

Radiologisches Zentrum  
Klinik und Poliklinik für  
Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktor Prof. Dr. med. Gerhard Adam

**Self-Gating MR-Bildgebung des fetalen Herzens im Vergleich mit  
„echter kardialer Triggerung“:  
- Eine experimentelle Studie -**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:  
Hannes Max Ecker  
aus Bergisch Gladbach

Hamburg 2013

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.09.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**

Prof. Dr. U. Wedegärtner

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**

PD Dr. J. Yamamura

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

PD Dr. J. Witzel

# Inhaltsverzeichnis

01. <u>Einleitung und Fragestellung</u> .....	03
02. <u>Grundlagen</u> .....	05
2.1. <u>Die Entwicklung der MRT in der fetalen Bildgebung</u> .....	05
2.2. <u>Sicherheitsbedenken der fetalen MRT</u> .....	06
2.3. <u>Anwendungsgebiete der fetalen MRT</u> .....	07
2.4. <u>Fetale kardiale MRT</u> .....	08
2.5. <u>Ultraschall und Echokardiografie</u> .....	10
2.6. <u>Problematik der kardialen Triggerung und Self-Gating</u> .....	11
03. <u>Material und Methoden</u> .....	14
3.1. <u>Allgemeines</u> .....	14
3.2. <u>Vorbereitung der Versuchstiere</u> .....	14
3.2.1. <u>Operativer Eingriff</u> .....	14
3.2.2. <u>Experimentvorbereitungen</u> .....	17
3.3. <u>MRT Untersuchungen</u> .....	20
3.3.1. <u>Vorabmessungen</u> .....	20
3.3.2. <u>Self-Gating MRT des fetalen Herzens</u> .....	20
3.3.3. <u>„Echte kardial getriggerte“ MRT des fetalen Herzens</u> ..	22
3.4. <u>Datenauswertung</u> .....	22
3.4.1. <u>Bildanalyse</u> .....	22
3.4.1.1. <u>Evaluation der Bildqualität und der</u> <u>anatomischen Strukturen</u> .....	22
3.4.2. <u>Quantitative Messungen</u> .....	23
04. <u>Ergebnisse</u> .....	24
4.1. <u>Evaluation der Bildqualität und anatomischer Strukturen</u> .....	24
4.2. <u>Ergebnisse der quantitativen Messungen</u> .....	28
4.2.1. <u>Signal-to-Noise-Ratio</u> .....	29
05. <u>Diskussion</u> .....	31
5.1. <u>Anwendungen des Self-Gatings am fetalen Tiermodell</u> .....	32
5.2. <u>Vergleich zwischen Self-Gating und kardialer Triggerung</u> .....	33
5.2.1. <u>Bildqualität im Vergleich</u> .....	33
5.2.2. <u>Funktionsanalyse im Vergleich</u> .....	34
5.3. <u>Methodenkritik</u> .....	35
06. <u>Zusammenfassung</u> .....	37
07. <u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	39
08. <u>Abbildungsverzeichnis</u> .....	41
09. <u>Tabellenverzeichnis</u> .....	43
10. <u>Literaturverzeichnis</u> .....	44
11. <u>Danksagung</u> .....	48
12. <u>Lebenslauf</u> .....	49
13. <u>Eidesstattliche Erklärung</u> .....	50

# 1. Einleitung und Fragestellung

Jedes 100. Neugeborene kommt in Deutschland mit einem Herzfehler zur Welt, das entspricht in etwa 6.500 Kindern pro Jahr (Schumacher et al. 2008). Diese Herzfehlbildungen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität bei Feten und Neugeborenen verbunden. So ist die frühe Erkennung, am besten noch in utero, wichtig, um durch eine frühe Intervention ein bestmögliches „Outcome“ zu erzielen (Saleem 2008).

Das diagnostische Standardverfahren zu Erkennung kardialer Malformationen und Funktionsbeurteilung von Feten ist der schon seit langer Zeit etablierte fetale Ultraschall (US). Dennoch wird die fetale Magnetresonanztomographie (MRT) als wertvolle Zweitlinienbildgebung betrachtet und wird bei auffälligen oder unklaren Ultraschallbefunden herangezogen (Blondin et al. 2008, Coakley et al. 2004, Coakley et al. 1999, Huisman et al. 2002). Allerdings bleibt die Verwendung der MRT, auch wenn sie für die Beurteilung fetaler Strukturen und Funktionen schon weit verbreitet ist und gelehrt wird für die Evaluation des fetalen Herzens ein relativ wenig erforschter und angewandter Bereich.

Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass es bisher nicht möglich war die für eine fetale Herz-MRT notwendige kardiale Triggerung (engl. „trigger“ = Auslöser, Abzug), die beim MRT des Erwachsenen in der Regel durch ein Elektrokardiogramm (EKG) gewonnen wird, beim Feten abzuleiten (Van Mieghem 2009).

Hier stellt das Self-Gating eine vielversprechende Methode zur nicht-invasiven Gewinnung eines fetalen Gatingsignales dar, um eine präzisere artefaktfreie Bildgebung des fetalen Herzens ermöglichen zu können.

Die Self-Gating Technologie ist bisher hauptsächlich beim Erwachsenen erprobt (Nijm et al. 2008a, Larson et al. 2004, Crowe et al. 2004). Nur zwei neuere Studien haben überhaupt versucht, eine fetale Herzbildgebung im Kleintierexperiment durchzuführen (Holmes et al. 2009, Nieman et al. 2009).

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen, lag unser Bemühen nun darin, die Self-Gating-Technologie mit Routine-MRT-Protokollen zu verknüpfen, und

ihre Durchführbarkeit in der fetalen Herzbildgebung in einem größeren Tiermodell, mit Ähnlichkeit zur menschlichen Physiologie, zu testen.

Dazu wurde von uns an Feten von sechs trächtigen Schafen eine kardiale MRT-Untersuchung mittels Self-Gating durchgeführt. Vorher wurde den Schaf-Feten ein Karotiskatheter implantiert, um eine direkte kardiale Triggerung (Pulswellen-Triggerung) als Goldstandard zum Self-Gating zu erhalten.

Da die MRT-Untersuchung unter Benutzung beider Verfahren, also Self-Gating und Pulswellen-Triggerung, zeitgleich möglich war, konnten diese dann nach qualitativen und quantitativen Aspekten beurteilt und verglichen werden.

Ziel dieser Studie war es also, die prinzipielle Durchführbarkeit des Self-Gating am Großtierexperiment zu untersuchen. Darüber hinaus aber sollte auch die mögliche Übertragbarkeit des Verfahrens auf den Menschen und seine Anwendung in der klinischen Praxis beleuchtet werden. Es sollten zwei Fragestellungen untersucht werden:

1. Kann die Self-Gating-Technologie für die fetale in utero Herzbildgebung genutzt werden und ist sie der direkten Pulswellen-Triggerung überlegen?
2. Ist das Verfahren auf den Menschen übertragbar und könnte es in der klinischen Praxis eingesetzt werden?

Die folgende Dissertation soll nun einerseits einen kurzen Überblick über die Entwicklung der fetalen MRT, ihrer Vor- und Nachteile vor allem im Vergleich zum Standardverfahren dem fetalen Ultraschall geben, darüber hinaus den jetzigen Stand der fetal kardialen MRT darstellen und die kaum am fetalen Modell erforschte Self-Gating-Technologie beleuchten. Dies leitet dann in den Methodikteil dieser Arbeit über, der das Self-Gating am fetalen Schafsmodell im Vergleich zu einer direkten kardial gewonnen Triggerung untersucht. Im Ergebnis- und Diskussionsteil werden die Resultate dieser experimentellen Studie präsentiert, in den internationalen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet und bewertet.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Die Entwicklung der MRT in der fetalen Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) einer Schwangeren wurde erstmals 1983 dokumentiert (Coakley et al. 1999, Guo und Luo 2006). Erste Anwendungen in der Geburtshilfe hatten danach allerdings meist den Schwerpunkt auf maternale und plazentare Erkrankungen (Yong-Seok et al. 2007).

Für die MRT-Bildgebung von Feten stellte der Qualitätsverlust durch fetale Bewegung lange ein Hauptproblem dar und limitierte deren Anwendbarkeit. Dadurch beschränkte man sich anfänglich auf volumetrische Messungen. Teilweise war sogar eine Sedierung des Feten notwendig. Deswegen wurden auch Versuche unternommen, die fetalen Bewegungen durch Injektion von Muskelrelaxantien direkt in die Umbilikalvene zu minimieren (Coakley et al. 1999).

Große Fortschritte konnte die fetale MRT mit der Etablierung der Perinatalogie als medizinische Disziplin, dem damit verbundenen Bedürfnis nach einer effizienten Bildgebung und der Einführung ultraschneller Bildgebungs-Technologien machen. Diese waren ab den 1990ern als ultraschnelle MRT Sequenzen: der „Echoplanar-Imaging (EPI)“, „Fast-Gradient-Echo“-Sequenzen und „Fast-Spin-Echo-Sequenzen (FSE)“ verfügbar, die eine Sedierung des Feten weitestgehend unnötig machten (Guo und Luo 2006). Danach ermöglichten Fortschritte in MRT-Sequenzen, die Bildakquisition auf unter eine Sekunde zu verkürzen, und so die fetalen Bewegungen quasi „einzufrieren“ (Huisman et al. 2002, Guo und Luo 2006).

So gehört die MRT heute, mit der „Ultrafast-Imaging-Technologie“, zu den klinischen Standardverfahren im Großteil der medizinischen Zentren für Pränatalberatung, wenn sonographische Befunde nicht eindeutig sind, oder eine komplizierte Schwangerschaft bevorsteht (Guo und Wong 2003) und Coakley et al. meinen weiter:

„In der letzten Dekade hat sich die fetale MRT als klinisch nützlich erwiesen und hat sich aus dem Reich vereinzelter akademischer Universitätskliniken in die Praxisanwendung bewegt.“ (Coakley et al. 2004).

Für die MRT in der pränatalen Bildgebung und ihre stetige Weiterentwicklung sprechen ihre vielen Vorteile im Vergleich zur Sonografie. Neben der freien Wahl der Betrachtungsebene, produziert die MRT standardisierte und leicht reproduzierbare Bildansichten. Dazu kommt ein exzellenter Weichteilkontrast und die Möglichkeit eine Übersichtsaufnahme über den kompletten Feten zu erhalten, wobei sie keine „toten Winkel“ beim Scannen, oder eine Limitierung in der Eindringtiefe kennt. Weiter besteht bei der MRT im Vergleich mit der Sonografie, ein geringerer Zusammenhang von Ergebnis und dem Untersucher (Guo und Luo 2006, Yong-Seok et al. 2007), während bei der Sonografie Vorkenntnisse und Fertigkeiten den Befund entscheidend beeinflussen und zu einer Ergebnisverzerrung führen können.

## **2.2. Sicherheitsbedenken der fetalen MRT**

Vielleicht am wichtigsten ist aber, dass sie die einzige Schichtbildgebung neben der Sonografie ist, die ohne für Mutter und Kind schädliche ionisierende Strahlung auskommt, dabei aber eine bessere Bildqualität bietet.

Es ist zu betonen, dass bis heute ist kein Beweis für Schädlichkeit bei Kurzzeitbelastung durch elektromagnetische Felder von 1,5 Tesla (T) oder weniger beim Feten erbracht wurden (Manganaro 2008).

Sicherheitsbedenken wegen der Schädlichkeit der MRT liegen vor allem bei den eventuellen akustischen Schäden und fraglichen teratogenen Effekten beim Feten selbst. Allerdings konnte weder die potentiell schädliche Lärmbelastung für den Feten durch die schnell oszillierenden magnetischen Ladungen über die MRT-Spulen in Studien belegt werden (Baker 1994, Gover 1995), noch kann die erwähnte mögliche teratogene Wirkung durch das statische Magnetfeld, die nur vereinzelt in Tiermodellen beschrieben wurde und nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar ist (Coakley et al. 2004, Looma et al. 2011), bestätigt werden.

Auch wenn bisher keine schädlichen Nebenwirkungen für die Verwendung einer 1,5 Tesla MRT gefunden wurden, ist ein vorsichtiges Vorgehen ratsam. Auf die Anwendung einer MRT wird im ersten Trimenon, wenn möglich, verzichtet und gilt als relative Kontraindikation. Dies ist allerdings auf eine nur limitierte Datenlage zurückzuführen (Reddy et al. 2008). Dahingegen liegt hier der Vorteil beim fetalen Ultraschall, der ganzzzeitig, während der gesamten Schwangerschaft angewandt werden kann.

Allerdings rät das „Safety Committee of the Society of Magnetic Resonance Imaging“, dass die MRT jedem ionisierenden Bildgebungsverfahren vorzuziehen ist, wenn andere Diagnoseverfahren unzulänglich sind, eine solche Diagnostik wichtig oder notwendig wird und sonst ionisierende Strahlung benötigen werden würden (Shellock 1991, Guo und Wong 2003).

Somit kann Schwangeren im zweiten und dritten Trimenon zu einer indizierten MRT geraten werden, wohingegen bei Schwangerschaften im ersten Trimenon die Indikationsstellung behutsamer gestellt werden sollte.

### **2.3. Anwendungsgebiete der fetalen MRT**

Die MRT in der Schwangerschaft ist schon jetzt wichtiges „Second Line Tool“ in Diagnose und Sicherung einer Vielzahl von Erkrankungen des Feten, als auch von Erkrankungen von Plazenta und Uterus und spielt so eine immer größere Rolle im perinatalen Management (Fogel et al. 2005). Der Einsatz der MRT in der fetalen Bildgebung ist dabei vielseitig und es soll hier nur in Auszügen veranschaulicht werden.

Das Hauptanwendungsgebiet der fetalen MRT ist die Detektierung von Anomalien des Zentralen Nervensystems (ZNS) (Saleem 2008, Huisman et al. 2002). Neben der Darstellung der Entwicklung von fetalen Hirnstrukturen, wie dem Ventrikelsystem oder dem Corpus callosum, ermöglicht die fetale MRT den Nachweis der neuronalen Zellmigration, die Visualisierung der Gyrus- und Sulcusbildung und sogar die Möglichkeit der Verfolgung der Myelinisierungsprozesse (Blondin et al. 2008, Guo und Luo 2006). Dies hilft bei der Erkennung von isolierten oder komplexen Malformationen des ZNS, wie beispielsweise der fetalen Ventrikulomegalie, Läsionen der Fossa cranii posterior, oder der Corpus-callosum-Agenesie (Coakley et al. 2004). Darüber

hinaus kann die MRT hilfreich bei der Erkennung von diversen kortikalen Fehlbildungen wie z.B. Lissenzephalie, fokale kortikale Dysplasie, Polymikrogyrie oder Schizenzephalie sein, die schwer mit dem Ultraschall dargestellt werden können (Guo und Luo 2006, Huisman et al. 2002).

Die MRT kommt aber auch bei der Beurteilung des fetalen Thorax zur Anwendung, wo sie beispielsweise bei atypischen Läsionen oder Massen wie kongenitalen Zwerchfellhernien wegweisend sein können (Coakley 2004). Auch kommt sie bei der Beurteilung des fetalen Abdomens zum Einsatz, wo sie neben der Darstellung aller abdominaler Organe und der Erkennung von Fehlbildungen, auch zur Bestimmung fetaler Organvolumina verwendet werden kann, wodurch eine Evaluation des fetalen Wachstums in utero möglich wird (Yong-Seok et al. 2007). Gerade bei der Erkennung von diversen gastrointestinalen und urogenitalen Malformationen liefert die MRT eine dem Ultraschall überlegene Bildgebung, da sie weniger vom Habitus des Patienten abhängig ist (Veyrac et al. 2004).

Mittlerweile ermöglicht auch die MRT-Spektroskopie die Darstellung von Veränderungen von fetalen Geweben und Flüssigkeiten und so eine Aussage über cerebrale Hypoxie oder den Stoffwechsel der fetalen Leber (Reddy et al. 2008).

Abgesehen von fetalen Organanalysen kann die MRT auch zur Beurteilung der feto-maternalen Einheit herangezogen werden. So ist eine Beurteilung der Plazenta mit Lokalisation, Dicke und Signalintensität bei Verdacht auf Plazenta praevia und Plazenta accreta, sowie die Lagebestimmung der Nabelschnur und eine damit mögliche Verhinderung eines geburtshilflichen Notfalls durch Nabelschnurstrangulation möglich.

## **2.4. Fetale kardiale MRT**

Auch wenn die MRT also an fast allen fetalen Organen angewandt wurde, sich bewährt hat und beim erwachsenen Patienten mittlerweile Goldstandard für die Darstellung von Anatomie, Funktion und der Bestimmung von kardialen Volumina ist (Manganaro et al 2008) und es heute sogar möglich ist Koronararterien und Myokardinfarkte per MRT darzustellen (Gharib et al. 2007/2008, Finn et al, 2006, Cury et al. 2008, Ebeling et al. 2007), wurde seine

Anwendbarkeit am fetalen Herzen, aufgrund der technischen Schwierigkeiten, wenig erprobt. Diese ergeben sich hauptsächlich durch die schnelle fetale Herzfrequenz, die ja ein dreifaches der eines Erwachsenen beträgt, sowie weitere fetale und mütterliche Körperbewegung wie Peristaltik, Atmung und Blutfluss (Saleem 2008, Van Mieghem 2009). Die Bewertung des fetalen Herzens erweist sich so noch als Herausforderung in der fetalen MRT. Noch ist hier der Goldstandard die fetal kardiale Bildgebung mittels Echokardiografie.

Dabei bietet die MRT bei der Untersuchung des fetalen Herzens diverse Vorteile: „Im Vergleich zu Ultraschall, kann die Magnetresonanztomographie höhere Kontrastauflösung bieten und ist nicht durch Bildfenster beschränkt, was die Erfassung des gesamten fetalen Thorax ermöglicht“ (Deng und Rodeck 2006, 2004).

Anders als der Ultraschall wird die MRT auch nicht durch maternale und fetale Bedingungen wie Darmluft, Adipositas, der fetalen Position im Uterus und Vernarbungen der mütterlichen Abdominalwand von früheren Abdominal- und Becken-Eingriffen, oder einem Oligohydramnion in Mitleidenschaft gezogen, was die Visualisierung des fetalen Herzens in der Sonografie beeinflussen könnte (Gorincour et. 2007, Huisman 2002).

Allerdings galt eine funktionelle fetale kardiale MRT als lange Zeit nicht möglich, da eine „Triggerung“ der MRT durch den fetalen Herzschlag vorausgesetzt wurde (Fogel et al. 2005). Durch die langsame „Scan-Geschwindigkeit“ der MRT entstanden Bewegungsartefakte, die eine klinische Anwendung am schlagenden Herzen unbrauchbar machten.

Allerdings sind fetale MRT des schlagenden Herzens durchaus unter Verwendung von „Half acquisition single-shot techniques“ (HASTE) und „Steady-State-Free-Precession“ (SSFP) möglich. Diese Sequenzen weisen eine bessere Bluthomogenität und eine schnellere Akquisitionszeit auf, was zu einer besseren Bildauflösung und weniger Bewegungsartefakten führt (Haacke et al. 1990, Chung et al. 2000, Brugger 2006). Allerdings ist auch bei sehr schnellen MRT-Sequenzen, ohne ein adäquates Gating-Signal, mit einem Verlust der zeitlichen und räumlichen Auflösung bei der kardialen Bildgebung zu rechnen und ihr klinischer Wert dadurch eingeschränkt (Loomba 2011).

Dennoch zeigen diese Möglichkeiten das große Potential, welches in der

fetalen Herzbildgebung mittels MRT steckt und es lässt sich schließen, dass „die Magnetresonanztomographie mit verbesserter Akquisitionsgeschwindigkeit, in absehbarer Zeit auch hier wahrscheinlich die „Second-Line Choice“ werden wird. „Dies wird nicht nur die klinische Diagnosestellung und das Management von fetalen Herzfehlern verbessern, sondern auch unser fundamentales Verständnis von der Herzphysiologie in utero“ (Deng und Rodeck 2006).

## **2.5. Ultraschall und Echokardiografie**

Der Ultraschall ist das primäre Bildgebungsverfahren für die fetale Evaluation und die Screening-Methode der Wahl zum Detektieren von fetalen Fehlbildungen und kann sowohl anatomische Bewertungen als auch eine wahrscheinliche Aussage über die Funktion des fetalen Herzens geben. Über das letzte Vierteljahrhundert hat sich der Ultraschall als unverzichtbar im Auffinden von Herzfehlern und Arrhythmien in utero erwiesen, und so ist die fetale Echokardiografie weit verbreitet und gelehrt (Deng und Rodeck 2006).

So ist die Herzdarstellung in Vierkammeransicht in den routinemäßigen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen vorgesehen (Meyer-Wittkopf et al. 1996) und kann, quasi ohne Bedenken, über die ganze Schwangerschaft hinweg angewandt werden.

Dennoch ist das fetale Herz, neben den schon erwähnten Hindernissen wie Darmluft, Adipositas, der fetalen Position im Uterus, Vernarbungen der mütterlichen Abdominalwand, oder einem Oligohydramnion, welche alle die Visualisierung des fetalen Herzens in der Sonografie stören können (Gorincour et. 2007, Huisman 2002, Saleem 2008, Krishnamurthy 2009), dabei eines der am schwersten evaluierbaren Organe in der Sonografie und im Doppler Ultraschall, aufgrund seiner einzigartigen Kammerform, geringer Größe und rascher Schlagfrequenz (Deng und Rodeck 2006). Somit verlangt die korrekte Interpretation und Diagnose von abnormalen kardialen Befunden eine beträchtliche Expertise im Umgang mit dem fetalen Ultraschall (Meyer-Wittkopf et al. 1996, Loomba 2011). Auch ist es schwierig präzise Bestimmungen von räumlich komplexen kardialen Anomalien zu machen. Dabei müssen aber Unterschiede im Vergleich zwischen 2-D und 3-D Ultraschall gemacht werden. Beispielsweise muss bei der Beurteilung von Organvolumina per 2-D-

Ultraschall fehlerbehaftet angenommen werden, dass die fetalen Organe idealen geometrischen Form unterliegen. Wohingegen hier 3-D-Ultraschall genauere Ergebnisse liefern kann, was wiederum Aussagen über das fetale Wachstum und Wohlergehen erschließen lässt (Chang et al. 2003). Gerade bei der Darstellung des fetalen Herzens liefert der 3-D-Ultraschall gute Ergebnisse, und kann zusätzliche Informationen für die pränatale Diagnose von kongenitalen Herzfehlern liefern und eventuell bei der Planung eines chirurgischen Eingriffes helfen (Meyer-Wittkopf et al. 1996).

Allerdings ist die Rekonstruktion von zweidimensionalen (2-D) Echtzeit - Aufnahmen zu Dreidimensionalen (3-D) aufwändig und die präzise Evaluation von räumlich komplexen Malformationen schwierig, auch ist es momentan unmöglich direkte Messungen des Schlagvolumens und andere hämodynamischer Größen zu erheben (Deng und Rodeck 2004).

Auch wenn Echokardiografie das Standardverfahren bleiben wird, so besteht doch zunehmend die Notwendigkeit einer echten dreidimensionalen Bildgewinnung. Wie beispielsweise bei der Bestimmung des ventrikulären Volumens, das sich in der Echokardiografie auf geometrische Erwägungen begründet und dabei invalid bei bizarr verformten oder komprimierten Herzen ist (Fogel et al. 2005, Loomba 2011). Auch zeigen frühere Studien, dass die MRT, im Vergleich zur der herkömmlichen Sonografie, eine bessere Bildqualität und mehr strukturelle Details bei der Darstellung fetaler Herzen zeigen kann (Meyer-Wittkopf 2002, Fogel et al. 2005).

Zusammenfassen lässt sich also, dass die fetale Echokardiografie das Hauptstandbein der kardialen Evaluation in utero ist, aber durch die Tatsache limitiert wird, dass es keine echte dreidimensionale Bildgewinnung liefern kann, sodass die Bestimmung von Volumina und Massen eingeschränkt ist und von einem akustischen Messfenster abhängig bleibt.

## **2.6. Problematik der kardialen Triggerung und Self-Gating**

Die Herzbildgebung im MRT benötigt für gewöhnlich eine Form der kardialen Auslösung (engl. „trigger“ = Auslöser, Abzug). In der Regel in Form des Elektrokardiogramms (EKG) zur Herzfrequenzbestimmung und eine Phase

des Atemanhaltens durch den Patienten während der Untersuchung. Es ist leicht ersichtlich, dass diese Anforderung größere Schwierigkeiten in der fetalen Herzbildgebung bereiten.

Kardiale MRT Aufnahmen, auch beim Erwachsenen, erfordern eine Auslösung, auch Gating genannt (engl. = der Takt), durch das EKG, um eine Synchronisierung von Datenaufnahme mit der Herzbewegung zu erhalten und um so ein genaues, artefaktfreies Bild zu gewinnen.

Ausnahme stellen dabei die Echtzeit-Aufnahmen, also Cine-Sequenzen dar, die keine EKG-Triggerung benötigen. Diese besitzen allerdings eine geringere räumliche und zeitliche Auflösung, sowie eine schlechtere „Signal-to-Noise-Ratio“ und sind somit den segmentierten Akquisitionstechniken unterlegen.

Durch die Notwendigkeit des EKG-Gatings, kommt es allerdings zu einer Zunahme der Kosten und des Aufwandes einer jeden kardialen MRT Untersuchung, welche sich erschwerend auf die klinische Anwendbarkeit auswirkt (Larson et al. 2004)

Ausserdem tendieren die schnell wechselnden magnetischen Feldgradienten und Radiofrequenz-Pulse der MRT dazu, das EKG Signal zu korrumpieren (Holmes et al. 2009) und haben erhebliche Auswirkung auf das Auftreten von Artefakten bei der Gewinnung des Gating-Signals.

Auch der Blutfluss durch das statische Magnetfeld kann elektrische Felder erzeugen, die das EKG-Signal stören und zu Artefakten führen (Magnetohydrodynamik) (Larson et al. 2004). Dazu kommt, dass es oft notwendig ist, die EKG-Elektroden am Patienten neu zu positionieren, um ein gutes Signal zu erhalten.

Im Fall der fetalen MRT kommt noch dazu, dass durch die Lage des Feten im Uterus jede Art der direkten Erfassung der fetalen Herzfrequenz quasi nicht möglich, oder mit einem gewissen invasiven Vorgehen verbunden ist. Versuche zum letzteren wurden von Yamamura et al. an Schaf-Feten durchgeführt, wo es gelang durch Anlage eines Karotiskatheters am Feten eine „Pulswellen-Triggerung“ für die MRT-Auslösung zu gewinnen (Yamamura et al. 2009). Solch eine invasive Vorgehensweise ist auf das Tiermodell beschränkt und in einer menschlichen Schwangerschaft natürlich obsolet.

Gefordert ist also eine Technik, die ohne zusätzliche Akquisition eines

Gating-Signals und zusätzlich dafür benötigter Apparatur, zur Synchronisierung von Bildgewinnung und Herzaktion auskommt. Dies sollte möglichst ohne größeren Qualitätsverlust bei der gleichzeitigen Gewinnung von Bild und Gating-Information geschehen. Das Self-Gating stellt solch eine „Wireless“- (engl: „Kabellose“) - Gating-Strategie dar (Larson et al. 2004).

Self-Gating beruht auf der Tatsache, dass sich die durchschnittliche Signalintensität im MRT mit der Herzfrequenz ändert. Bedingt ist diese Änderung des Signals entweder durch die Herzbewegung oder den Blutfluss. So reflektiert der zentrale Punkt im k-space die mittlere Signalintensität, welche mit der Herzaktion synchron variiert. Es ist so möglich durch wiederholte Messungen, während Systole und Diastole ohne Phase-Encoding, ein Gating-Signal aus den MRT-Rohdaten zu gewinnen (Larson et al. 2004).

Bisher wurde die Self-Gating Technologie hauptsächlich in der Bildgebung beim Erwachsenen verwendet (Nijm et al. 2008a, Larson et al. 2004, Crowe et al. 2004) und nur wenige Studien haben überhaupt versucht eine fetale Herzbildgebung durchzuführen. Davon sind zwei neuere am fetalen Tiermodell entstanden:

Die eine wurde an Hühnerembryonen in ovo (Holmes et al. 2009) durchgeführt und beschäftigte sich hauptsächlich mit der Ventrikelfunktion und der Wanddicke der fetalen Herzen, während die andere Studie das Self-Gating an Mäuseembryonen erprobte (Nieman et al. 2009). Zu beiden Arbeiten mehr im Diskussionsteil dieser Dissertation.

Keine Studie versuchte aber bisher die Technologie am größeren fetalen Tiermodell anzuwenden, welche eine größere Ähnlichkeit zu Situation beim Menschen bedeuten würde. Auch versuchte bisher keine Studie die Self-Gating Technologie mit einer Form der „echten“ kardialen Triggerung“ zu vergleichen, also eine Aussage darüber zu treffen, in wie weit, das Self-Gating überhaupt an den „Goldstandard“ in der Evaluation der Morphologie und Herzfunktion in der kardialen MRT heranreicht.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Allgemeines**

Alle experimentellen Protokolle wurden kontrolliert und die Versuche an den Mutterschafen und Feten wurden durch die lokalen Behörden und Tierschutzbehörden genehmigt. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 6 trächtige Schafe im Magnetresonanztomographen (MRT) untersucht.

Bei den Schafen war eine Einlingsschwangerschaft zu erwarten und ihr Gestationsalter war bekannt. Der Schwangerschaftseintritt konnte im Ultraschall nach ungefähr 2 Monaten gesichert werden.

Die später durchgeführte MRT-Bildgebung setzte sich aus zwei Anteilen zusammen und wurde unter gleichzeitiger Verwendung beider Techniken, der Self-Gating und der Pulswellen-Triggerung durchgeführt:

Für die Self-Gating - MRT Bildgewinnung der fetalen Herzen wurde eine „Cine“-Sequenz mit einer Steady-State-Precession - (True FISP) Sequenz in kurzer Achsenansicht, sowie in Zwei- und Vierkammeransicht benutzt. Die so entstandenen Bilder der fetalen Herzen wurden mit „echten“ kardial getriggerten MRT-Bildern (Pulswellen-Triggerung) verglichen. Für die Pulswellen-Triggerung wurde den Feten ein Karotiskatheter implantiert um deren Herzfrequenz direkt zu erfassen. Die Anlage des Karotiskatheters und die MRT-Untersuchung selbst erfolgte in Vollnarkose.

### **3.2. Vorbereitung der Versuchstiere**

#### **3.2.1. Operativer Eingriff**

Den trächtigen Tieren, bei denen eine Einlingsschwangerschaft im Ultraschall gesichert werden konnte, erfolgte jeweils um den 110. Gestationstag die Anlage eines Karotiskatheters (Anmerkung: Die normale Schwangerschaft bei Schafen dauert in der Regel 150 Tage). Dazu wurden

das Tier zunächst zur Sedierung mit Xylazin, ein Muskelrelaxans und Analgetikum, in einer Dosierung 0,1 mg/kg Körpergewicht (Rompun®; Bayer-Vital, Leverkusen, Deutschland) intramuskulär injiziert. Gleichzeitig wurde um einfachere Intubationsbedingungen zu schaffen und eine mögliche Aspiration zu verhindern, zur Reduktion des Speichelflusses 0,2 mg/kg Atropin ebenfalls i.m. verabreicht.

Danach war es möglich das Tier in Rückenposition zu lagern und es erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters in die Vena jugularis externa in Seldinger Technik, über den die Narkose mit einem Barbiturat (10-16 mg/kg KG Trapanal ®, ALTANA Pharma, Konstanz, Deutschland) eingeleitet wurde. Nach Intubation und auskultatorischer Überprüfung der korrekten Tubuslage, wurde die maschinelle Beatmung mittels Narkosegerät aufgenommen (Tiberius, Dräger, Deutschland) und die Narkose mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran® (Forene; Abbot, Wiesbaden, Deutschland) (+1Vol%) sowie einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch aufrecht erhalten. Zur Prophylaxe von postoperativen Schmerzen und Entzündungen wurde ein nichtsteroidales Antirheumatikum (Metacam® 0,5 mg/kg Körpergewicht) i.v. gegeben.

Nach Kontrolle der Vitalparameter und stabiler Narkoseverhältnisse konnte mit dem eigentlichen operativen Eingriff begonnen werden.

Dazu erfolgte eine Eröffnung des Bauchraums durch eine mediane Laparotomie, gefolgt von einer Teileröffnung des Uterus und alleinigem Anheben des fetalen Kopfes aus der Gebärmutter. Als nächstes wurde eine Inzision am Hals des Feten zur Darstellung der Gefäßnervenstraße und speziell der A. carotis gemacht, gefolgt von der Einlage des Karotiskatheters zur späteren Gewinnung der fetalen Herzfrequenz für die Pulswellen-Triggerung des MRT. Es erfolgte der Verschluss der Hautwunde um den Katheter mit resorbierbarem Nahtmaterial, der Katheter selbst wurde mit nicht-resorbierbarer Seide am Hals des Feten fixiert. Zur Ausleitung des Katheters wurde mit einem Trokar ein Durchgang durch die Bauchwand des Muttertieres geschaffen und der Katheter in einer an die Haut genähten Plastikbeutel verstaut.

Nach Reposition des Kopfes in den Uterus, folgte der Verschluss der Eihaut und die Naht des Uterus (Matratzennaht mit resorbierbarem Faden). Die Faszie

und die Subcutanschicht der Bauchwunde wurden beide mit fortlaufender Naht, die Haut mit Einzelknopfnähten, verschlossen.

Um die Durchlässigkeit des Katheters während des Eingriffs sicherzustellen, wurde dieser mehrmals mit heparinisiertem Kochsalz (1000 IE Heparin/10ml NaCl) gespült. Auch in den folgenden Tagen wurde der Katheter einmal täglich mit heparinisiertem Kochsalz zur Vermeidung eines thrombotischen Verschlusses, oder eines Abgangs von Thromben, gespült.

Darüber hinaus wurden die Tiere nach postoperativ analgetisch mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (0,7 mg/kg KG/d Rimadyl® i.v.) versorgt und antibiotisch mit einem Tetracyclin (2,5 ml/d Veracin®) abgedeckt.

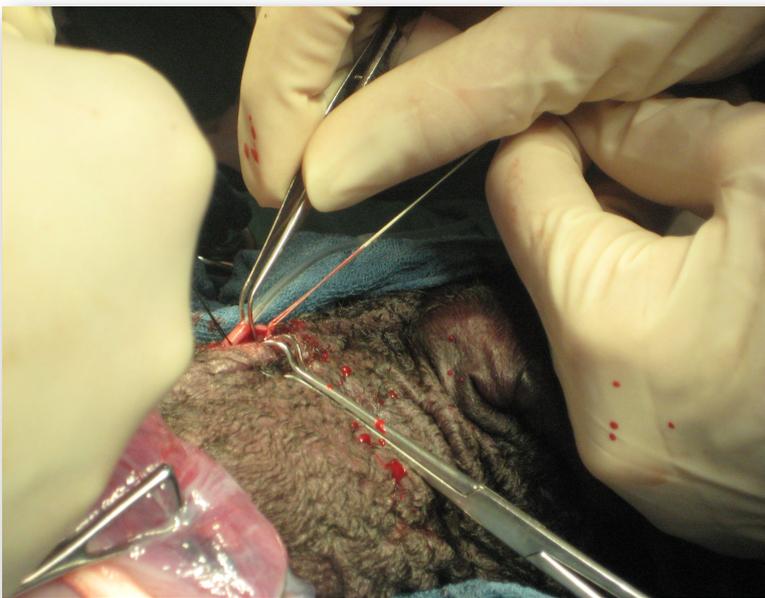
Der komplette Eingriff, inklusive Vorbereitung, Narkoseeinleitung und Ausleitung beanspruchte ungefähr 140 Minuten.



**Abbildung 1:** Operativer Eingriff - Teileröffnung des Uterus



**Abbildung 2:** Operativer Eingriff - Sicherung des Kopfes des Feten



**Abbildung 3:** Operativer Eingriff - Anlage des Karotiskatheters am Feten

### **3.2.2 Experimentvorbereitungen**

Die eigentliche MRT-Untersuchung erfolgte um den 115. Gestationstag, also in der Regel 4-5 Tage nach dem oben genannten Eingriff. Die jeweilige Vor- und Nachbereitung, sowie die späteren Aufnahmen im MRT

beanspruchten jeweils ca. 45 Minuten, also 135 Minuten bei jeder MR-Untersuchung.

Die trächtigen Schafe wurden wieder per i.m. Injektion von Xylazin (0,1 mg/kg Körpergewicht) sediert und Atropin (0,2 mg/kg KG) i.m. wurde gegen den Speichelfluss gegeben. Es folgte erneut die Anlage eines zentralen Venenkatheters in Seldinger-Technik in die Vena jugularis externa des Muttertieres (in der Regel auf der kontralateralen Seite des vorherigen Katheters). Die Narkoseeinleitung fand dieses Mal mit dem Benzodiazepin Diazepam (0,02 mg/kg KG) und dem Ketamin Ketanest-S (4 mg/kg KG) statt.

Es folgte die Intubation und der rasche Transport des Tieres von der Tierhaltung in die Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des UKE wobei manuell mit reinem Sauerstoff beatmet wurde. Nach Ankunft in der radiologischen Abteilung wurde die Narkose unter maschineller Beatmung (Tiberius, Dräger, Deutschland) mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran® Vol. 1% + N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> fortgesetzt. Für die Untersuchung wurde das Schaf in Seitenlage auf der MRT-Untersuchungsliege positioniert.

Alle Materialien, die an Mutter und Feten verwendet wurden, waren entweder MRT-kompatibel oder die ferromagnetischen Teile (Eisen, Kobalt und Nickel) waren entfernt worden. Das Narkosegerät befand sich daher, aufgrund seiner magnetischen Eigenschaften, ausserhalb des Untersuchungsraumes. Die Beatmung fand über 9 m lange, speziell gefertigte starre Beatmungsrohre und -Schläuche statt. Diese wurden durch einen eigenen Versorgungsschacht geleitet, so dass die Tür des Untersuchungsraums während der MRT-Untersuchungen, zur Vermeidung von RF-Noise, geschlossen werden konnten. Zur Ableitung der fetalen Herzfrequenz wurde die Verlängerung des Karotiskatheters des Feten zur Erfassung des arteriellen Druckpulses hinausgeführt. Die so erhaltende fetale Herzfrequenz wurde dann durch einen Messwandler in ein analoges Signal transformiert und dieses wiederum an die EKG-Erfassungseinheit des MRT-Systems angeschlossen.

Zusätzlich wurde zur Ableitung der maternalen Herzfrequenz, ein Pulsoxymetrie-Gerät (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) an der Zunge des Muttertieres angebracht und dieses über ein 10 m langes Glasfaserkabel ebenfalls aus dem Untersuchungsraum geleitet. Im Beobachtungsraum befand sich die Datenerfassungsanlage mit Druckaufnehmer (Statham) und

Vorverstärker. Die Erfassung der maternalen Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung war für die späteren MRT Untersuchungen irrelevant, diente aber zur Vitalzeichen- und Narkoseüberwachung des Muttertieres.

Sowohl die so erhaltenen mütterlichen als auch die fetalen Signale wurden mit einer Frequenz von 0,39 Hz abgetastet und zusammen mit der Zeitinformation über die Software ACQ (WP 100, BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) im Rechner aufgenommen, wobei vor jedem Untersuchungsdurchlauf der Zeitgeber von PC und MR synchronisiert wurde.

Den Feten wurde zur Vermeidung von Bewegungsartefakten im MRT, über den arteriellen Katheter ein steriodales nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans mit langer Halbwertszeit (0,4 mg Pancuronium®) gegeben.

Zum Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes bekam das Muttertier über den zentralen Venenkatheter eine Glucose-5%-Lösung über die Dauer der Untersuchung.

Nach Abschluss dieser Vorbereitungen wurde das Tier vorsichtig in geeignete Position innerhalb des MRTs gefahren. Wobei darauf geachtet wurde eine gute Zugänglichkeit zum arteriellen Katheter des Feten und des venösen Katheters des Muttertieres zu behalten.



**Abbildung 4:** Lagerung des narkotisierten Schafes im MRT

### **3.3. MRT Untersuchungen**

#### **3.3.1. Vorabmessungen**

Die komplette kardiale MRT Bildgebung wurde an einem 1,5 Tesla (T) Symphony Ganzkörper-MR-System (Siemens, Erlangen, Germany) mit einer „Phased-Body-Array-Coil (Empfangsspule)“, mit acht Spulenelementen zur Verbesserung der räumlichen Auflösung, gewonnen.

Die MRT-Untersuchungen begannen zunächst mit einer maternalen „Breath-Hold-Steady-State-Precession“ (True FISP) zur allgemeinen und orientierenden Darstellung der anatomischen Strukturen, bei folgenden MRT-Parametern: TE (Echozeit) 1.44 ms; TR (Repetitionszeit) 64.5 ms; FOV (Field of View) 350mm; Flip-angle (Pulswinkel) 35°; Schichtdicke 8mm; 8 Schichten, Aufnahmematrix 96x96, rekonstruierte Voxelgröße 0.59/0.59/8.00.

Danach folgten, zur Gewinnung einer genaueren anatomischen Übersicht, weitere True FISP Sequenzen in 2 und 4 Kammersicht, sowie in kurzer Achsenansicht des fetalen Herzens bei folgenden Parametern: TR 34.91 ms; TE 1.34 ms; FoV 400 ms; Flip-angle 55°; Schichtdicke 6 mm.

#### **3.3.2. Self-Gating MRT des fetalen Herzens**

Es wurde mit einer „Breath-Hold Vine True FISP Sequenz“ des fetalen Herzens die retrospektiv durch die Benutzung der Self-Gating-Technik gewonnen wurden, begonnen. Diese wurde in kurzer Achse, als auch in 2 und 4 Kammersicht, unter Benutzung folgender Parameter: TE 1.44 ms; TR 22.5 ms; TFE-Faktor (Turbo Field Echo) 12; FoV 350 mm; Flip angle 60°; Schichtdicke 3 mm; Voxelgröße 3 mm cranio-kaudal und 1.5 mm anterior-posterior; SCT (Total-Scan-Time) 22 s mit 15 kardialen Phasen bei einem minimalen „Trigger Intervall“ von 500 ms durchgeführt.

Die Signalgröße für die lokale Amplitude wurde auf >75 % und für die globale Amplitude auf >25 % gesetzt. In dieser Studie definierte die lokale Amplitude die Triggerungs-Schwelle. Jede Signalspitze wurde mit dem

höchsten Signal innerhalb +/- 1,5 Sekunden verglichen und wurde erst als echt gewertet, wenn sie die besagte 75 % Schwelle überstieg. Die globale Amplitude definierte wiederum die „peak-to-valley“ („Spitze zu Tal“) - Amplitudenschwelle und die „volle-Bandbreite-halbe-maximal-Bandbreite“-Schwelle.

All diese sekundären Faktoren wurden für die Auswahl der besten „Gating“-Kanäle benötigt. In den hier benutzten „true FISP“ - Sequenzen wurden alle Gradienten-Pulse in jeder Repetitionsperiode (TR) zurückgesetzt, um die transversale Magnetisierung zu refokussieren. Dieses Zurücksetzen des Gradienten brachte die k-space-Trajektion nach jedem Scandurchlauf wieder zum Zentrum des k-space, und formte so ein Echo ohne „Phase-Encoding“.

Die Amplituden dieser Echos reflektierten die mittlere Intensität der Bilder und sollten so synchron mit der Herzaktion variieren. Die Software des Herstellers ermöglichte die Bildung eines zweiten Echos, durch Verzögerung des Beginns des Schichtgradienten („slice gradient“) nach dem Ende des „read and phase encode gradient rewinder“ - Pulses.

Eine weitere Verzögerung der Gradientenaktivität erzeugte genügend Zeit, in der die Abtastung des Echos erfolgen konnte, um dieses als „Gating“- Signal zu verwenden. Da die Repetitionszeit (TR) so nur um weniger als 1000 Mikrosekunden verlängert wurde, konnten die Vorteile einer „Steady-State“-Sequenz beibehalten werden.

Die kardialen Self-Gating-Sequenzen liefen so als retrospektiv abgestimmte segmentierte „Cine-Sequenzen“.

Die Software machte es möglich die Bildakquisition komplett asynchron vom EKG- oder dem Self-Gating-Signal zu erhalten. Nach dem alle Bilddaten erfasst wurden, konnte das Self-Gating-Signal rekonstruiert und herausgefiltert werden. Danach konnten aus dem Self-Gating-Signal die Triggerpunkte unter Verwendung eines „Peak-Detection“ - Algorithmus bestimmt werden, der quasi die Signalspitzen erfasste.

So war es möglich retrospektiv die gesammelten Daten in eine Serie von Bildern zu ordnen, welche die gesamte Herzaktion darstellten.

### **3.3.3. „Echte kardial getriggerte“ MRT des fetalen Herzens**

Die Pulswellen-Triggerung wurde durch den Karotiskatheter des Feten gewonnen, wobei bei der Gewinnung des Signals Sättigungsbänder („Saturation bands“) verwendet wurden um Überlagerungsartefakte zu minimieren. Dieses so erhaltene „echte“ kardiale Signal fungierte quasi als Goldstandard, um die Genauigkeit und Verlässlichkeit des Self-Gatings zu untersuchen, was Ziel der Studie war. So war es sinnig, sowohl die direkt kardial ausgelösten als auch die Self-Gating Bilder aus denselben Rohdaten zu gewinnen, um nachher eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten.

## **3.4. Datenauswertung**

### **3.4.1 Bildanalyse**

#### **3.4.1.1. Evaluation der Bildqualität und der anatomischen Strukturen**

Die so gewonnenen MRT-Bilder wurden alle in gegenseitiger Übereinstimmung durch zwei Radiologen, mit jeweils elf und fünf Jahren Erfahrung im Feld der fetalen MR-Bildgebung zum Zeitpunkt der Studie evaluiert.

Bei den entstandenen Bilder beider Techniken wurden folgende Strukturen betrachtet: die Ventrikelwand, das intraventrikuläre Septum, das atriale Septum, die Herzklappen (Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe), das Foramen ovale, sowie die Papillarmuskeln.

Zur genaueren Bewertung der Strukturen wurde eine „Drei-Punkte-Skala“ verwendet. Dabei wurde ein Punkt vergeben, wenn die anatomischen Strukturen deutlich sichtbar waren, zwei Punkte, wenn die anatomische Strukturen Artefakte aufwiesen, und drei Punkte wenn eine Evaluation nicht möglich war.

Es folgte die Berechnung der Mittelwerte der Punkte und deren Standardabweichung. Um die beiden Untersuchungsmethoden besser miteinander vergleichen zu können, wurde ein Zweistichproben t-Test verwendet. Für die Entscheidung ob die Nullhypothese, also dass das Self-

Gating der Pulswellen-Triggerung nicht überlegen ist, wurde ein p-Wert = <0.05 festgelegt.

Zum besseren Vergleich des „Signal-to-noise“-Ratio (SNR) beider Verfahren wurde die Signalintensität des septalen Myokards (PSignal) und die Signalintensität des Hintergrundrauschens (PNoise - Hintergrundluft) mit folgender Formel verrechnet:

$$\text{SNR} = \text{PSignal} / \text{PNoise}$$

Als Ersatz für das Fehlen von Luft im Messfeld („Region of Interest“ - ROI) wurde das umgebende Lungengewebe herangezogen.

### **3.4.2. Quantitative Messungen**

Um auch quantitative Daten zum Vergleich beider Techniken zu erhalten und um mögliche Aussagen zu deren Anwendung in der kardialen Funktionsanalyse in der fetalen MRT geben zu können, wurden weitere „Cine-Sequenzen“ auf Ebene der mittleren Papillarmuskel, wie im adulten Herz-MRT, in kurzer Achse gefahren.

Diese dienten zur Bestimmung der Durchmesser des linken Ventrikelmyokards und des Septums während der Systole und Diastole. Daraus wurde dann die mittlere Dicke über die Dauer der gesamten Herzaktion berechnet.

Zusätzlich wurden noch mit der Software „CMRtools“ (Version 2007, Cardiovascular Imaging Solutions Ltd, Cambs UK) die endsystolischen und enddiastolischen Volumina ermittelt. Daraus ließ sich dann auch das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ableiten. Auch hier wurden wieder die Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet und mit einem Zweistichproben t-Test (bei p<0.05) bewertet.

## 4. Ergebnisse

Beide Techniken (Self-Gating und Pulswellen-Triggerung) ermöglichten die MR-Bildgebung ohne größere Anhäufung von Artefakten, trotz der relativ hohen Herzfrequenz der Feten. Diese lag zwischen 130 und 160 Schlägen pro Minute (bpm) während der MR-Untersuchung. Dies entspricht auch der normalen fetalen Herzfrequenz des Menschen.

### 4.1. Evaluation der Bildqualität und anatomischer Strukturen

Die Bildqualität und die anatomischen Strukturen wurden getrennt voneinander, für beide Techniken in kurzer Achse, Zwei- und Vier-Kammersicht bewertet.

Die Morphologie des fetalen Herzens wurde in kurzer Achse dargestellt und in einer „Cine-Sequenz“ bewertet (siehe Beispiel **Abbildung 5a, 5b**).

Im Self-Gating wies das Myokard des linken Ventrikels eine unscharfe Grenze auf (wellenförmig) und über den Papillarmuskeln waren „blumige Artefakte“ zu sehen, während das Intraventrikularseptum eine Aussparung zum linken Ventrikel hin zeigte (siehe Beispiel **Abbildung 5a**).

Die Aortenklappen wurden im offenen (siehe Beispiel **Abbildung 6a, 6b**) und im geschlossenen Zustand (siehe Beispiel **Abbildung 7a, 7b**) dargestellt. Dabei zeigen sich die durch das Self-Gating gewonnenen Bilder im Vergleich mit der durch Pulswellen-Triggerung nicht ganz so scharf und wiesen Artefakte auf, wie es in **Abbildung 6a/b** und **7a/b** ersichtlich ist, folglich wurden 2 Punkte vergeben (**Tabelle 1**).

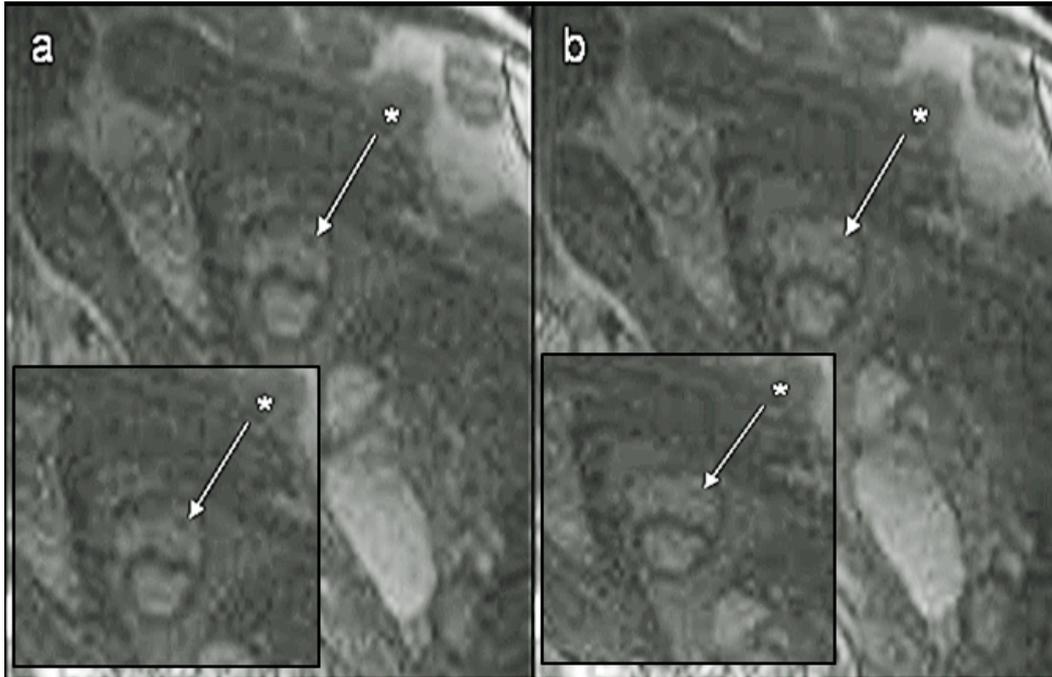
Bei den Bildern aus der „Pulswellen-Triggerung“ stellten sich die geschlossene Klappe als kleiner Stern mit einem zentralen Punkt dar (**Abbildung 7b**). Im „Self-Gating“ war dieser Punkt unscharf und geweitet (**Abbildung 7a**).

Mitral- und Trikuspidalklappen konnten in beiden Techniken in der Vierkammersicht dargestellt werden. Auch hier zeigten sich „verschwommene Artefakte“ (siehe Beispiel **Abbildung 8 a/b / Tabelle 1**) im Self-Gating. Am meisten fiel aber auf, dass sowohl das Vorhof- als auch das Kammerseptum nur

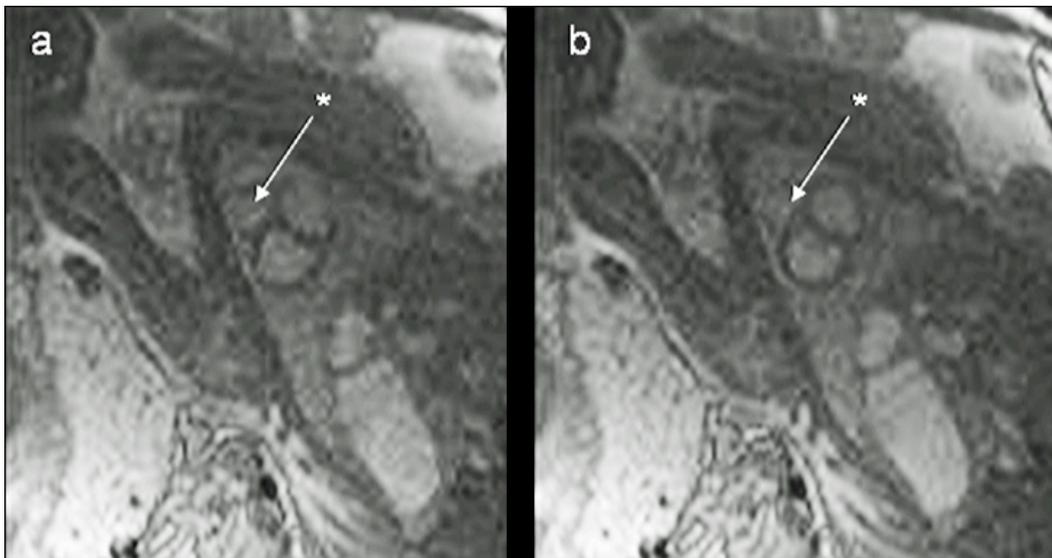
unvollständig im Self-Gating dargestellt werden konnten, wohin diese in der Pulswellen-Triggerung klar abzugrenzen waren (siehe Beispiel **Abbildung 8a/ b / Tabelle 1**).

Unter der Pulswellen-Triggerung konnte das Foramen ovale nicht nur über den Defekt im interatrialen Septum festgestellt werden, sondern auch in „Cine-Sequenzen“ einen Blutfluss durch das Foramen („jet-sign“) vom rechten in den linken Vorhof visualisiert werden, das den Bypass der Pulmonalzirkulation im fetalen Kreislauf darstellt. Weder dieses Phänomen, noch das Foramen ovale selbst konnte unter Verwendung des Self-Gating beobachtet, beziehungsweise nicht ausreichend beurteilt werden (siehe Beispiel **Abbildung 8a / Tabelle 1**).

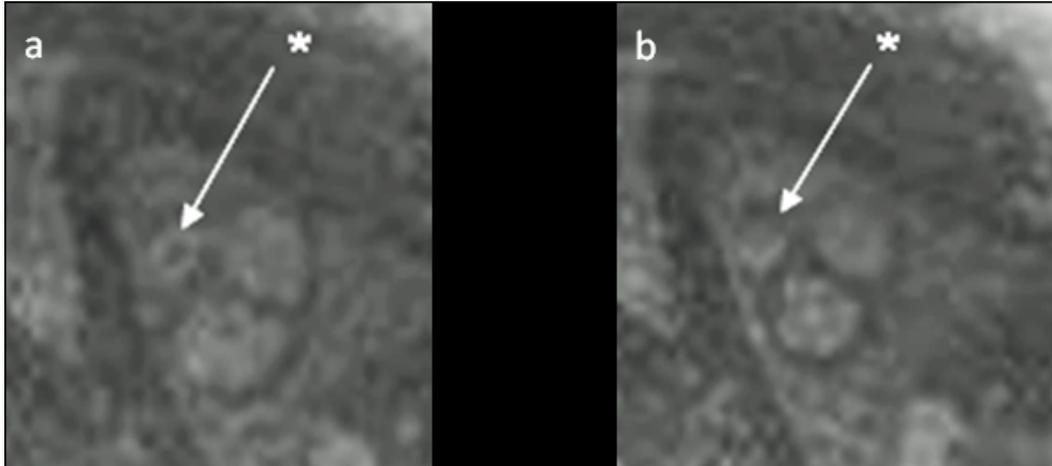
Die fetale Herzaktion selbst konnte in der Vierkammersicht unter beiden Verfahren evaluiert werden. Vorhöfe kontrahierten simultan, während die Kammern relaxierten und umgekehrt. Auch konnte bei beiden Verfahren in Zweikammersicht die Mitralklappe und der Blutfluss im Herz selbst dargestellt werden.



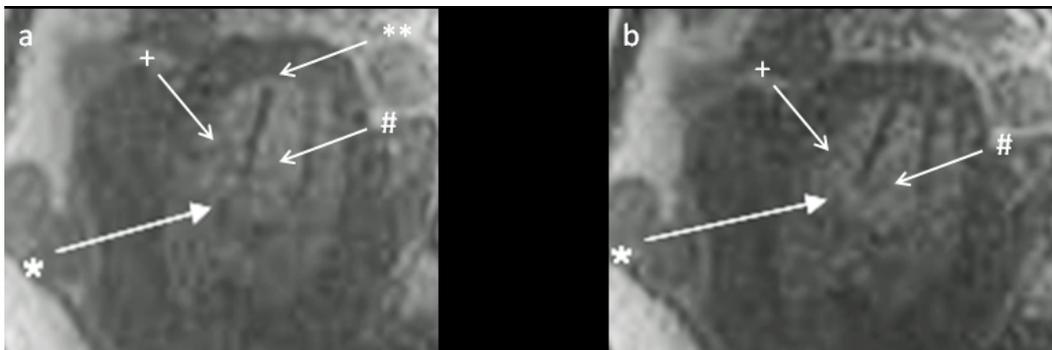
**Abbildung 5a/b:** Kurze Achsenansicht des fetalen Herzens im Self-Gating (a) und der Pulswellen-Triggerung (b). Die Papillarmuskeln (\*) können in beiden Techniken dargestellt werden. Beim Self-Gating treten Artefakte über dem Myokard auf und es gibt eine Aussparung des Intraventrikularseptums, ausserdem tritt eine Unschärfe entlang der Wand des linken Ventrikels auf.



**Abbildung 6a/b:** Die offene Aortenklappe (\*) in kurzer Achsenansicht im Self-Gating (a) und der Pulswellen-Triggerung (b).



**Abbildung 7a/b:** Die geschlossene Aortenklappe (\*) in kurzer Achsenansicht dargestellt durch Self-Gating (a) und Pulswellen-Triggerung (b). Die geschlossene Klappe stellt sich sternförmig mit einem zentralen Punkt in der Pulswellen-Triggerung (b) dar, wohingegen sie sich im Self-Gating (a) nur als großen groben Punkt zeigt. Dazu kommen im letzten genannten Verfahren ein unscharf begrenztes Myokard.



**Abbildung 8a/b:** Vierkammersicht des fetalen Herzens im Self-Gating (a) und der Pulswellen-Triggerung (b). Es stellen sich in beiden Techniken die Mitral- (#) und Trikuspidal-Klappe (+) dar. Der größte Unterschied liegt in der Sichtbarkeit des atrialen Septums (\*) und der unvollständigen Darstellung des interventrikulären Septums (\*\*). Das Foramen ovale stellt sich nur in der „Pulswellen-Triggerung“ dar.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass fast alle anatomischen Strukturen bei beiden Techniken erkennbar waren. Allerdings war bei den 6 untersuchten Feten die Bildqualität der durch das Pulswellen-Triggerung entstandenen Bilder signifikant besser, als der durch das Self-Gating gewonnenen Bilder ( $p < 0,05$ ; Durchschnittlicher Punktwert: Self-Gating 2 (SD  $\pm 0,6$ ); Pulswellen-Triggering 1 (SD  $\pm 0,0$ )).

Im Gegensatz zum Self-Gating, in dem nur die Papillarmuskeln klar darstellbar waren, konnte dies im Pulswellen-Triggering bei allen anatomischen Strukturen erreicht werden. Zudem traten beim Self-Gating, bei der Beurteilung von Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe, sowie dem Vorhofseptum Artefakte auf, während das Foramen ovale gar nicht erkannt werden konnte (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1: Dreipunkte-Score zur Beurteilung der Bildqualität und der anatomischen Strukturen**

	<i><b>Pulswellen-Triggerung</b></i>	<i><b>Self-Gating</b></i>
<i>Ventrikelwand</i>	1	1
<i>Septum</i>	1	1
<i>Papillarmuskeln</i>	1	1
<i>Aortenklappe</i>	1	2
<i>Mitralklappe</i>	1	2
<i>Trikuspidalklappe</i>	1	2
<i>Atriales Septum</i>	1	2
<i>Foramen ovale</i>	1	3

1 = klar erkennbar, 2 = weist Artefakte auf, 3 = Struktur nicht bestimmbar

## **4.2. Ergebnisse der quantitativen Messungen**

Da die Bilder beider Verfahren simultan generiert wurden und die fetalen Herzstrukturen in Größen von wenigen Millimetern zum Zeitpunkt der Aufnahmen waren, konnte bei den 6 untersuchten Feten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Techniken beobachtet oder gemessen werden ( $p < 0,5$ ) (**Tabelle 2**).

So wurde bei der durchschnittlichen Dicke des links-ventrikulären Myokards beim Self-Gating, mit endsystolisch 2.8 mm (SD± 1.0 mm) und enddiastolisch 1.8 mm (SD± 0.76 mm), zum Pulswellen-Trigging kaum ein Unterschied erfasst, diese lag endsystolisch bei 2.8 mm (SD± 0.93 mm) und enddiastolisch bei 1.9 mm (SD± 0.7 mm) .

Auch bei der durchschnittlichen Septumdicke war kein Unterschied messbar: 3.8 mm (SD± 0.8 mm) endsystolisch und 2.2 mm (SD± 0.76 mm) enddiastolisch beim „Self-Gating“, zu 3.8 mm (SD± 0.7 mm) in der endsystolisch und 2.2 mm (SD± 0.7 mm) enddiastolisch beim Pulswellen-Trigging.

Beim Self-Gating wurde ein mittleres Ventrikelvolumen von 3,42 ml (SD± 0.21) endsystolisch und 5.1 ml (SD± 0.2) enddiastolisch gemessen. Bei der Pulswellen-Trigging waren es im Durchschnitt 3.47 ml (SD± 0.3) in endsystolisch und 5.17 ml (SD± 0.25) enddiasastolisch. Daraus schließt sich ein systolisches Schlagvolumen des linken Ventrikels zwischen 2.2 ml und 1.2 ml, mit einer Ejektionsfraktion von 38%, bzw. 39%.

#### **4.2.1. Signal-to-Noise-Ratio**

Beim Errechnen der „Signal-to-noise-Ratio“ (SNR) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Techniken gefunden werden, so wurde für das Self-Gating ein mittleres SNR von 1.46 (± 0.19) aus dem septalem Myokard und umgebenden Lungengewebe bestimmt. Die Bilder aus der Pulswellen-Trigging ergaben ein SNR von 1.4 (± 0.34).

**Tabelle 2: Quantitative Messungen beider Techniken: „Self-Gating-“ und „Pulswellen-Triggerung“ bei allen 6 Feten**

<b>Pulswellen-Triggerung</b>								
Fetus	Systole				Diastole			
	Septum [mm]	Linker Ventrikel [mm]	Rechter Ventrikel [mm]	Volumen LV [ml]	Septum [mm]	Linker Ventrikel [mm]	Rechter Ventrikel [mm]	Volumen LV [ml]
1	3,8	2,0	3,1	3,3	1,9	2,0	1,1	5,3
2	4,9	3,8	3,3	3,5	2,9	3,1	2,0	5,5
3	4,1	4,0	2,1	3,8	2,0	2,0	1,2	5,0
4	3,0	3,0	2,0	3,5	1,3	1,1	0,8	5,1
5	3,9	2,2	3,0	3,5	3,2	1,2	1,1	5,0
6	3,1	1,9	1,9	3,2	2,0	2,0	1,0	5,1
<b>Mittelwert</b>	<b>3,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>3,47</b>	<b>2,2</b>	<b>1,9</b>	<b>1,2</b>	<b>5,17</b>
<b>SD</b>	<b>0,7</b>	<b>0,93</b>	<b>0,63</b>	<b>0,3</b>	<b>0,7</b>	<b>0,7</b>	<b>0,41</b>	<b>0,25</b>
<b>Self-Gating Triggerung</b>								
Fetus	Systole				Diastole			
	Septum [mm]	Linker Ventrikel [mm]	Rechter Ventrikel [mm]	Volumen LV [ml]	Septum [mm]	Linker Ventrikel [mm]	Rechter Ventrikel [mm]	Volumen LV [ml]
1	4,0	2,0	3,3	3,2	2,0	2,1	1,0	5,3
2	5,1	4,0	3,0	3,3	3,0	3,0	2,0	5,4
3	3,9	4,0	2,2	3,7	1,9	2,0	1,1	5,0
4	2,9	3,0	2,0	3,6	1,0	1,0	1,0	4,9
5	4,0	2,1	2,9	3,5	3,0	1,0	1,2	5,0
6	3,0	1,8	2,0	3,2	2,1	1,9	0,9	5,0
<b>Mittelwert</b>	<b>3,8</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>3,42</b>	<b>2,2</b>	<b>1,8</b>	<b>1,2</b>	<b>5,1</b>
<b>SD</b>	<b>0,8</b>	<b>1,0</b>	<b>0,57</b>	<b>0,21</b>	<b>0,76</b>	<b>0,76</b>	<b>0,4</b>	<b>0,2</b>

## 5. Diskussion

Auch wenn sich in den letzten Jahren die fetale MRT als wertvolle Ergänzung zur pränatalen Ultraschalluntersuchung etabliert hat und die so gewonnenen Befunde das Patientenmanagement in einem relevanten Ausmaß beeinflusst haben (Blondin et al. 2008), so ist die Anwendung der MRT bei der Darstellung des fetalen Herzens wenig erforscht und nur wenige Studien haben versucht, Routine MRT Protokolle dabei zu verwenden (Gorincour et al. 2007, Saleem 2008). Nach Durchsicht der neueren Literatur zu diesem Thema, stellt in der Regel dabei das Fehlen einer EKG Triggerung den limitierenden Faktor dar.

So auch bei Manganaro et al., die in ihrer Studie fetale Herzen bei 31 schwangeren Frauen um die 29 Schwangerschaftswoche, mit einem 1,5 T MRT Steady State Precession- (True FISP) und Echtzeit Cine-Sequenzen durchführten. Die Studie bestätigte, dass die MRT prinzipiell in Zukunft als potentielle „second line“ - Diagnostik in der kongenitalen Herzbildgebung, nach dem Herzecho, verwendet werden könnte, aber der Verlust der Bildqualität auf das Fehlen der EKG-Triggerung zurückzuführen ist (Manganaro et al. 2008). Ihnen gelang keine, beziehungsweise nur inadäquate Darstellung von vor allem kleineren Strukturen wie des Vorhofseptums, des Foramen ovale und der Aortenklappe.

Um nun das Problem der EKG-Triggerung beim fetalen MRT zu überwinden, welches sich aus verschiedenen Gründen schwierig erweist, könnte die Self-Gating Technologie eine vielversprechende Lösung darstellen.

So konnte das Prinzip erfolgreich am Erwachsenen angewandt werden: Larson et al. konnten das Self-Gating in einer Studie an 7 erwachsenen Freiwilligen anwenden und Aufnahmen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung vorweisen. Sie konnten dabei keine signifikanten Unterschiede zu durch konventionellen mit retrograden EKG-Techniken gewonnenen Bildern zeigen (Larson et al. 2008).

## 5.1. Anwendungen des Self-Gatings am fetalen Tiermodell

Die Übertragung der Self-Gating Technologie in die fetale Magnetresonanztomographie schien also als vielversprechender nächster Schritt, allerdings stellte sich die Verwendung des Self-Gating am fetalen Modell als bedeutend schwieriger heraus. So gibt es zwei Studien, die die Self-Gating Technologie für die fetale Herzbildgebung am sehr kleinen Tiermodell anwendeten.

Holmes et al. untersuchten Hühnerembryonen in ovo mit einem 7 Tesla MRT (Holmes et al. 2009), und erhielten gute Aufnahmen in kurzer Achse und zufriedenstellende Ergebnisse bei der Bestimmung der linksventrikulären Masse durch die MRT, im Vergleich mit post mortem Untersuchungen. Allerdings ist offensichtlich, dass die Haupteinschränkung bei der Bewertung dieser Studie die in ovo Situation ist. Unter den beschriebenen Bedingungen, hatte das Self-Gating nicht mit limitierenden Einflüssen zu kämpfen, wie mütterlichen Bewegungen, beispielsweise durch die Plazenta, den maternalen Herzkreislauf oder deren Atmung, sprich Herausforderungen, die sie auch in der realen klinischen Situation präsentieren.

Nieman et al. wandten in ihrer Studie das Self-Gating an Mäuseembryonen im in vivo Modell an (Nieman et al. 2009). Auch hier wurde ein 7 Tesla MRT verwendet und die Bild- und Gating-Information fortlaufend gesammelt und retrospektiv miteinander verrechnet. Der Studie gelang durch T2\*-Wichtung ein guter Dunkelblut-Kontrast (Dark-Blood-Contrast), wohingegen kein zufriedenstellender Hellblut-Kontrast (Bright-Blood-Contrast) erreicht werden konnte (Nieman et al. 2009), was sich in einem weniger deutlichen Unterscheidung von Systole zu Diastole in der Herzaktion des Mäuseembryos widerspiegelte.

Im Vergleich zu diesen beiden Studien gelang es, in der jetzt durchgeführten Studie am Schafmodell realistischere Bedingungen zu schaffen: Schaf-Feten haben annähernd die selbe Größe und Physiologie wie menschliche Feten und die in utero Situation kann die menschliche adäquater simulieren. Auch wurden so alle Störfaktoren, wie die schon oben genannten

maternale Bewegungen mit einbezogen, der sich das Verfahren auch im klinischen Alltag stellen müsste.

Ausserdem sind die 7 T MRT, die in beiden früheren Studien verwendet wurden, nicht für die Anwendung am schwangeren Menschen zugelassen. Auch hier konnte jetzt durch Benutzung eines 1,5 T MRT der klinischen Anforderung entsprochen werden. Darüber hinaus wurde ein befriedigender Hellblut-Kontrast erzielt.

## **5.2. Vergleich zwischen Self-Gating und kardialer Triggerung**

### **5.2.1 Bildqualität im Vergleich**

Zur Bewertung der durch Self-Gating gewonnenen Bilder, nach Bildqualität, der Erkennbarkeit von anatomisch morphologischen Strukturen und quantitativen Messungen (Myokarddicke, Septumdicke, Ventrikelvolumen, Schlagvolumen), war es sinnvoll einen Vergleich mit dem theoretischen Goldstandard, der direkten kardialen Triggerung durch den Feten, zu ziehen. Hierfür wurde die Pulswellen-Triggerung herangezogen, die durch den Karotiskatheter des Feten ein quasi direktes kardiales Triggersignal lieferte.

Das Self-Gating war in diesem Fall in der Lage, die Strukturen des fetalen Herzens, wie ventrikular Septum und Wände, Mitral- und Trikuspidalklappen darzustellen. Im Vergleich zu Bildern aus früheren Studien (Gorincour et al. 2007, Saleem 2008, Manganaro et al. 2008), zeigte die Visualisierung dieser anatomischen Strukturen eine nennenswerte Verbesserungen in der Genauigkeit der Bildgebung.

Auch gelang in kurzer Achsenansicht die Bestimmung der Papillarmuskeln in den Ventrikel (**Abbildung 5a/b**), wenn auch mit leichten Artefakten. In der Vierkammersicht gelang die Darstellung des Vorhof- als auch des Kammerseptums nur unvollständig. Die genaue Darstellung des Foramen ovale in der Vierkammersicht war gar nicht möglich, dies gelang jedoch in der Pulswellen-Triggerung.

Dafür gelang bei beiden Techniken in kurzer Achsenansicht die Darstellung der Aortenklappen sowohl in offenem als auch geschlossenem

Zustand (**Abbildung 6a/b, 7a/b**). Was im Gegensatz zu anderen Studien steht, die die Darstellung der Hauptausflussgefäße und Aortenklappen als schwierig beschreiben (Manganaro et al. 2008).

Trotz dieser guten Ergebnisse und der Tatsache, dass nahezu alle Strukturen im Self-Gating erkennbar waren, wiesen diese im Vergleich zu der direkten kardialen Triggerung, in Form der Pulswellen-Triggerung, mehr Artefakte auf und waren meist unschärfer. Problematisch erweist sich wohl die Durchführung des Self-Gating am Feten im Vergleich zum Erwachsenen, wegen der den Feten umgebenden mütterlichen Strukturen, Luft und Stuhl im Darm, sowie der relativ langen Strecke von Bildspule zum fetalen Herzen im Abdomen der Mutter.

### **5.2.2. Funktionsanalyse im Vergleich**

Neben der rein morphologischen Darstellung des fetalen Herzens, gelang auch die funktionelle Beurteilung der Herzaktion.

Im Bezug auf die quantitativen Messungen lieferten beide Verfahren sehr ähnliche und hoch adäquate Ergebnisse, was für die Genauigkeit des MRT bei kardialen Funktionsanalysen spricht.

Die komplette Pumpfunktion, mit gleichzeitiger Kammerkontraktion zu Vorhofrelaxation und umgekehrt, war in der Vierkammersicht von Apex zur Basis durch beide Verfahren erkennbar. Ebenso gelang die Darstellung des Blutflusses im Herzen selbst.

Außerdem gelang unter der Pulswellen-Triggerung das Visualisieren des Blutflusses durch das Herz und eines „Jet-Signs“ als Zeichen des Rechts-Links-Shunts des fetalen Herzens. Unter Benutzung des Self-Gatings war die Darstellung des Blutflusses allerdings weniger gut und das letzt genannte „Jet“-Phänomen konnte nicht eindeutig von einem Artefakt abgegrenzt werden.

Wie ersichtlich zeigte sich die Pulswellen-Triggerung dem Self-Gating bei der Funktionsanalyse des fetalen Herzens überlegen, dennoch spricht natürlich die Invasivität absolut gegen die Anwendung in der klinischen Praxis am Menschen. In der Studie musste zur Gewinnung des Pulswellen-Signals,

den Schaf-Feten in einem chirurgischen Eingriff eine Karotiskatheter implantiert werden, diese Methode ist so natürlich nur im Tiermodell möglich.

Dies sollte als Motivation verstanden werden eine andere Art des direkten nicht-invasiven Gatings zu finden.

Ein mögliches Vorgehen unter Benutzung eines modifizierten CTG Geräts, das im MR-Feld zur direkten Gewinnung eines Gating-Signales von Schaf-Fete genutzt wurde, gelang 2012 Yamamura et al. mit guten Ergebnissen (Yamamura et al. 2012).

Dennoch wäre das Self-Gating prinzipiell eine nicht-invasive Alternative, denn die Ergebnisse der Studie zeigen, dass diese Technik nicht von großen Verlusten der Bildqualität betroffen ist, wie es bei dem EKG-Triggerring bei Erwachsenen der Fall war (Holmes et al. 2009, Hiba et al. 2007). Für die funktionelle Analyse scheint das Self-Gating reif für die klinische Praxis zu sein und lieferte sehr präzise Ergebnisse. Allerdings sollte man von der Anwendung für die morphologische Evaluation im klinischen Alltag noch Abstand nehmen, hier muss die Technik noch ausgereift werden bevor damit Bewertungen über Klappen und Septen des Herzens gemacht werden.

Unabhängig von der Art der Triggerung, sei es Self-Gating oder eine EKG-basierte Form, zeigt die Studie aber eindrucksvoll, welche guten Ergebnisse mit einer kardialen Triggerung erreicht werden könnte und dass sich die fetale MRT-Herzbildgebung lohnt.

## **5.2. Methodenkritik**

Auch wenn die TR in dieser Studie nur um weniger als 1000 ms verlängert wurde, und die Vorteile der Steady-State Bildgebung beibehalten werden konnten, so wurde die räumliche Auflösung hingegen nicht verbessert. Die Limitierung dieser Studie war, dass die hier genutzt true FISP Sequenz keine höhere Auflösung durch technische Einschränkungen ermöglichte, wie sie zuvor (Yamamura et al. 2009) beschrieben wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt ist evtl., dass durch die Narkose des Muttertieres eine mögliche transplazentäre „Sedierung“ der Feten stattfand und dass den Feten Muskelrelaxantien zu Vermeidung von Bewegungsartefakten verabreicht wurden.

Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass nur wenige Tiere untersucht wurden. Dem kann aber entgegengestellt werden, dass es in der Studie vor allem darum ging, die prinzipielle Anwendung der Self-Gating Technologie bei der Darstellung des fetalen Herzens zu testen. Dies gelang auch bei allen sechs untersuchten Tieren mit sehr zufriedenstellendem Ergebnis. Die Vorteile und Probleme beider Techniken (Self-Gating vs. Pulswellen-Triggerung) wurden veranschaulicht.

Es erfolgte keine pathologische postmortem und auch keine radiologische postpartale Bestätigung der gemessenen Volumina und Größen. Die doppelte radiologische Validierung durch Self-Gating und Pulswellen-Triggerung sollte aber als bestätigend wirken.

Kritiker könnten auch bei der allgemeinen Nutzung der MRT in der fetalen Bildgebung anmerken, dass sie sehr kosten- sowie zeitintensiv ist und im ersten Trimenon nicht zum Einsatz kommt. Dagegen lässt sich, wie schon erwähnt, entgegenstellen, dass die MRT nur in den Fällen zum Einsatz kommt, in denen Ultraschallbefunde okkulte oder unklare Befunde liefern und sich so Kosten- und Zeitaufwand rechnen. Was die beschränkte Nutzung auf das zweite und dritte Trimenon angeht, so muss berücksichtigt werden, dass die Organogenese erst mit Abschluss des ersten Trimenons abgeschlossen ist und dann auch erst Fehlbildungen erkennbar werden.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Self-Gating Technologie für die fetale MRT Herzbildgebung am Schafsmodell zu untersuchen, mit der Fragestellung einer möglichen Übertragbarkeit des Verfahrens in die klinischen Routine der Herzdiagnostik und Funktionsanalyse in utero.

Dazu wurden Untersuchungen an einem 1,5 T MRT an 6 schwangeren Schafen durchgeführt. Vorher wurde den Schaf-Feten ein Karotiskatheter implantiert um eine direkte kardiale Triggerung (Pulswellen-Triggerung) zu erhalten, die als Goldstandard zum Vergleich der Self-Gating Technik dienen sollte. Die MRT konnte unter gleichzeitiger Benutzung beider Techniken, der Self-Gating und der Pulswellen-Triggerung durchgeführt werden. Die gewonnenen Bilder wurden nach Bildqualität und anatomisch-morphologischen Gesichtspunkten durch zwei Radiologen anhand einer 3-Punkte Skala bewertet. Zusätzlich wurden Volumenmessungen (u.a. Ventrikelvolumen, Ejektionsfraktion) mit beiden Verfahren erhoben.

Die Ergebnisse sprechen durchaus dafür, dass kardiale MRT-Untersuchungen an Feten mit Hilfe der Self-Gating Technologie prinzipiell möglich sind. Das Self-Gating, als auch die Pulswellen-Triggerung, ermöglichten die anatomische und funktionelle Evaluation des fetalen Herzens.

Dies ist ein entscheidendes Ergebnis und bedeutet eine Möglichkeit der kardialen Triggerung in der fetal-kardialen MRT, die ohne externe Triggerung auch am menschlichen Feten anwendbar ist.

Allerdings erwies sich die Pulswellen-Triggerung, als Form des direkten kardialen Gatings, dem Self-Gating leicht überlegen. Die Bilder aus der Pulswellen-Triggerung besaßen eine bessere Bildqualität und konnten kleinere Strukturen deutlich präziser darstellen. Wohingegen sich allerdings die beiden Verfahren bei der funktionellen Analyse als gleichwertig darstellten.

Dies soll nicht dagegen sprechen die weitere Erforschung des Self-Gatings in der fetalen MRT-Herzbildgebung voran zu treiben, aber es sollte auch neue Anstöße geben eine weitere externe (nicht-invasive) Form des kardialen Gatings zu finden.

So wird die kardiale Magnetresonanztomographie ihren vielversprechenden Platz als überlegenes diagnostisches Werkzeug bei der genaueren Aufdeckung von Auffälligkeiten bei der fetalen Herzechografie einnehmen, letztere ergänzen und in Zukunft auch bei der Planung von in utero Eingriffen hilfreich sein.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

<b>bpm</b>	beats per minute - Schläge pro Minute
<b>CI</b>	95% Konfidenzintervall, in eckigen Klammern angegeben
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>Flip-angle</b>	Pulswinkel
<b>FOV</b>	Field of View
<b>HASTE</b>	Half acquisition single-shot technique
<b>k-space</b>	temporärer Speicher der räumlichen Frequenz-Information in 2 oder 3 Dimensionen, in der MRT-Bildgebung
<b>MR, MRT, MRI</b>	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
<b>p (p-Wert)</b>	Statistische Signifikanz; entscheidet über Annehmen oder Verwerfen der Nullhypothese
<b>Phase-Encoding</b>	Verfahren zum Lokalisieren eines MR-Signals durch Änderung der Spin-Phase durch einen magnetischen Feldgradienten
<b>PNoise</b>	Signalintensität des Hintergrundrauschens
<b>PSignal</b>	Signalintensität
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient nach Pearson

<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>SCT</b>	Total-Scan-Time
<b>SNR</b>	Signal-Noise-Ratio; beschreibt das Verhältnis von wahren Signalen zu Signalen durch Hintergrundrauschen, gibt eine Aussage über die Bildqualität von MRT-Bildern
<b>SSFP</b>	Steady-State-Free-Precession-Sequenz
<b>SST</b>	Schwangerschaftstag
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>T</b>	Tesla
<b>TE</b>	Echo Delay Time - Echozeit (Zeit von RF-Impulse bis Messung)
<b>TFE</b>	Turbo Field Echo
<b>TR</b>	Repetitionszeit zwischen 2 RF-Impulsen
<b>true FISP</b>	True Fast Imaging With Steady Precession
<b>t-Test</b>	Bezeichnet Hypothesentests
<b>Voxel</b>	Beschreibt einen Bildpunkt (Datenpunkt) in einem dreidimensionalen Rastersystem

## 8. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Operativer Eingriff - Teileröffnung des Uterus.....Seite 16

**Abbildung 2:** Operativer Eingriff - Sicherung des Kopfes des Feten.....Seite 17

**Abbildung 3:** Operativer Eingriff - Anlage des Karotiskatheters am Feten.....Seite 17

**Abbildung 4:** Lagerung des narkotisierten Schafes im MRT.....Seite 19

Verwendung der Abbildungen 1 - 4 mit freundlicher Genehmigung von Anna Huff, auch Veröffentlicht (2011) in „In-vivo-Messungen der fetalen Blutsauerstoffsättigung im fetalen Schaf: Eine experimentelle Studie“.

**Abbildung 5a/b:** Kurze Achsenansicht des fetalen Herzens im Self-Gating (a) und der Pulswellen-Triggerung (b). Die Papillarmuskeln (\*) können in beiden Techniken dargestellt werden. Beim Self-Gating treten aber mehr Artefakte über dem Myokard auf und es gibt eine Aussparung des Intraventrikularseptums, ausserdem tritt eine Unschärfe entlang der Wand des linken Ventrikels auf.....Seite 26

**Abbildung 6a/b:** Die offene Aortenklappe (\*) in der kurzer Achsenansicht im „Self-Gating“ (a) und der „Pulswellen-Triggerung (b).....Seite 26

**Abbildung 7a/b:** Die geschlossene Aortenklappe (\*) in kurzer Achsenansicht dargestellt durch Self-Gating (a) und Pulswellen-Triggerung (b). Die geschlossene Klappe stellt sich sternförmig mit einem zentralen Punkt in der Pulswellen-Triggerung (b) dar, wohingegen sie sich im Self Gating (a) nur als großen groben Punkt zeigt. Dazu kommen im letzten genannten Verfahren ein unscharf begrenztes Myokard.....Seite 27

**Abbildung 8a/b:** Vierkammersicht des fetalen Herzens im Self-Gating (a) und der Pulswellen-Triggerung (b). Es stellen sich in beiden Techniken die Mitral- (#) und Trikuspidal-Klappe (+) dar. Der größte Unterschied liegt in der Sichtbarkeit des atrialen Septums (\*) und der unvollständigen

Darstellung des interventrikulären Septums (\*\*). Das Foramen ovale stellt sich nur in der Pulswellen-Triggerung dar.....Seite 27

## 9. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Dreipunkte-Score zur Beurteilung der Bildqualität und der anatomischen Strukturen.....Seite 28

**Tabelle 2:** Quantitative Messungen beider Techniken: Self-Gating- und Pulswellen-Triggerung bei allen 6 Feten.....Seite 30

## 10. Literaturverzeichnis

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Zeitschrift *European Radiology* 2011 veröffentlicht: „Self-gating MR imaging of the fetal heart: comparison with real cardiac triggering“ *Eur Radiol* (2011); 21:142-149).

1. Baker PN, Johnson IR, Harvey PR, Gowland PA, Mansfield P. (1994 ) A Three year follow-up of children imaged in utero with echo planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol*; 170:32-33.
2. Blondin D, Schaper J, Klee D, Reihls T, Hammer R, Mödder U, Messing-Jünger M (2008) Evaluation of Malformations of the Fetal Central Nervous System Using Fetal MRI. *Fortschr Röntgenstr*: 180:715-721.
3. Brugger PC, Stuhr F, Linder C, Prayer D. (2006) Methods of fetal MR: beyond T2-weighted imaging. *Eur J Radiol*; 57:172–181.
4. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. (2003) Three-dimensional ultrasound in the assessment of normal fetal thigh volume. *Ultrasound Medicine and Biology*: 29:361-366.
5. Chung HW, Chen CY, Zimmerman RA, Lee KW, Lee CC, Chin SC. (2000) T2-weighted fast MR imaging with true FISP versus HASTE: comparative efficacy in the evaluation of normal fetal brain maturation. *AJR*; 175:1375–1380.
6. Coakley FV, Hricak H, Filly RA, Barkovich AJ, Harrison MR (1999) Complex Fetal Disorders: Effect of MR Imaging on Management Preliminary Clinical Experience. *Radiology*: 213:691-696.
7. Coakley FV, Glenn OA, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstein R, Filly RA (2004) Fetal MRI: A Developing Technique for the Developing Patient. *AJR*: 182:243-252.
8. Crowe ME, Larson AC, Zhang Q, Carr J, White RD, Li D, Simonetti OP (2004) Automated rectilinear self-gated cardiac cine imaging. *Magn Reson Med*: 52:782-788.
9. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CG, Abbara S, Bamberg F, Ferencik M, Schmidt EJ, Brown DF, Hoffmann U, Brady TJ. (2008) Cardiac Magnetic Resonance With T2-Weighted Imaging Improves Detection of Patients With Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department. *Circulation*: 118:837-844.
10. Deng J, Rodeck CH (2004) New fetal cardiac imaging techniques. *Prenat Diagn* 24:1092-1103.
11. Deng J, Rodeck CH (2006) Current applications of fetal cardiac imaging technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*: 18:177-184.

12. Ebeling Barbier C, Bjerner T, Hansen T, Andersson J, Lind L, Hulthe J, Johansson L, Ahlstro H. (2007) Clinically unrecognized myocardial infarction detected at MR imaging may not be associated with atherosclerosis. *Radiology*: 245:103-110.
13. Finn JP, Nael K, Deshpande V, Ratib O, Laub G (2006) Cardiac MR Imaging: State of the Technology. *Radiology*: 241:338-354.
14. Fogel MA, Wilson RD, Flake A, Johnson M, Cohen D, McNeal G, Tiana ZY, Rychika J (2005) Preliminary investigations into a new method of functional assessment of the fetal heart using a novel application of 'real-time' cardiac magnetic resonance imaging. *Fetal Diagn Ther*; 20:475-480.
15. Gharib AM, Herzka DA, Ustun AO, Desai MY, Locklin J, Pettigrew RI, Stuber M.(2007) Coronary MR Angiography at 3T During Diastole and Systole. *J Magn Reson Imaging*: 26:921-926.
16. Gharib AM, Ho VB, Rosing DR, Herzka DA, Stuber M, Arai AEm Pettigrew RI. (2008) Coronary Artery Anomalies and Variants: Technical Feasibility of Assessment with Coronary MR Angiography at 3T. *Radiology*: 247:220-227.
17. Gorincour G, Bourlière-Najean B, Bonello B, Fraisse A, Philip N, Potier A, Kreitmann B, Petit B. (2007) Feasibility of fetal cardiac magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*: 29:105-108.
18. Gover P, Hykin J, Gowland P, Wright J, Johnson I, Mansfield P. (1995) An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echoplanar magnetic resonance imaging. *Br J Radiol*; 68:1090-1094.
19. Guo Y, Luo BN (2006) The state of the art of fetal magnetic resonance imaging. *Chin Med J (Engl)*: 119:1294-1299.
20. Guo WY, Wong TT (2003) Screening of fetal CNS anomalies by MR imaging. *Childs Nerv Syst*; 19:410-414.
21. Haacke EM, Wielopolski PA, Tkach JA, Modic MT. (1990) Steady-state free precession imaging in the presence of motion: application for improved visualization of the cerebrospinal fluid. *Radiology*; 175:545–552.
22. Hiba B, Richard N, Thibault H, Janier M. (2007) Cardiac and respiratory self-gated cine MRI in the mouse: comparison between radial and rectilinear techniques at 7T. *Magn Reson Med*: 58:745-753.

23. Holmes WM, McCabe C, Mullin JM, Condon B, Bain MM. (2009) In ovo non-invasive quantification of the myocardial function and mass of chick embryos using magnetic resonance imaging. *NMR Biomed*: 22:745–752.
24. Huisman TA, Wisser J, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B (2002) Fetal magnetic resonance imaging of the central nervous system: a pictorial essay. *Eur Radio*: 12:1952-1961.
25. Krishnamurthy R. (2009) The role of MRI and CT in congenital heart disease. *Pediatr Radiol*; 39 (Suppl 2): 196-204.
26. Larson AC, White RD, Laub G, McVeigh ER, Li D, Simonetti OP. (2004) Self-gated cardiac cine MRI. *Magn Reson Med*: 51(1): 93-102.
27. Looma RS, Chandrasekar S, Shah PH, Sanan P. (2011) The developing of fetal magnetic resonance imaging in the diagnosis of congenital cardiac anomalies: A systematic review. *Ann pediatr Cardiol*: 4(2): 172-176.
28. Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, et al. (2008) Potential role of fetal cardiac evaluation with magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Prenat Diagn*; 28:148-156.
29. Meyer-Wittkopf M, Cook A, McLennan A, Summers P, Sharland GK, Maxwell DJ.(1996) Evaluation of three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in assessment of congenital heart anomalies in fetal cardiac specimens. *Ultrasound Obstet Gynecol*: 8:303-308.
30. Meyer-Wittkopf M. (2002) Interventional fetal cardiac therapy possible perspectives and current shortcomings. *Ultrasound Obstet Gynecol*: 20:527-531.
31. Nieman BJ, Szulc KU Turnbull DH (2009) Three-dimensional, in vivo MRI with self-gating and image coregistration in the mouse. *Magn Reson Med*: 61:1148-1157.
32. Reddy U, Filly R, Copel J. (2008) Prenatal Imaging: Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *Obstet Gynecol*; 112(1):145-157.
33. Saleem SN (2008) Feasibility of MRI of the Fetal Heart with Balanced Steady-State Free Precession Sequence Along Fetal Body and Cardiac Planes. *AJR Am J Roentgenol*: 191:1208-1215.
34. Nijm GM, Swiryn S, Larson AC, Sahakian AV. (2008a) Extraction of the magnetohydrodynamic blood flow potential from the surface electrocardiogram in magnetic resonance imaging. *Med Biol Eng Comput*: 46:729-733.

35. Nijm GM, Shakian AV, Swiryn S, Carr JC, Sheehan JJ, Larson AC. (2008b) Comparison of self-gated cine MRI retrospective cardiac synchronization algorithms. *J Magn Reson Imaging*: 28(3):767-772.
36. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K.(2008) *Klinische Kinderkardiologie*: 4.Auflage Springer-Berlin: 6.
37. Shellock FG, Kanal E. (1991) Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. *J Magn Reson Imaging*; 1:97–101.
38. Van Mieghem T, DeKoninck P, Steenhaut P, Deprest J. (2009) Methods for prenatal assessment of fetal cardiac function. *Prenat Diagn*; 29: 1193-1203.
39. Veyrac C, Couture A, Saguintaah M, Baud C. (2004) MRI of fetal GI tract abnormalities. *Abdominal Imaging*: 29: 411-420.
40. Yamamura J, Kopp I, Frisch M, Fischer R, Valett K, Hecher K, Adam G, Wedegärtner U. (2012) Cardiac MRI of the fetal heart using a novel triggering method: initial results in an animal model. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 5: 1071-1076.
41. Yamamura J, Schnackenburg B, Kooijmann H, Frisch M, Hecher K, Adam G, Wedegärtner U. (2009) High resolution MR imaging of the fetal heart with cardiac triggering: a feasibility study in the sheep fetus. *Eur Radiol*: 19:2383-2390.
42. Yip YP, Capriotti C, Talagala SL, Yip JW. (1994) Effects of MR exposure at 1.5 T on early embryonic development of the chick. *J Magn Reson Imaging* ; 4:742–748.
43. Yong-Seok S, Myung-Joon K, Ja-Young K, Young-Han K, Young-Won P. (2007) The Usefulness of Fetal MRI for Prenatal Diagnosis. *Yonsei Medical Journal*; Vol.48 No. 4: 671-677.

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Adam, für die Möglichkeit an seinem Institut zu dissertieren, bedanken. Die Erfahrungen die ich dabei sammeln konnte, werden mich mein Leben lang begleiten.

Mein besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Ulrike Wedegärtner, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und deren Zuversicht mir stetig Antrieb gegeben hat.

Auch gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Jin Yamamura für die enge und freundschaftliche Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiter bedanke ich mich bei dem gesamten Forschungsteam bestehend aus: Dr. med. Michael Frisch, Joachim Graessner, Thomas Andreas, Anne Groth, Dr. med. Manuela Tavares de Sousa, Anna Huff und Inga Kopp. Sie haben mir gezeigt wie viel Freude die Forschungsarbeit machen kann.

Zu guter Letzt muss ich mich bei meiner Familie bedanken, allen 6 Geschwistern und vor allem meinen Eltern, Anne und Herbert, die mir in den Jahren nicht nur durch ihre materielle, mehr noch durch ihre moralische Unterstützung und unermüdliche Liebe immer zur Seite standen.

Danke.

## 12. Lebenslauf

Name	Hannes Max Ecker
Geburtsdatum	20.06.1986
Geburtsort	Bergisch Gladbach
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

## **13. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_