokirurgi, neurologi og neuroradiologi. MRE kan bruges til vurdering af hjernetumors konsistens noninvasivt og præoperativt. De foreløbige studier mangler dog endnu direkte klinisk translationsværdi, og der mangler en god ex vitro-referencemåling, hvormed man kan bekræfte MRE-data. MRE har potentiale til at muliggøre skelnen mellem forskellige former for demens, herunder NPH, samt forudsigelse af effekten af shuntbehandling ved NPH. Disse studier er dog stadig i et tidligt stadie, og der er behov for studier, hvor man sammenligner mønstre af mekaniske ændringer på tværs af forskellige former for demens. Selv om resultaterne er lovende, er de præget af mangel på standardiserede metoder til billedoptagelse, processering og analyse. De fleste MRE-studier er begrænset til få deltagere, og der er behov for større studier for at teste reproducerbarheden af de ovenfor beskrevne fund. Neurokirurgisk Afdeling på Odense Universitetshospital er i samarbejde med Røntgenafdelingen i forskningsøjemed i gang med at implementere anvendelsen af MRE af hjernen og påbegynder i nær fremtid de første danske MRE-studier med patienter med meningeom og NPH.

Korrespondance *Jan Saip Aunan-Diop*. E-mail: jadio18@student.sdu.dk, j.s.diop@icloud.com,

Antaget 25. juni 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. august 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Alioune Badara Diop*, ADA Arkitektur, takkes for grafisk design, *Nikolaj Torp*, Syddansk Universitet, takkes for gennemlæsning, Dansk Neurokirurgisk Selskab og Lundbeckfonden takkes for scholarstipendie.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V02210138

SUMMARY

Magnetic resonance elastography of the brain

Jan Saip Aunan-Diop, Christian Bonde Pedersen, Ulla Jensen, Bo Halle, Sune Munthe, Fredrik Harbo & Frantz Rom Poulsen

Ugeskr Læger 2021;183:V02210138

Magnetic resonance elastography (MRE) is a novel imaging modality allowing quantification of tissue consistency. Multiple trials have focused on the use of MRE to describe meningioma consistency prior to surgery and on improving diagnostic accuracy of normal pressure hydrocephalus and other dementias. MRE shows promising results, but still lacks direct clinical translational value. Within neurosurgery and neurosciences MRE could contribute and improve decision-making, diagnosis and treatment. Furthermore, the use of MRE will improve the basic understanding of neuroanatomy, physiology and pathology.

REFERENCER

1. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ et al. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269:1854-7.
2. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 2010;23:497-511.
3. Yin Z, Romano AJ, Manduca A et al. Stiffness and Beyond: what MR elastography can tell us about brain structure and function under physiologic and pathologic conditions. *Top Magn Reson Imaging* 2018;27:305-18.
4. Weickenmeier J, Kurt M, Ozkaya E et al. Magnetic resonance elastography of the brain: a comparison between pigs and humans. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018;77:702-10.
5. Murphy MC, Huston J, Ehman RL. MR elastography of the brain and its application in neurological diseases. *Neuroimage* 2019;187:176-83.
6. Hiscox LV, Johnson CL, Barnhill E et al. Magnetic resonance elastography (MRE) of the human brain: technique, findings and clinical applications. *Phys Med Biol* 2016;61:R401-R437.
7. Stafford SL, Perry A, Suman VJ et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73:936-42.
8. Zada G, Yashar P, Robison A et al. A proposed grading system for standardizing tumor consistency of intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2013;35:E1.
9. Xu L, Lin Y, Han JC et al. Magnetic resonance elastography of brain tumors: preliminary results. *Acta Radiologica* 2007;48:327-30.
10. Murphy MC, Huston J, Glaser KJ et al. Preoperative assessment of meningioma stiffness using magnetic resonance elastography. *J Neurosurg* 2013;118:643-8.
11. Hughes JD, Fattahi N, van Gompel J et al. Higher-resolution magnetic resonance elastography in meningiomas to determine intratumoral consistency. *Neurosurgery* 2015;77:653-9.
12. Yin Z, Hughes JD, Trzasko JD et al. Slip interface imaging based on MR-elastography preoperatively predicts meningioma-brain adhesion. *J Magn Reson Imaging* 2017;46:1007-16.
13. van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EMT et al. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro Oncol* 2012;14:658-66.
14. McGarry MDJ, van Houten EEW, Perriñez PR et al. An octahedral shear strain-based measure of SNR for 3D MR elastography. *Phys Med Biol* 2011;56:N153-N164.
15. Yin Z, Glaser KJ, Manduca A et al. Slip interface imaging predicts tumor-brain adhesion in vestibular schwannomas. *Radiology* 2015;277:507-17.
16. Thorlacius-Ussing G, Frederiksen KS, Holst AV et al. Diagnostik og behandling af normaltrykshydrocefalus. *Ugeskr Læger* 2020;182:V12190710.
17. Skalický P, Mládek A, Vlasák A et al. Normal pressure hydrocephalus – an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg Rev* 2020;43:1451-64.
18. Ammar A, Abbas F, Al Issawi W et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus syndrome: is it understood? Springer International Publishing, 2017:67-82.

19. Hakim S, Venegas JG, Burton JD. The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. *Surg Neurol* 1976;5:187-210.
20. Fattahi N, Arani A, Perry A et al. MR elastography demonstrates increased brain stiffness in normal pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2016;37:462-7.
21. Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D et al. Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2012;54:189-96.
22. Riek K, Klatt D, Nuzha H et al. Wide-range dynamic magnetic resonance elastography. *J Biomech* 2011;44:1380-6.
23. Murphy MC, Manduca A, Trzasko JD et al. Artificial neural networks for stiffness estimation in magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2018;80:351-60.
24. Murphy MC, Cogswell PM, Trzasko JD et al. Identification of normal pressure hydrocephalus by disease-specific patterns of brain stiffness and damping ratio. *Invest Radiol* 2020;55:200-8.
25. Murphy MC, Jones DT, Jack CR et al. Regional brain stiffness changes across the Alzheimer's disease spectrum. *Neuroimage* 2016;10:283-90.
26. Murphy MC, Huston J, Jack CR et al. Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:494-8.
27. Elsheikh M, Arani A, Perry A et al. MR elastography demonstrates unique regional brain stiffness patterns in dementias. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:403-8.
28. Hiscox LV, Johnson CL, McGarry MDJ et al. Hippocampal viscoelasticity and episodic memory performance in healthy older adults examined with magnetic resonance elastography. *Brain Imag Behav* 2020;14:175-85.
29. Hiscox LV, McGarry MDJ, Schwarb H et al. Standard-space atlas of the viscoelastic properties of the human brain. *Hum Brain Mapp* 2020;41:5282-300.
30. Hiscox LV, Johnson CL, McGarry MDJ et al. High-resolution magnetic resonance elastography reveals differences in subcortical gray matter viscoelasticity between young and healthy older adults. *Neurobiol Aging* 2018;65:158-67.