

中文摘要

肝硬化是國人常見的肝臟疾病，可由不同的原因所引起。肝硬化導致門脈高壓、食道靜脈曲張、上腸胃道出血、脾臟腫大、腹水等臨床症狀，很多病人甚或在末期產生肝癌。傳統上肝硬化之診斷以超音波、電腦斷層攝影等診斷工具為主，這些方式的缺點在於其只能作形態學上的評估，故往往要在肝臟體積已縮小，脾臟腫大、且臨床症狀極度明顯時，才能正確的診斷出來，此時可說為時已晚，臨床上只能作些症狀上的治療而已。不同於其他診斷工具的，磁振造影不僅能作器官形態上的評估，且能利用不同的組織參數如 T1, T2 遲緩效應，及磁矩轉換效應 (MAGNETIZATION TRANSFER EFFECT) 等來評估組織中的成份。這種特長為我們開啟了一線早期診斷出某些疾病的希望。磁矩轉換影像能用來評估器官中巨人分子的含量，肝硬化中的纖維組織即是一例。利用這種技術針對明顯肝硬化的患者的診斷已獲得證實，但對早期肝臟纖維化且肝臟形態上尚未有變化時的診斷，其功能仍未明確。本研究計劃探討磁矩轉換影像對早期肝臟纖維化是否真具診斷的效果。

本研究計劃以紐西蘭白兔並對其灌食四氯化碳來建立一早期肝臟纖維化的動物模型。由灌食後，二週至九個月左右，以 1.5 Tesla MR 掃瞄儀定期作肝臟之磁矩轉換影像，並同時取得 T1, T2, 及 magnetization transfer effect 等組織參數，並且在每次檢查之後立即對肝臟施行針刺切片病理檢查。以為對照。我們以一特影像處理軟體來計算組織中纖維質的含量，作為定量上精確的評估。結果發現第四個月所得到 MTR 之平均值為 0.629, 其 SD 為 0.05, 與正常的 MTR 值相比較，統計所得 $p < 0.01$, 表示彼此之間有顯著性的差異。而 T1 及 T2 參數值則未呈現有意義的差別。

關鍵詞：肝硬化 磁振造影 磁矩
轉換影像

English Abstract

Liver cirrhosis is a commonly encountered end stage liver disease resulting from a variety of causes. Liver cirrhosis might lead to portal hypertension, esophageal varices, upper gastrointestinal tract bleeding, splenomegaly, and ascites. Many patients may even develop hepatoma later on. Traditionally, imaging modalities diagnosing this liver disease, including sonography and computed tomography, are only helpful for morphological evaluation. This means that most of the patients can only be diagnosed in the late stage of the disease process. At this time, supportive treatment is the only treatment of choice and therefore is of limited help.

Different from other imaging modalities, MR imaging affords not only morphological assessment but also tissue parameter information, such as T1 relaxation time, T2 relaxation time, and magnetization transfer contrast effect, which refers to qualitative or quantitative evaluation of various tissue components. This function is far beyond other modalities can achieve. It is well-known that magnetization transfer contrast (MTC)

imaging can evaluate macromolecular component of a specific tissue by applying either a on-resonance or off-resonance pre-saturation pulse prior to a conventional pulse sequence. Liver cirrhosis is a good example which this technique can be applied to. MTC has been proved to be feasible for evaluation of frank liver cirrhosis. However, the role of this new technique for assessment of early liver fibrosis before morphological change is still not clear. Based on this reason and the importance of early diagnosis of liver fibrosis, this project aim to test the feasibility of MTC imaging for the early stage of this disease entity.

This project established an animal model of early liver fibrosis in New Zealand rabbits by oral feeding carbon tetrachloride. The MR examination was carried out in a 1.5 Tesla MR scanner. Various pulse sequences for measurement of T1, T2, and MT effect were obtained. These examinations were performed from 2 weeks to 9 months after the chemical induction. Immediately after each MR examination, specimen of liver tissue from needle biopsy were sent for pathological assessment of the tissue change. The collagen amount of the liver tissue were stained specifically and quantitatively assessed by a imaging processing soft ware. These pathological results were compared with those of the MR imaging. Our study results showed MT effect in early liver fibrosis has a significant difference from that of normal rabbit liver tissue. While, both T1 and T2

relaxation time did not show any significant difference in both study groups.

Keywords : liver cirrhosis, hepatoma, magnetization transfer,

研究計畫之背景及目的

磁振造影對肝硬化的評估是一個不容易進行的課題，是故文獻資料並不多。評估的方式主要可分為：**形態上的評估**，這包含了肝臟的大小、脾臟的大小、及腹水的有無等；**各種顯影劑的應用**，這包含了Gd-DTPA, SPIO, Mn-DPDP, 及GD-BOPTA等；及**各種組織參數的測量**，如T1, T2, MTC, 及Diffusion等。形態上的評估，如前所言，是肝硬化後期的研究，雖有些文獻顯示能分出不同嚴重程度的肝硬化，但畢竟是稍嫌為時已晚。各種顯影劑在肝硬化的應用，其原理不一，主要得是顯影劑在肝臟中的作用部位而定。如GD-DTPA, 因肝硬化時collagen大量沉積造成肝臟之interstitial space比正常肝臟多，因而其顯影可能較好。若以SPIO來進行研究，則因其為含鐵，故可被Kupffer cells uptake而致T2 relaxation time縮短。但在肝硬化時因這些巨型細胞的量也減少，故T2值的縮短將不如正常肝臟來的明顯。Mn-DPDP及GD-BOPTA因是hepatocyte-specific的顯影劑，故肝臟顯影的程度主要與肝細胞的吸收及其經由膽道排泄的快慢有關。各種組織參數的測量，如T1, T2, MTC, 及Diffusion等其實驗數據的判讀可受諸多因素的影響，如纖維化的程度及同時伴隨的組織變化如脂肪肝、肝炎、肝壞死等。故判讀要極小心並參酌比較病理變化為之。

上述這三種方法中，很明顯的，前二種都是在肝臟已經有了明顯變化之後，才來進行研究。而事實上，第三種方式事實上不管是針對人體或動物實驗，也都是在肝硬化明顯的情況下來分析，這之中，T1, T2的研究較多，且顯示出極度不同的結果，這可能與同時伴隨的組織變化如脂肪肝及肝炎等有關，故實用性並不高。而以MTC來研究肝臟

的纖維化程度不僅在理論上可行，且已有一些文獻，包含我們在內，證實了這種論點。唯一遺憾的是，上述這些研究都沒有針對早期的肝硬化或肝臟纖維化，亦即在肝臟外形尚未產生變化時來進行研究，以至於無法早期診斷出這種異常並作適當的處置及防範。基於此，本研究計劃欲建立一個早期的肝硬化模型，以 MTC 為主要的研究方式，並配合一系列的肝臟組織切片檢查及肝纖維的定量分析，來檢視是否 MTC 能正確的診斷出早期的肝硬化。

Appendix

Magnetization Transfer Contrast (MTC)

Imaging of Early Liver Cirrhosis

Theoretical Underpinning

In MRI, the relaxation in tissue is strongly influenced by the presence of solidlike macromolecular protons that occur in organized structures, such as proteins and collagen. These protons are normally invisible in MRI because of their inherently short transverse relaxation time. However, indirect effects of the solidlike pool may be detected and visualized in MRI. This type of image contrast is broadly characterized as magnetization transfer contrast (MTC). There are a variety of ways to monitor the interaction between these two different proton pools and measure or demonstrate MT effects. One ideal way is to partially saturate the semisolid pool with respect to the liquid pool through the use of preparation

pulses preceding the routine $\pi/2$ RF pulse (Fig.). In this way, a long, low-amplitude RF pulse is applied many kilohertz off-resonance to water. We can therefore take the advantage of the fact that the macromolecular spins have much shorter T2 (approximately 10 μ s) and a much broader resonance line width (10s of kHz) than the water. The preparation pulse will preferentially saturate the solidlike protons while barely affecting the water protons. Magnetization exchange between the two pools then transfers saturation into the water pool so that a subsequent measurement returns a reduced signal intensity from the water.

實驗結果

預備實驗結果

血清生化學

本實驗的目的，是為了要了解四氯化碳對兔子肝硬化誘導的劑量，以及實驗的過程中，希望能了解血清生化以及血液學方面的變化是否能夠作為誘導監控的指標。血清生化學以及血球計數的部分，發現血球的變化不大。而血清生化學的部分則除了 ALT、AST 在誘導的前幾週內，會大量的升高，而後下降，但是仍然比正常值高一些。因此，我們進行實驗的時候，放棄血清學方面的監控。20mg / kg 的四氯化碳劑量誘導，第十八週時，取肝臟組織以 Masson trichrome 染色，40mg / kg 的四氯化碳劑量誘導，第十八週時，取肝臟組織以 Masson trichrome 染色，經過 Free Max Image analysis system 計算組織膠原纖維的

含量，20mg / kg 的四氯化碳劑量誘導的肝臟組織纖維含量約佔 5.26% ，而 40mg / kg 的四氯化碳劑量誘導的肝臟組織纖維含量約佔 7.96% ，因此建議採用 40mg/kg 四氯化碳的劑量來做誘導。

組織病理

組織病理方面：20mg / kg 的四氯化碳劑量的組織病理變化有中心靜脈附近的肝細胞有壞死，空泡化。40mg/kg 的四氯化碳劑量中組織病理變化也可見中心靜脈附近的肝細胞有壞死，空泡化。

正式實驗結果

組織病理

在誘導之前，先取的正常的肝臟組織以作為對照。誘導第二週：可見到中心靜脈附近的肝細胞有壞死，空泡化 (vacuolation)，其它組織結構還算完整，而在 portal tract 附近的肝細胞則尚未有空泡化的情況。為一急性中毒的變化。誘導第四週：在 portal vein 附近可以見到結締組織的量增加，而有 fibrosis 的現象，而在中心靜脈附近肝細胞可見到 cytolysis，有些區域只能見到變性 (degeneration) 或壞死，也可以見到有空泡化的情形。誘導第六週：組織病理下還是見到很厲害的空泡化、變性、有 balloon 的變化，也可見到在 periportal 有少量結締組織的增加、且見到 fibroblast，也因此判定為輕微的 fibrosis。實驗第四個月：明顯可見到 fibrosis，且清楚的見到 fibroblast 的細胞，而一般肝細胞還是可見到有變性、細胞質空泡化。實驗第九個月：明顯可見到 periportal-fibrosis，且清楚的見到 fibroblast 的細胞，而一般肝細胞還是可見到有變性、細胞質空泡化。

組織 Masson trichrome 染色

我們分別以獲得生檢組織切片，染以 Masson trichrome 染色，在正常、第二週、第四週、第六週、第四個月、及第九個月所染出來之組織切片下，可將組織病理中膠原染成淺綠色，清楚的觀察肝臟組織中膠原的分布和組織中的聯結情況，進一步使用影像處理軟體 Free

Max Image analysis system 來分析肝臟組織中膠原所佔的比例，而我們所得到的結果，將第二、四、六週歸類於同一時期，在 Free Max Image analysis system 計算所得結果正常組織中膠原的含量約佔肝臟的 1.46% ，而在第二、四、六週所計算出來的膠原纖維含量則約為 2.15% ，實驗誘導四個月後所計算出來膠原纖維量則約佔有 6.54% ，而實驗誘導九個月後所計算出來膠原纖維量則約佔有 9.46% 。由此可知肝臟纖維含量逐漸增加。

磁共振造影

本實驗分別在正常情況、誘導第二週、第四週、第六週、第四個月、及第九個月時進行 T1、T2、及 MTC 的掃描，磁共振造影掃描之後，在 T1 中取的八張影像，而 T2 影像中取得四張影像，MTC 影像中則取得一張影像，而後計算每張影像中 ROI (region of interest) 值，並經由 Matlab 程式求出 T1 值結果，及 T2 值其結果。而在 MTC 方面，則直接計算出其 ROI 值。在 MTC 與 T2 影像中的第一張影像之參數是相同，故 MT / non-MT 的結果即為 MTR，也就是組織磁矩轉換率，如此可以到的組織內膠原含量的增加與磁矩轉換是否有所關連。然而經由一般線性統計所得到的結果，在 T1 的部份：將第二週到第六週視為同一組，其 T1 之平均值為 550.67，SD 為 33.79，與正常的 T1 值相比較，其 $P=0.0421$ ，表示這段期間，T1 值有顯著性的增加。第四個月所得到的 T1 之平均值為 412.5，其 SD 為 33.79，與正常的 T1 值相比較，統計所得 $P=0.745$ ，表示彼此之間沒有顯著性的差異。在 T2 的部份：將第二週到第六週視為同一組，其 T2 之平均值為 111.43，SD 為 4.54，與正常的 T2 值相比較，其 $P=0.0001$ ，表示這段期間，T2 值有顯著性的增加。第四個月所得到的 T2 之平均值為 79.33，其 SD 為 4.54，與正常的 T2 值相比較，統計所得 $P=0.4254$ ，表示彼此之間沒有顯著性的差異。在 MTR 的部份：將第二週到第六週視為同一組，其 MTR 之平均值為

0.7388, SD 為 0.0016, 與正常的 MTR 值相比較, 其 $P=0.0029$, 表示這段期間, MTR 值有顯著性的增加。第四個月所得到的 MTR 之平均值為 0.629, 其 SD 為 0.05, 與正常的 MTR 值相比較, 統計所得 $p < 0.01$, 表示彼此之間有顯著性的差異。

電子顯微鏡

第二週可見到細胞核濃縮, 細胞內 RER 受傷、產生積水, 胞器像粗糙內質網造成細胞內的空泡化, 游離性的核糖體數量也可見增加。此時 Disse space 見不到膠原性纖維。

第四個月中則見到膠原纖維增加、彼此互相交錯, 纖維芽母細胞增生。

討論

本實驗早期使用大白鼠之胃管, 經胃給予, 但是對兔子而言, 其管徑較小、且長度不足, 造成容易誤入氣管, 造成兔子死亡, 因此無法直接灌入到胃內, 因此在給藥的過程中, 則使用老鼠胃管, 經口腔慢慢餵食給予, 刺激兔子吞嚥的動作至藥物完全給予。如此一來、減少兔子的死亡。而在環境方面, 實驗動物若處於高溫的環境下, 也容易造成死亡, 尤其是在藥物誘導期間, 其緊迫增加, 也是造成實驗受到影響的因子之一。一般來說, 兔子的麻醉劑量較體重相近的犬貓來的高, 而兔子對於麻醉劑的反應是受到了許多因素的影響, 包括年齡、性別、品種及品係、體重和在一日內施打藥物的時間 (Harvey, 1987)。而一般對於動物的麻醉, 認為兔子是最困難、而且是最難以評估其麻醉的狀況, 因為兔子的呼吸中樞對於麻醉劑的反應相當的敏感, 通常其麻醉劑量與中毒劑量的範圍相當窄。且不同品種的兔子對不同的麻醉藥物所產生的抑制作用亦不盡相同 (Aeschbacher, 1995)。

兔子麻醉劑的選擇, 主要依照需要麻醉時間的長短以及動物的健康狀況來支配, 1979 年 Green 認為兔子不適合利用靜脈注射來麻醉的動物, 因為、為了要維持麻醉而追加的劑量可能會造成兔子的呼吸衰竭。兔子利用 ketamine 麻醉時, 麻醉過程中, 身體移

動是由於不適當麻醉深度及疼痛感造成的很難判定 (Sedgwick, 1986)。且單獨使用 ketamine 的麻醉效果有其極限, 因為會造成肌肉僵直, 而可能發生意外及止痛效果差, 因此多數與其他麻醉劑合併使用, 而組織的糜爛及肌肉的壞死都是肌肉注射 ketamine 可能的副作用 (Harkness, 1989)。對於巴比妥酸鹽使用來麻醉兔子時, 顯示兔子對於劑量的需求, 有相當大的變異性, 以 pentobarbital 來麻醉兔子時, 會有許多不同的反應, 因其麻醉劑量與致死劑量的範圍很接近, 因此應盡量避免使用於兔子的麻醉 (Flecknell, 1987)。目前在兔子的麻醉方面, 若需要長時期的麻醉 (長於 90 分鐘), 則可利用吸入型麻醉劑或是注射型與吸入型麻醉劑均衡使用的情況, 對兔子的麻醉是最安全的 (Peeters, 1988)。但是吸入型麻醉劑需要的儀器較為貴重及繁重, 而且在磁共振造影掃瞄時, 無法克服呼吸氣的困難, 因為磁共振造影儀本身具有強大磁場強度, 容易產生危險, 若是將呼吸氣導管加長, 則麻醉機本身無法將麻醉劑與氣體送至動物體, 反而加速動物死亡。因此排除吸入型麻醉劑, 採用液體麻醉的方式。

1991 年 Popilskis 提出麻醉劑 ketamine 和 xylazine 混合使用, 只能提供一短效性的麻醉效果, 大約 35 ± 6 分鐘的時間, 且會加速其呼吸速率。而 pentobarbital 具有抑制呼吸速率的作用 (Nicholas, 1988)。本實驗使用的麻醉劑為 ketamine 混合 xylazine 肌肉注射, 經過五分鐘後, 靜脈注射 Pentobarbital, 如此可維持兔子持續穩定麻醉 45 ~ 60 分鐘。如此一來, 也減少兔子因麻醉造成的呼吸快速產生磁共振造影假影的現象, 減少影響實驗的因素。

磁共振造影：

在生物組之內水分的衰退行為是磁共振造影的基本, 其知識的了解有：1. 生物體系統中水分的狀況是最主要的影響因素。2. 衰退時間本質的基礎和各種衰退過程得時間等級。3. 衰退機制上, 水分結構修飾的衝擊。4. 不同的生物組織和物質, 也是影響 T1 和 T2 衰退時間的因子。5. 多種參數的複雜, 主要是依照衰退時間而決定。而 MRI 衰退時間最常採用的是 T1 和 T2 衰退時間, 衰退的

過程有兩個基本重要的理由：一. 組織衰退時間對生物系統內水分的動力性的構造和總量，反應出組織狀態的指標。二. 在磁共振造影的技術中，衰退時間佔有一決定性的角色 (Day, 1984)。1977 年 Franks 提出在巨大分子中水分結合的三種形式：在巨大分子構造內的內部水分 (primary hydration layer)，表面結合的水分 (secondary hydration layer) 和不受干擾的水分。平均而言，人體組織中百分之六十到百分之七十的主要成分是水，百分之七到百分之十是脂肪，百分之十五到百分之二十是蛋白質，而磁共振造影所偵測的氫質子訊號都源自於這些成分的組合，一般來說，游離性的水分子運動較自由，運動的速率較快，所以在高能階的氫質子回到低能階所需要的時間也比較長，故其 T1 和 T2 衰退時間也較長。而在受限制的水分子的部份，運動時受到大分子物質的影響，使其運動速率變慢，氫質子恢復到平衡狀態比較快，所以 T1 和 T2 衰退時間比較短。

一般正常的組織當中，皆含有這兩種形態的氫質子，但是在兩者之間存在有非常迅速的化學交換 (chemical exchange)，也正因為這個因素，組織的 T1 和 T2 衰退時間，取決於組織中游離性水分子和受縛水分子的比例。

組織中游離性水分子含量的增加，T1 和 T2 的衰退時間會變的較長，故在實驗前，先取的正常肝臟 T1 和 T2 的衰退時間，並在實驗誘導的第二、四、六週時，進行磁共振造影掃描，取其 T1 和 T2 之衰退值，發現其 T1 和 T2 有延長的現象，歸究其原因為肝細胞大量壞死、空泡化、造成肝臟中游離性水分子增加，而造成 T1 和 T2 衰退時間變長。經由一般線性統計發現在正常組織中與實驗誘導期間的 T1 和 T2 衰退值之間，有顯著性的差異。同時經由 Massion trichrome 染色將組織病理中膠原染成淺綠色，清楚的觀察肝臟組織中膠原的分布，進一步使用影像處理軟體 Free Max Image analysis system 來分析肝臟組織中膠原所佔的比例，而我們所得到的結果，正常肝臟組織中膠原纖維佔有 1.46%，在實驗第四個月中，肝臟組織纖維含量增加為 6.54%，而這也代表著肝

臟中受限制的氫質子增加，理論上、T1 和 T2 衰退值應該下降，而在第四個月時，掃描所得到的 T1 和 T2 衰退值有縮短的現象，一般線性統計中，發現其縮短的 T1 和 T2 衰退時間與正常組織 T1 和 T2 的衰退值之間沒有顯著性的差異。

而在磁矩轉換的部份，游離性氫質子和受縛性的氫質子之間一直都存在有交互遲緩和化學轉換作用，磁矩轉換 (MT) 效應其主要定義 = (加 MT 所得的訊號強度 / 不加 MT 所得到的訊號) × 100%。首先，在正常實驗動物，測量其正常組織 MT 效應，接下來測量第二、四、六週的 MT 效應，所得到的結果顯示，MT 效應減弱，表示組織中游離性的水分子增加，而受縛的氫質子量少，意味著此一時期之 MT 效應較正常的 MT 效應差，但是在 Free Max Image analysis system 來分析肝臟組織中膠原所佔的比例，此一時期的含量較正常含量來的高，理應有較好 MT 效應，但是其結果卻非如此，歸究其原因為此一時期肝臟大量壞死、細胞變性、水腫，因而造成其 MT 效應降低。而在第四個月時，發現其 MT 效應增強，且其數值超過正常肝臟組織 MT 效應。此時、實驗動物肝臟以 Free Max Image analysis system 來分析肝臟組織中膠原纖維，約佔 6.54%，高於正常值的四 ~ 五倍，其組織中受縛的氫質子含量增加，MT 效應加強，而與正常組織相比較下，發現兩者之間有顯著的差異，因而推測 MT 效應在對早期肝硬化或肝臟纖維化之診斷，可能有助益。

誘導第二週：可見到中心靜脈附近的肝細胞有壞死，空泡化 (vacuolation)，其它組織結構還算完整，而在 portal tract 附近的肝細胞則尚未有空泡化的情況。為一急性中毒的變化，細胞內 RER 受傷、積水所產生。而空泡化的情況有兩種可能，一是脂肪：其形態上判定的方式是脂肪滴具有強烈的壁，而且本身凝聚力強，因此較為圓形，且細胞核會被推擠到一邊。一是積水的現象：因為水分結構不夠圓，所以組織病理學下，細胞核常常能維持原狀，這是一種急性中毒的現象，也是本實驗中所見到的情況。

誘導第四週：在 Portal vein 附近可以見到結締組織的量增加，而有 fibrosis 的現

象，而在中心靜脈附近也可以見到有空泡化的情形，而結締組織的存在及增加的判斷上，主要是 fibrocyte 和 fibroblast 的細胞，其區別的方式：fibrocyte 是一細胞核比較扁長、成熟，正常情況下也可見到。而 fibroblast 形態上看來，其細胞核比較大、粗短，在 portal tract 附近主要原因是代表細胞增生，膠原含量增加，纖維化的結締組織增加，為早期的變化。在中心靜脈附件的肝細胞可見到 cytolysis，有些區域只能見到變性 (degeneration) 或壞死。

誘導第六週：組織病理下還是見到很厲害的空泡化、變性、有 balloon 的變化，也可見到有結締組織的增生。而判定 fibrosis 的依據，當見到組織中有結締組織存在時，如果見到成熟的 fibrocyte 則表示正常。如果見到以 fibroblast 為主的話，則表示受到刺激而增加，則判定為 fibrosis。而實驗到第六週時，組織病理學下可見到在 periportal 有少量結締組織的增加、且見到 fibroblast，也因此判定為輕微的 fibrosis。

實驗第四個月：明顯可見到 fibrosis，且清楚的見到 fibroblast 的細胞，而一般肝細胞還是可見到有變性、細胞質空泡化。1991 年 Nakayama 發表的文獻當中指出，在急性四氯化碳中毒後，電子顯微鏡下觀察到 fat-storing cell 細胞質增加、且其數量在肝細胞壞死區域圍繞著中心靜脈增加。脂肪小滴在數量上稍微地減少，和胞器像粗糙內質網和高基氏體在這些細胞內發展良好，游離性的核醣體數量也可見增加。1988 年 Takahara 以四氯化碳誘導小白鼠，在慢性四氯化碳中毒又區分早期與晚期，其早期肝臟電子顯微鏡下觀察到 fat-storing cell 數量上增加和膠原纖維鄰近中心靜脈周圍的數量也增加，此時 Disse space 見不到膠原性纖維，而在晚期則見到在 Disse space 中膠原纖維增加、無組織性和不連續性的電子緻密的物質出現在此，有些肝小竇在內皮細胞下方有基底膜樣的構造。1990 年 Nakayama 在慢性四氯化碳中毒所見的現象與 Takahara 所見相同。

References

1. Chen JH, Chai JW, Shen WC. Magnetization transfer contrast imaging of liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1999 Sep-Oct;46(29):2872-7
2. Dodd GD 3rd, Baron RL, Oliver JH 3rd, Federle MP Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: part I, gross morphology and diffuse abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Oct;173(4):1031-6
3. Stahlberg F, Brockstedt S, Thomsen C, Wirestam R Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil. *Acta Radiol* 1999 May;40(3):339
4. Marti-Bonmati L, Lonjedo E, Poyatos C, Casillas C. MnDPDP enhancement characteristics and differentiation between cirrhotic and noncirrhotic livers. *Invest Radiol* 1998 Oct;33(10):717-22
5. Manfredi R, Maresca G, Baron RL. Gadobenate dimeglumine (BOPTA) enhanced MR imaging: patterns of enhancement in normal liver and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 1998 Jul-Aug;8(4):862-7
6. Amano Y, Kumazaki T, Ishihara M. Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil.

- Acta Radiol 1998 Jul;39(4):440-2
7. Alanen A, Komu M, Leino R, Toikkanen S. MR and magnetisation transfer imaging in cirrhotic and fatty livers. Acta Radiol 1998 Jul;39(4):434-9
8. Kreft B, Block W, Dombrowski F, Fackeldey A. Diagnostic value of a superparamagnetic iron oxide in MR imaging of chronic liver disease in an animal model. AJR Am J Roentgenol 1998 Mar;170(3):661-8
9. Brown JJ, Naylor MJ, Yagan N. Imaging of hepatic cirrhosis. Radiology 1997 Jan;202(1):1-16
10. Marti-Bonmati L, Masia L, Casillas C. Differentiation of healthy from cirrhotic livers. Evaluation of parametric images after contrast administration in magnetic resonance imaging. Invest Radiol 1996 Dec;31(12):768-73
11. Yamashita Y, Yamamoto H, Hirai A. MR imaging enhancement with superparamagnetic iron oxide in chronic liver disease: influence of liver dysfunction and parenchymal pathology. Abdom Imaging 1996 Jul-Aug; 21(4):318-23
12. Kita K, Kita M, Sato M, Ooshima A, Yamada R. MR imaging of liver cirrhosis. Acta Radiol 1996 Mar;37(2):198-203
13. Murakami T, Baron RL, Federle MP. Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). Radiology 1996 Feb;198(2):567-72
14. Aisen AM, Doi K, Swanson SD. Detection of liver fibrosis with magnetic cross-relaxation. Magn Reson Med 1994 May;31(5):551-6
15. Marti-Bonmati L, Talens A, del Olmo J. Chronic hepatitis and cirrhosis: evaluation by means of MR imaging with histologic correlation. Radiology 1993 Jul;188(1):37-43
16. Thomsen C, Christoffersen P, Henriksen O, Juhl E. Prolonged T1 in patients with liver cirrhosis: an in vivo MRI study. Magn Reson Imaging 1990;8(5):599-604
17. Chamuleau RA, Creyghton JH, De Nie I. Is the magnetic resonance imaging proton spin-lattice relaxation time a reliable noninvasive parameter of developing liver fibrosis? Hepatology 1988 Mar-Apr;8(2):217-21
18. Itai Y, Ohnishi S, Ohtomo K. Regenerating nodules of liver cirrhosis: MR imaging. Radiology 1987 Nov;165(2):419-23
19. Goldberg HI, Moss AA, Stark DD. Hepatic cirrhosis: magnetic resonance imaging. Radiology 1984 Dec;153(3):737-9

