

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Radiologisches Zentrum  
Klinik und Poliklinik für  
Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor Prof. Dr. med. Gerhard Adam

## **CTG-getriggerte fetale Herzbildgebung beim Schaf mittels MRT: eine experimentelle Studie.**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Inga-Katharina Kopp  
aus Vlaardingen (NL)

Hamburg 2014

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 30.10.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Ulrike Wedegärtner**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jin Yamamura**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. fetale Herzbildgebung bzw. Diagnose kongenitaler Herzfehler und neonatales Screening unter bisherigen Aspekten .....	2
1.2. Herzbildgebung mittels MRT .....	9
1.3. fetale Herzbildgebung mittels MRT .....	18
1.4. Probleme der fetalen kardialen MRT .....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	21
2.1. Versuchsaufbau .....	21
2.1.1 Versuchstiere .....	21
2.1.2 Narkose.....	21
2.1.3 CTG-Trigger-Gerät .....	22
2.1.4 Sequenzen / MR-Gerät .....	24
2.1.5 Auswertung der MR-Bilder.....	25
2.2. Versuchsdurchführung.....	26
2.3. Sicherheitsaspekte .....	27
<b>3. Ergebnisse</b> .....	28
3.1. CTG-Trigger-Gerät.....	28
3.2. Bildqualität und Beurteilung der anatomischen Strukturen.....	30
3.3. quantitative Messungen .....	33
3.4. Sicherheitsaspekte .....	34
<b>4. Diskussion</b> .....	35
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	44
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	45
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	46
<b>8. Danksagung</b> .....	50
<b>9. Lebenslauf</b> .....	51
<b>10. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	52

## **1. Einleitung**

Die fetale Magnetresonanztomographie hat in den letzten Jahren zunehmend an klinischer Bedeutung gewonnen (McCarthy et al. 1985, Whitby et al. 2004, Nemeč et al. 2011, Sepulveda et al. 2012, Paladini et al. 2013, Nawapun et al. 2014). Es werden überwiegend MRT-Untersuchungen zur Beurteilung von Pathologien im ZNS, Thorax und Abdomen durchgeführt. Eine gezielte fetale Herzbildgebung im MRT kann zurzeit noch nicht erfolgen.

Die Entwicklung der Herzbildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) hat in den letzten Jahren einige Fortschritte mit sich gebracht. So besteht mittlerweile die Möglichkeit, Koronararterien oder krankhaft veränderte Bereiche des Herzmuskels nach einem Myokardinfarkt darzustellen. Eine weitere Anwendung der kardialen MRT findet sich in der Volumenmessung, um die linksventrikuläre Myokardfunktion genau zu beurteilen (Nagel et al. 2002). Als Grundlage für die genannten Untersuchungen werden sehr genaue Bilder benötigt, die aufgrund der durch die Herzbewegung verursachten Artefakte nicht ohne eine geeignete Triggermethode zu erzeugen sind.

Forschungsgruppen haben in der Vergangenheit verschiedene Triggermethoden entwickelt. Dazu gehören die Triggerung mittels Pulsoxymetrie (Lanzer et al. 1984) und Elektrokardiographie (Reimer et al. 1999), um den Zeitpunkt der Magnetresonanz(MR)-Bildgebung mit dem Herzschlag zu synchronisieren.

Auch bei der fetalen Herzbildgebung mittels MRT ist die Triggerung ein wichtiger Faktor, um aussagekräftige und genaue Bilder zu erhalten. Die bisher entwickelten kardialen Triggermethoden sind unter anderem (u.a.) aufgrund der höheren Herzschlagrate und der intrauterinen Lage der zu untersuchenden Strukturen nicht auf fetaler Ebene anwendbar.

Grundsätzlich ist in der fetalen Herzbildgebung mittels MR ein großes Potential zu sehen, insbesondere als diagnostische Ergänzung bei pathologischen Befunden in der bisher etablierten Echokardiographie der fetalen Herzen (Cannie et al. 2006, Loomba et al. 2011, Manganaro et al. 2009a). In der Vergangenheit haben sich aus diesem Grund verschiedene Arbeitsgruppen mit diesem Thema beschäftigt und versucht, Triggermethoden zu entwickeln bzw. weiterzuentwickeln. Zu nennen ist die sogenannte Self-gating-Methode, deren Anwendbarkeit u.a. an Schafsfeten kontrolliert wurde (Yamamura et al. 2011), sowie eine

invasive Pulswellen-Triggermethode (Yamamura et al. 2009). Auch der Einsatz eines Doppler-Ultraschallgerätes wurde geprüft (Shakespeare et al. 1999, Ueberle et al. 2012).

Ein weiterer Gedankengang in der Forschung zeigte sich in der Verwendbarkeit eines Cardiotokographie(CTG)-Geräts (Michel et al. 2003). Die fehlende MR-Kompatibilität des Geräts stellte jedoch eine Limitation dar, sodass das CTG-Signal nicht während einer MR-Untersuchung genutzt werden konnte.

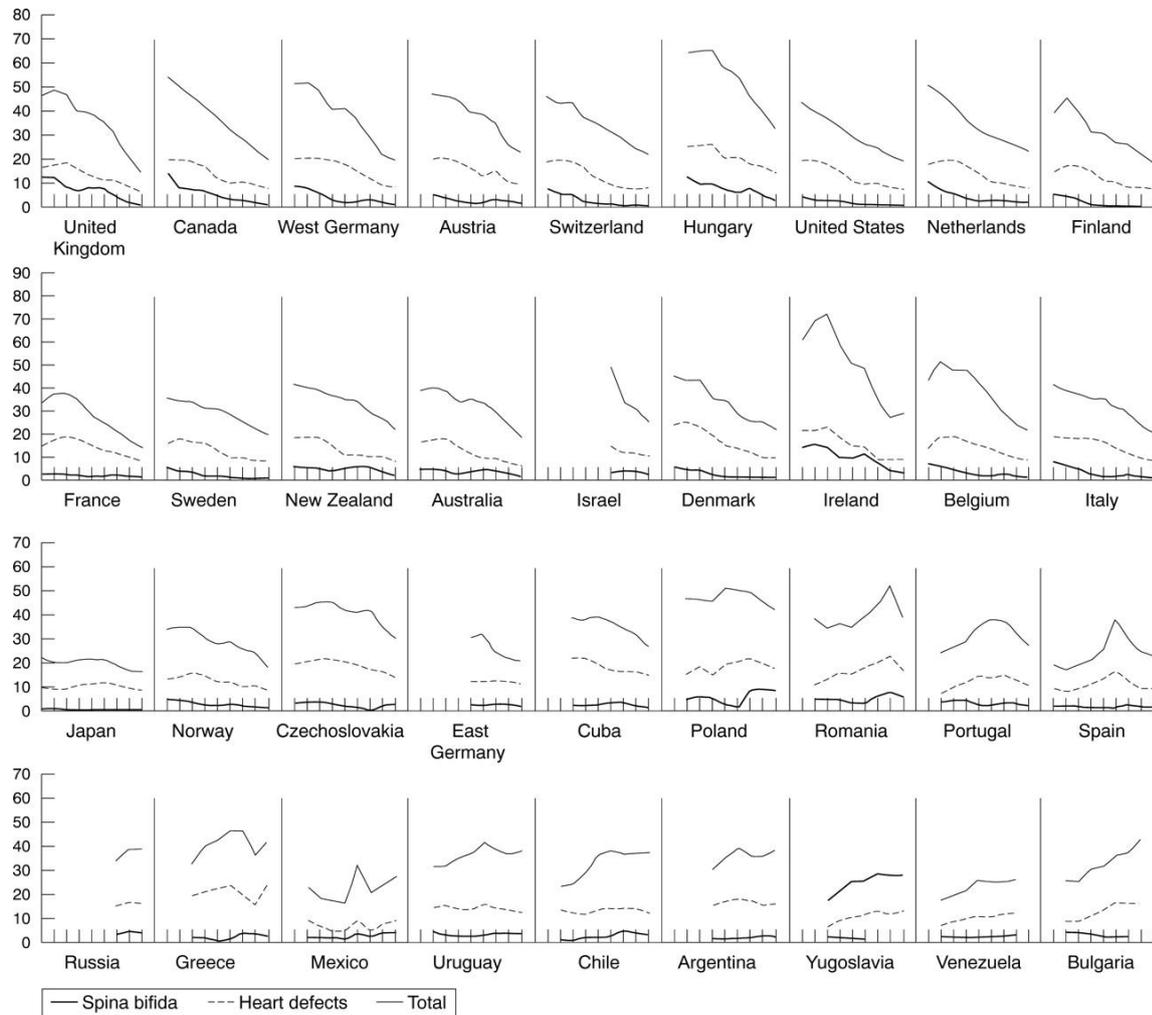
In dieser Arbeit sollte ein CTG-Gerät MRT-kompatibel umgebaut werden, um eine Triggerung der fetalen Herzfrequenz im MRT durchführen zu können. Durch dieses neue Verfahren könnte es möglich sein, durch MR-Bildgebung schon frühzeitig das fetale Herz und somit mögliche kongenitale Herzfehlbildungen in utero darzustellen. Mithilfe dieser Methode können neben der morphologischen Beurteilung beispielsweise auch das Volumen des linken Ventrikels und Funktionen des Herzens überprüft werden.

Ziel unserer Studie ist es, am Schafsmodell herauszufinden, ob eine fetale Herzbildgebung mittels MRT mithilfe des neuen MR-kompatiblen CTG-Geräts möglich ist.

### **1.1. fetale Herzbildgebung bzw. Diagnose kongenitaler Herzfehler und neonatales Screening unter bisherigen Aspekten**

Die angeborenen Herzfehler stellen die häufigste kongenitale Fehlbildung dar. Genaue Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz liegen weder für Deutschland noch für andere Länder vor. Diese Tatsache lässt sich u.a. dadurch erklären, dass verschiedene Studien unterschiedliche Definitionen von angeborenen Herzfehlern annehmen und somit beispielsweise milde Formen angeborener Herzfehler teilweise nicht mit einbezogen werden (Artman et al. 2011). Mehrere Studien haben sich jedoch in der Vergangenheit mit diesen Zahlen beschäftigt. Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) schätzte die Inzidenz der angeborenen Herzfehler auf etwa vier bis 13 von 1000 Lebendgeborenen (ISUOG 2006). Diese Schätzung beruht auf der Grundlage von drei verschiedenen Studien aus den Jahren 1985, 2000 und 2004 (Ferencz et al. 1985; Meberg et al. 2000, Cuneo et al. 2004). Auch in der 2004 veröffentlichten Monographie von Strauss wird von einer Inzidenz in diesem Rahmen ausgegangen. Mit einer Inzidenz von 8-10 von 1000 Lebendgeborenen wird hier sogar von der häufigsten kongenitalen Anomalie gesprochen. In einer im Jahre 2000 veröffentlichten Arbeit von Rosano et al. wird bei der Überprüfung der Ursache der

Neugeborenensterblichkeit der Anteil der angeborenen Fehlbildungen untersucht (Rosano et al. 2000). Bei der Beurteilung wurde auf die Geburtenstatistiken der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus 36 internationalen Ländern aus den Jahren 1950 bis 1994 zurückgegriffen. Laut dieser Studie sind 42% der Todesfälle der Neugeborenen auf eine angeborene kardiale Fehlbildung zurückzuführen auf (siehe (s.) Abbildung (Abb.) 1).



**Abbildung 1** Säuglingssterblichkeit zurückzuführen auf angeborene Fehlbildungen, insgesamt, verursacht durch Spina bifida und durch Herzdefekte; geordnet nach prozentualem Anteil in dem Zeitraum von 1950 bis 1994; Anteile je 10000 Geburten, Zeit in fünf Jahres-Abständen (Rosano et al., 2000)

In vielen Studien wird dementsprechend auf die Wichtigkeit der frühen pränatalen Diagnose von angeborenen Herzfehlern und anderen Anomalien hingewiesen, um die Sterblichkeit der Feten und Säuglinge zu reduzieren (Franklin et al. 2002, Aslan et al. 2012).

Zur frühzeitigen Diagnose ist zum heutigen Zeitpunkt die fetale Echokardiographie das Mittel der Wahl. Ab der 18. Schwangerschaftswoche (SSW) kann eine transabdominelle fetale Echokardiographie in jeder Schwangerschaft durchgeführt werden. Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung kann sogar schon während der 12. bis 13. SSW durchgeführt werden und Aussagen über die kardiale Entwicklung des Feten liefern (Rajiah et al. 2011).

Das Zeitfenster zwischen der 19. und 22. SSW bietet das beste Verhältnis von übersichtlichen Größenverhältnissen und größtmöglicher Detailgenauigkeit (Strauss 2004).

Small et al. fassen in ihrer Arbeit im Jahre 2004 die wichtigsten Indikationen für ein pränatales Screening nach angeborenen Herzfehlern zusammen (Small und Copel 2004). Denn eine ausführliche Untersuchung des fetalen Herzens mittels Echokardiographie nimmt viel Zeit in Anspruch und gehört deshalb nicht zum routinemäßigen Screening aller schwangeren Frauen (Artman et al. 2011). Sie lassen sich in drei Hauptkategorien ordnen, zu denen zum einen die fetalen Faktoren mit extrakardialen Anomalien, erhöhten Nackentransparenzwerten, Hydrops oder Polyhydramnion zählen. Maternale Faktoren wie teratogene Exposition, metabolische Störungen, angeborene Herzfehler, Folsäuremangel oder Autoantikörper, und das Auftreten von angeborenen Herzfehlern bei dem Vater oder Geschwistern als familiäre Faktoren zählen ebenfalls zu diesen drei Kategorien. In der aufgeführten Tabelle (Tab.) 1 sind die Indikationen nach Artman et al. aufgeführt, die ergänzend zu den oben genannten Indikationen noch einige zusätzliche Aspekte hinzuzählt.

**Tabelle 1** Indikationen für die fetale Echokardiographie nach Artman et al.

Fetale Indikationen	Maternale Indikationen	Familiäre Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>•unklare strukturelle kardiovaskuläre Malformation im Ultraschall</li> <li>•extrakardiale Malformationen</li> <li>•chromosomale Abweichungen</li> <li>•Transfusionssyndrom bei Zwillingen</li> <li>•Hydrops fetalis</li> <li>•Arrhythmien</li> <li>•erhöhte Nackentransparenzwerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•maternale kongenitale kardiovaskuläre Malformation</li> <li>•Exposition gegenüber bekannt kardiovaskulär teratogenen Substanzen</li> <li>•metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Phenylketonurie)</li> <li>•Bindegewebserkrankungen</li> <li>•Angst der Mutter*</li> <li>•fortgeschrittenes maternales Alter*</li> </ul> <p>• *: relative Indikationen ohne gesicherten Nutzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kind oder Fetus mit kongenitaler kardiovaskulärer Malformation in der Anamnese</li> <li>•paternale kongenitale kardiovaskuläre Malformation</li> <li>•Genetisches Syndrom in der Familienanamnese (besonders DiGeorge-Syndrom, Holt-Oram, Noonan, Marfan, Williams, longQT-Syndrom)</li> <li>•Malformationssyndrom in der Familienanamnese</li> <li>•anderer Geburtsfehler in der Familienanamnese</li> </ul>

Als wichtigste Einstellung bei der fetalen Echokardiographie gilt der Vierkammerblick, bei dem gleichzeitig beide Ventrikel, die Vorhöfe, die Atrioventrikularklappen sowie das Ventrikel- und Vorhofseptum mit dem offenen Foramen ovale dargestellt werden (Strauss 2004). Diese Einstellung, die in 90% der Untersuchungen möglich ist (Strauss 2004), sollte nicht missverstanden werden als simples Überprüfen der anatomischen Aufteilung des Herzens in zwei Ventrikel und zwei Vorhöfe (ISUOG 2006). Zu der anatomischen Beurteilung des fetalen Herzens gehört zunächst die Bestimmung der Herzgröße, der Herzachse und ihrer Position. Ebenfalls sollte beim ersten Betrachten des Vierkammerblickes auf mögliche Perikardergüsse im Ultraschallbild geachtet werden. Untersuchungspunkte bei den Vorhöfen sind die Größe, die Orientierung des Foramen ovale sowie das Vorhofseptum.

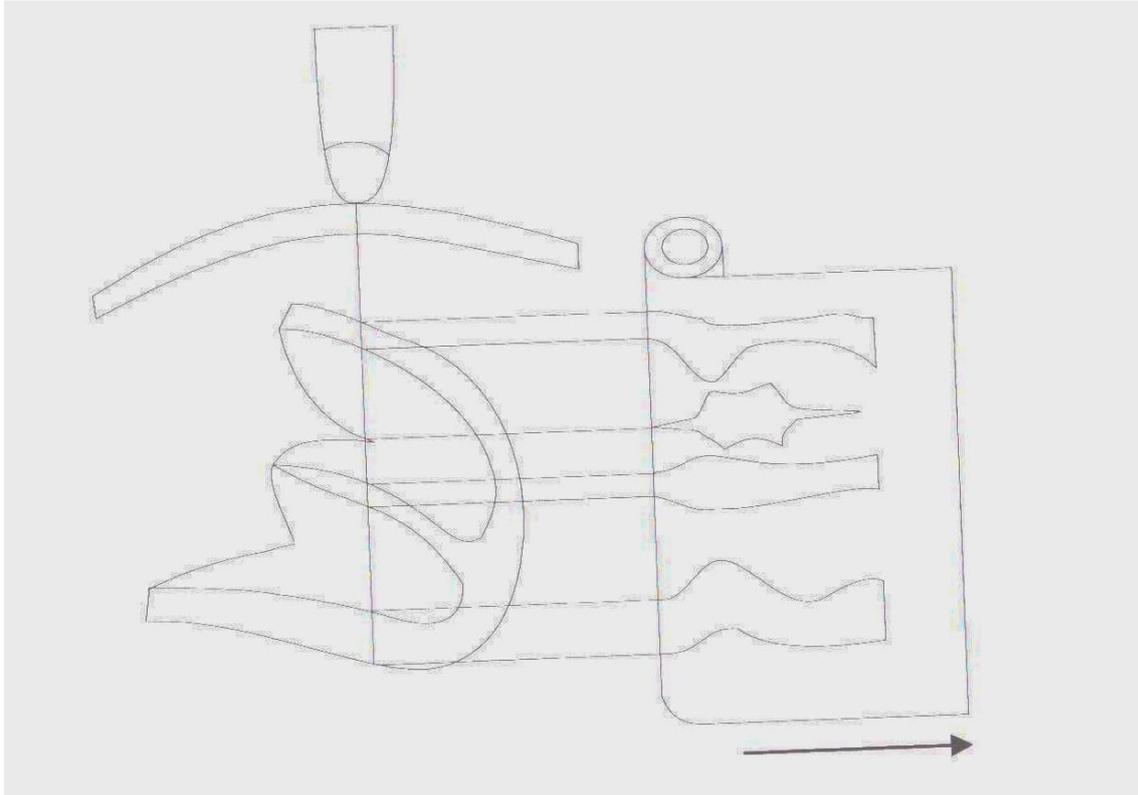
Ähnlich wird bei der Interpretation der Bilder der Ventrikel vorgegangen. Beurteilt werden, genau wie bei den Vorhöfen, die Größe der beiden Ventrikel und das Ventrikelseptum. Zusätzlich wird versucht, das Moderatorband im rechten Ventrikel darzustellen, und eine Ventrikelwandhypertrophie auszuschließen. Während des Screenings wird auf die Herzschlagrate und mögliche Arrhythmien geachtet. Bei sorgfältiger Überprüfung durch einen erfahrenen Echokardiographen können 43-96% der fetalen Anomalien mithilfe des Vierkammerblickes diagnostiziert werden (Rajiah et al. 2011). Zu den diagnostizierbaren Herzfehlern gehören nach Strauss ein AV-Kanal, hypoplastisches Linksherzsyndrom, „Single

ventricle“, Mitral- und/oder Trikuspidalatresie, „Double inlet right ventricle“, Ebstein-Anomalie und große Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte.

Neben dem Vierkammerblick gibt es diverse andere Schnitt- bzw. Moduseinstellungen., die vom Untersucher genutzt werden können, um mögliche angeborene Herzfehler festzustellen beziehungsweise (bzw.) auszuschließen. Um die herznahen großen Gefäße, also Aorten- und Pulmonalisbogen mit dem Abgang vom Truncus brachiocephalicus, der Arteria carotis communis sinistra sowie der Arteria subclavia sinistra, darzustellen, ist der Longitudinalschnitt am besten geeignet. Auch für die Betrachtung der Venae cavae superior et inferior ist ein Longitudinalschnitt rechtsparasagittal sinnvoll (Strauss 2004). Der Doppler-Ultraschall dient dem Messen der Blutflussgeschwindigkeit genauso wie dem Diagnostizieren von fehlerhaftem Strömungsverhalten im Bereich der Herzklappen und auch in den Ventrikeln (ISUOG 2006), zusammengefasst also der Darstellung der fetalen Hämodynamik. Somit spielt diese Einstellung eine wichtige Rolle bei der Untersuchung der Aorta und den Pulmonalarterien und der Funktionstüchtigkeit der atrioventrikulären Klappen (Simpson 2004).

Um Herzfehler diagnostizieren zu können, die den Ausflusstrakt betreffen, muss das Blickfeld des Vierkammerblickes erweitert werden auf die jeweiligen betroffenen Strukturen mit zusätzlicher farbkodierter Dopplersonographie (Strauss 2004). Diese zeigt die Blutstromrichtung und die Flussgeschwindigkeit und somit auch mögliche Turbulenzen in dem untersuchten Bereich auf (Borth-Bruhns et al. 2004). Dadurch, dass die gemessenen Blutstromgeschwindigkeiten abhängig von der Flussrichtung farbkodiert (rot: zum Schallkopf hin, blau: vom Schallkopf weg) in dem Schnittbild abgebildet werden, kann sowohl die Anatomie des fetalen Herzens als auch der Blutfluss gleichzeitig beurteilt werden.

Der sogenannte Motion- bzw. M-Modus wird angewandt, wenn die gesamte Herzkontraktion, die Herzschlagrate, die Dicke der Herzwände, die Ventrikelgröße sowie die Bewegungen der Klappen oder des Myokards begutachtet werden sollen (Rajiah et al. 2011). Dargestellt wird die Bewegung der jeweiligen Strukturen im Verhältnis zu der Zeit. Wie in Abb. 2 zu sehen ist, wird in diesem eindimensionalen Verfahren eine bestimmte Schnittebene mit ihren einzelnen Punkten durch die Positionierung des Schallstrahls beobachtet (Borth-Bruhns et al. 2004).



**Abbildung 2** Das Prinzip der M-Mode-Echokardiographie (Barth-Bruhns et al. 2004)

Besonders sinnvoll ist die Untersuchung in M-Modus-Einstellung bei einem Verdacht auf fetale Kardiomyopathien, damit die Wanddicken und die kontraktile Funktionen beurteilt werden können. Erwähnenswert ist, dass diese Moduseinstellung aufgrund eines anderen Muskelfaserverlaufs und unterschiedlicher anatomischer Orientierung des rechten Ventrikels nur verlässliche Ergebnisse bei der Untersuchung des linken Ventrikels liefert (Simpson 2004).

Mithilfe des sogenannten Vierkammerblickes und diversen anderen Schnitt- bzw. Moduseinstellungen kann also die Anatomie und Funktion des fetalen Herzens beurteilt werden. Hierfür bedarf es von Seiten des Untersuchers einer Menge an Erfahrung. Bei ausreichender Kompetenz des diagnostizierenden Arztes ist die Diagnose der meisten angeborenen hämodynamisch relevanten Vitien denkbar. Während insbesondere diejenigen Herzfehler mit pathologischem Vierkammerblick leicht zu erkennen sind, kann das Erfassen von beispielsweise Lungenvenenfehlmündungen, Aortenisthmusstenosen, leichten Klappenstenosen oder kleinen Ventrikelseptumdefekten zu einem diagnostischen Problem

werden, das schwer oder gar nicht behoben werden kann (Artman et al. 2011). Da u.a. der Ventrikelseptumdefekt neben der Aortenisthmusstenose zu den häufigsten kongenitalen Herzfehlern zählt (s. Abb. 3), ist eine Erforschung weiterer Möglichkeiten, bereits intrauterin das fetale Herz darzustellen, in jedem Falle erstrebenswert. Auch externe Faktoren können die Diagnostik des fetalen Herzens mittels Ultraschalltechnik erschweren. So stellen Adipositas, echodichte Bauchdecken, verminderte Fruchtwassermenge und ungünstige fetale Positionen erschwerte sonographische Untersuchungsbedingungen dar (Strauss 2004).

Eine 2004 veröffentlichte Studie von Forbus et al. untersuchte die diagnostische Treffsicherheit des echokardiographischen Befundes während eines siebenjährigen Zeitraumes von 1995 bis 2002 (Forbus et al. 2004). Von den 169 pränatal diagnostizierten angeborenen Herzfehlern konnten 133 Fälle anhand eines postnatalen Echokardiogramms überprüft werden. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 89,5%, 119 der 133 pränatal gestellten Diagnosen waren korrekt. Die restlichen Fälle wurden entweder falsch diagnostiziert oder es wurden weitere Fehlbildungen übersehen. Da diejenigen Befunde, die einen angeborenen Herzfehler pränatal ausgeschlossen haben, nicht weiter überprüft wurden, konnte die Studie keine Aussage zur Spezifität der durchgeführten Untersuchungen treffen. Zur Vermeidung von Verunsicherungen durch fehlerhafte Echokardiographiebefunde und auch zur Bestätigung eines kongenitalen Herzfehlers wären neue Methoden sehr hilfreich. Für die Planung chirurgischer Maßnahmen in utero kann diese neue Methode ebenfalls große Vorteile bieten. In Bezug auf die Entwicklung von neuen Wegen in der Diagnostik des fetalen Herzens ist anzumerken, dass es auch im Bereich der Echokardiographie zu starker technischer Weiterentwicklung kommt. So stehen in vielen Zentren drei- bzw. vierdimensionale Echokardiographiegeräte zur Verfügung. Mithilfe dieses Fortschrittes können Ebenen des fetalen Herzens untersucht werden, die durch die zweidimensionale Bildgebung vorher nicht darzustellen waren. Das Interventrikularseptum oder die Koronarebene können nun rekonstruiert werden (Rajiah et al. 2011). Auch die quantitativen Messungen sind exakter und besser reproduzierbar als in zweidimensionaler Darstellung des Herzens (Rajiah et al. 2011). Jedoch sind die Bedeutungen dieser Erneuerungen in Bezug auf die verbesserte Feststellung, Management und Verlauf der Diagnose noch nicht ausreichend erforscht (Artman et al. 2011).

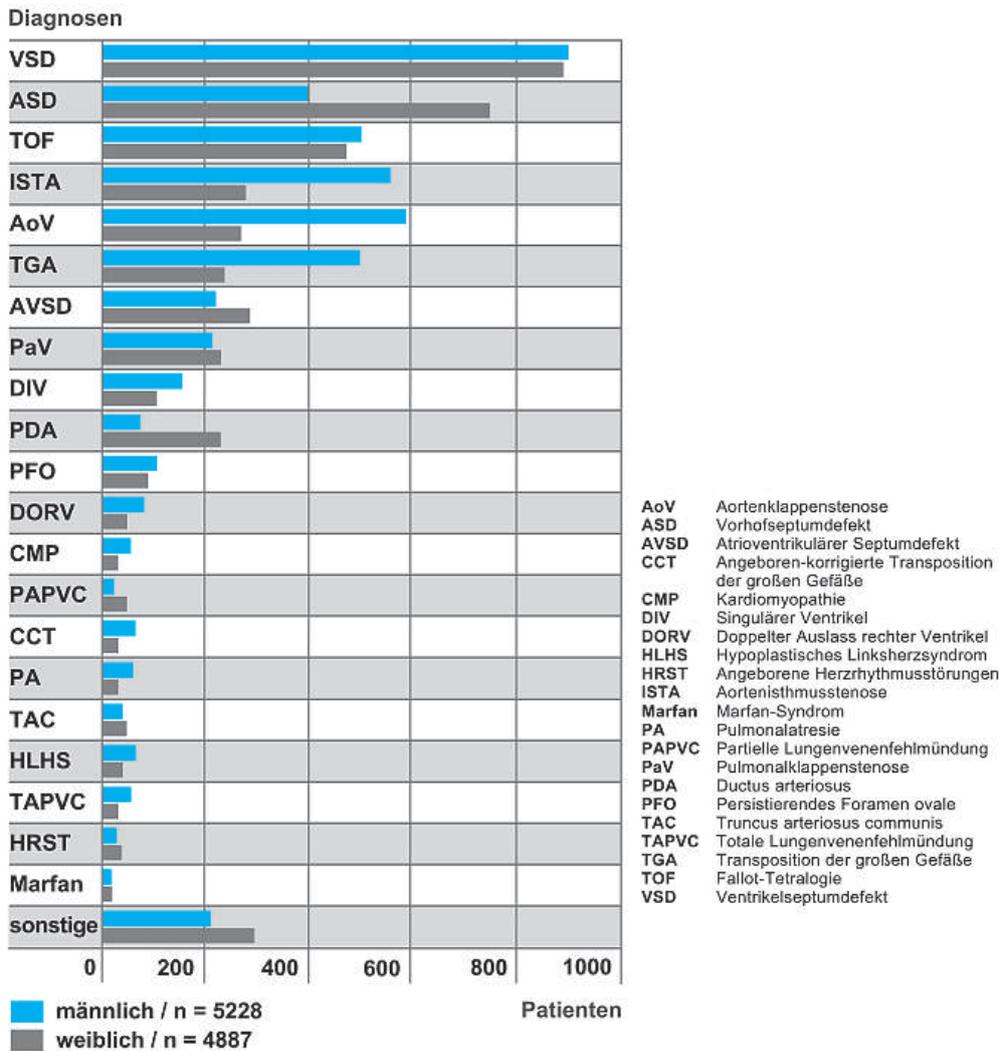


Abbildung 3 Häufigkeit der angeborenen Herzfehler nach Diagnosen und Geschlecht, Stand: Dezember 2005 (Bauer et al.)

## 1.2. Herzbildgebung mittels MRT

### Geschichte

Die kardiovaskuläre MRT hat sich durch die Entwicklungen der letzten 20 Jahre immer mehr als wichtiges diagnostisches Kriterium bei verschiedenen Fragestellungen in Bezug auf Pathologien des Herz-Kreislauf-Systems positioniert.

Ausgangspunkt der MRT ist der Nachweis der magnetischen Resonanz von Atomkernen im Jahre 1946, die Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander experimentell nachgewiesen haben (Nagel et al. 2002). Während bereits 1983 in einem ersten deutschen Forschungsprojekt und mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die kardiovaskuläre MR-Bildgebung weiterentwickelt werden sollte, war erst technischer

Wandel vonnöten, um einen Fortschritt zu erreichen. Im Zuge der technischen Entwicklung in den neunziger Jahren mit verbesserter Gerätetechnik, starken Gradientenfeldern, schnellen Untersuchungssequenzen sowie benutzerfreundlichen Oberflächen begann die kardiovaskuläre MRT sich mehr und mehr zu etablieren. Die kardiovaskuläre MRT gilt heute als wichtigstes Verfahren in der nichtinvasiven Herzdiagnostik mit großem Potenzial (Schulte et al. 2005).

### *Technik / physikalische Grundlagen*

Die Beziehung des magnetischen Moments von Atomkernen, in der klinischen MRT die Kerne der Wasserstoffatome, zu einem äußeren Magnetfeld wird in der MR-Bildgebung als physikalische Grundlage genutzt (Bauer et al. 2000, Weishaupt et al. 2001). Ein Wasserstoffatom setzt sich zusammen aus einem positiv geladenen Proton, das von einem negativ geladenen Elektron in der Kernhülle umgeben wird. Eine für die MR-Technik wichtige Grundeigenschaft der Elementarteilchen ist der sogenannte Spin, das heißt der Kern des Wasserstoffatoms dreht sich um seine eigene Achse (Nagel et al. 2002). Dadurch kann dem Proton ein Drehimpuls  $M$  sowie ein magnetisches Moment  $B$  zugeordnet werden (Weishaupt et al. 2001). Bei Beeinflussung dieser beiden Größen durch ein äußeres Magnetfeld, zeigt sich die daraus resultierende Ausweichbewegung in Form der sogenannten Präzessionsbewegung. Diese Präzessionsbewegung erfolgt in einer bestimmten Frequenz, die Larmorfrequenz genannt wird und proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes ist.

Ausgedrückt wird dieses in der Larmor-Gleichung:  $\omega_0 = \gamma * B_0$

$\omega_0$ : Larmorfrequenz in Megahertz (MHz)

$\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis, für Protonen  $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$

$B_0$ : Stärke des Magnetfeldes in Tesla (T)

Die präzessierenden Spins gehen im Verlauf ihrer Ausrichtung in einen stabilen Zustand über. Die einzelnen Magnetvektoren jedes Spins können zusammengefasst werden in der Längsmagnetisierung  $M_z$ . Die Längsmagnetisierung ist dabei umso größer, je stärker das Magnetfeld ist (Weishaupt et al. 2001). Dieses in sich ruhende Spin-System kann durch Energiezufuhr angeregt werden, die Richtung der einzelnen Spins und damit der Längsmagnetisierung ändert sich aus der Ursprungsebene heraus. Die Energiezufuhr muss durch eine elektromagnetische Welle in gleicher Frequenz wie die Larmorfrequenz erfolgen,

um ein messbares Signal zu erhalten (Resonanzbedingung) (Nagel et al. 2002). Mithilfe eines starken Radiosenders wird dieser Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) erzeugt und durch eine Antennenspule auf das Objekt übertragen (Weishaupt et al. 2001). Wird Leistung und Dauer des HF-Impulses so ausgewählt, dass eine Auslenkung der Spins bzw. des Längsmagnetisierungsvektors von genau  $90^\circ$  erfolgt, nennt man den HF-Impuls  $90^\circ$ -Impuls (Weishaupt et al. 2001). Während diese starke Auslenkung erfolgt, wirkt noch immer das äußere Magnetfeld auf die Spins, sodass die oben genannte Präzessionsbewegung nun senkrecht zur vorher bestehenden Ebene erfolgt. Der magnetische Summenvektor der einzelnen Spins wird nun transversale Magnetisierung  $M_{XY}$  genannt (Weishaupt et al. 2001). Das MR-Signal entsteht, indem die Präzessionsbewegung des  $M_{XY}$ -Vektors in der Empfangsspule des MR-Tomographen eine Wechselspannung erzeugt. Die Frequenz dieser Wechselspannung entspricht der Larmorfrequenz.

Longitudinale Relaxation heißt der Vorgang, welcher nach Abschalten des HF-Impulses mit den angeregten Spins abläuft. Je nach Stärke des äußeren Magnetfeldes sowie der inneren Bewegung der Moleküle richten sich die Spins mehr oder weniger schnell in Richtung der Z-Ebene aus. Die Zeitkonstante  $T_1$  wird verwendet, um diesen Zusammenhang zeitlich zum Ausdruck zu bringen. Die Längsmagnetisierung  $M_z$  nimmt also zu, während die transversale Magnetisierung  $M_{XY}$  und somit auch das MR-Signal kleiner werden. Während dieses Vorganges wird Energie an die Umgebung abgegeben (Spin-Gitter-Relaxation).

Unter der transversalen Relaxation versteht man den „Verlust der transversalen Magnetisierung durch Außer-Phase-Geraten (Dephasierung) der Spins“ (Weishaupt et al. 2001). Die nach der Anregung der Spins entstehende Phasenkohärenz löst sich langsam auf, da die Spins nicht mehr komplett synchron präzedieren, sondern sich in unterschiedlichen Winkeln zueinander in der XY-Ebene ausrichten. Dadurch nimmt die transversale Magnetisierung, die sich aus sämtlichen einzelnen Magnetvektoren zusammensetzt, immer weiter ab, bis sie schließlich nicht mehr als MR-Signal messbar ist.

Dieser Vorgang ist dadurch charakterisiert, dass es zu einem Energieaustausch unter den einzelnen Spins kommt, wobei keine Energie an die Umgebung abgegeben wird (Spin-Spin-Wechselwirkung). Die zugehörige Zeitkonstante wird als  $T_2$  bezeichnet (Weishaupt et al. 2001).

Zusätzlich muss auf die Tatsache eingegangen werden, dass das Untersuchungsgerät sowie der Objektkörper Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes bewirken, die zeitlich konstant sind. Dadurch kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung bzw. zu einem schnelleren Signalzerfall, der durch die Zeitkonstante  $T2^*$  zusammengefasst wird (Weishaupt et al. 2001).

Das Spin-Echo kann den oben beschriebenen Dephasierungsprozess der Transversalmagnetisierung umkehren (Nagel et al. 2002). Ein  $180^\circ$ -Impuls wird dabei abgegeben, nachdem die Hälfte der Echozeit (TE) verstrichen ist. Dieses führt zu einer Spiegelung jedes einzelnen Transversalmagnetisierungsvektors und die dephasierten Vektoren laufen wieder zusammen bis das Spin-Echo erzeugt wird. Unter TE versteht man hier die Zeit zwischen dem initialen  $90^\circ$ -Impuls und dem Maximum des Spin-Echo-Signals, also dem Zeitpunkt, bevor die Magnetisierungsvektoren wieder beginnen zu dephasieren (Nagel et al. 2002). Als Repetitionszeit (TR) wird der Zeitraum zwischen zwei Impulsen bezeichnet, die die Magnetisierung aus der Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld kippen (Bauer et al. 2000).

Die vorgestellten Parameter T1, T2,  $T2^*$  sind gewebspezifisch und stellen zusammen mit den Parametern der bildgebenden Sequenzen TR und TE die Grundlage für die Diagnostik mit dem MR-Gerät dar, die darauf basiert, dass „unterschiedliche Gewebetypen in unterschiedlicher Bildhelligkeit dargestellt werden“ (Bauer et al. 2000). Mit Auswahl der TR und TE kann die jeweilige T1- bzw. T2-Gewichtung bestimmt werden. Dabei erhält man den größten T1-Kontrast, wenn die TR kurz gewählt wird (Weishaupt et al. 2001). Denn bei kurzer TR ist ein Gewebe mit kurzer T1 durch die schnellere Relaxation der Spins schon früher erneut anregbar und zeigt dadurch bei erneuter Impulsgabe ein größeres Signal als ein Gewebe mit langer T1. Die TE beeinflusst den Bildkontrast, der durch das gewebspezifische T2 definiert wird. So erzeugen lange TEs eine starke T2-Gewichtung des Bildes, da Gewebe mit langem T2 nach längerer Echozeit noch eine höhere Signalintensität haben als Gewebe mit kurzem T2.

Um ein zweidimensionales Bild zu erzeugen, müssen die MR-Signale räumlich zugeordnet werden können. Notwendig sind Schichtselektion und Ortskodierung des Signals, welche durch zusätzliche Gradientenfelder, also räumlich und zeitlich veränderbare Magnetfelder, ermöglicht werden (Nagel et al. 2002). Zunächst muss erreicht werden, dass es zu einer selektiven Schichtanregung kommt. Wie oben erwähnt, haben alle Spins eines Körpers, die durch ein konstantes Magnetfeld beeinflusst werden, die gleiche Larmorfrequenz und ein

Impuls hat auf den ganzen Körper die gleichen Auswirkungen. Mithilfe von Gradientenspulen kann ein zusätzliches Magnetfeld erzeugt werden, durch das das Hauptmagnetfeld überlagert wird (Weishaupt et al. 2001). Das Magnetfeld entlang des Körpers des untersuchten Objekts wird also inhomogen gemacht. Durch eine hinzugefügte Magnetspule, die beispielsweise von kopf- zu fußwärts immer schwächer wird, entsteht ein Gradient, sodass am Kopfende ein größeres Magnetfeld herrscht als am Fußende. Die Präzessionsfrequenz der einzelnen Spins und damit auch die Larmorfrequenz sind also je nach Schicht bzw. jeweiliger Größe des Magnetfeldes unterschiedlich und mit einer genau ausgewählten Frequenz des HF-Impulses wird genau eine Schicht angeregt (Weishaupt et al. 2001). Je größer bei diesem Vorgang der Gradient des äußeren Magnetfeldes ist, umso dünner werden die Schichten (Weishaupt et al. 2001).

Die Ortskodierung setzt sich zusammen aus Phasen- und Frequenzkodierung (Weishaupt et al. 2001). Ein zusätzlicher Phasengradient sorgt für eine Phasenverschiebung der Spins. Direkt nach der Anregung der Spins wird dieser Gradient eingeschaltet und führt zu einem Larmorfrequenzgradienten, der im oberen Bereich des MR-Geräts höher ist als im unteren. Die oberen Spins präzedieren also schneller als die unteren. Nach Abschalten des Phasenkodiergradienten bleibt diese Phasenverschiebung bestehen, während die Spins nun wieder die gleiche Präzessionsfrequenz aufweisen. Jede Ebene innerhalb dieses Gradienten hat nun also einen charakterisierenden Phasenvorsprung, welcher die Identifikation einer Zeile innerhalb einer Schicht ermöglicht (Weishaupt et al. 2001). Ein Frequenzgradient verändert das Magnetfeld in der Richtung von links nach rechts und ermöglicht so eine Aufschlüsselung der gemessenen Frequenz, die ohne Gradienten der Larmorfrequenz entspricht. Da die Spins unter Einfluss des Frequenzgradienten links langsamer präzedieren als rechts, entsteht ein Frequenzspektrum, das eine räumliche Zuordnung jeder Spalte ermöglicht.

Das Signal aus der Links-Rechts-Richtung spiegelt die Summe aller Frequenzen wider. Anhand einer Fourier-Transformation bzw. Frequenzanalyse lässt sich die genaue Herkunft des Frequenzsignals in der Links-Rechts-Ebene herleiten.

Die jeweilige Phasenzuordnung innerhalb jeder einzelnen Frequenz muss mithilfe eines im MR-Gerät integrierten sogenannten Array-Prozessors berechnet werden. Das Signal einer einzelnen Messung kann keine klare Aussage über die jeweilige Phasenzugehörigkeit der

Spins mit gleicher Frequenz machen. Um dieses zu ermöglichen, müssen viele Messsequenzen in unterschiedlicher Phasenkodierung durchgeführt werden. Mittels einer zweiten Fourier-Transformation kann nun der Prozessor aus einem sehr großen Gleichungssystem und mit einer komplizierten Berechnung die fehlende Ortsinformation in der Oben-Unten-Ebene berechnen. Zwischen den verschiedenen Messungen vergeht die Repetitionszeit. Je schärfer die Bildqualität gewünscht ist, umso mehr Repetitionen müssen durchgeführt werden und umso länger dauert die gesamte Untersuchung (Weishaupt et al. 2001)

### *kardiale MRT*

Besonderheiten bei der Untersuchung der kardialen Strukturen ergeben sich aus den Störfaktoren, die aus der Herzkontraktion und Atembewegungen resultieren (Reimer et al. 1999). Mithilfe spezieller Gating- bzw. Triggerverfahren, die meist auf Grundlage eines Elektrokardiographie (EKG)-Signals basieren, wird die Datengewinnung an die physiologischen Gegebenheiten angepasst (Schulte et al. 2005). Um Artefakte durch die Atemexkursionen zu verhindern, existieren verschiedene Verfahren, wie Datenmittlung, Atemtriggerung oder auch die Atemanhaltetechnik (Schulte et al. 2005).

Da es im Gegensatz zur Ultraschalldiagnostik des Herzens keine Einschränkungen des Schallfensters durch den knöchernen Thorax gibt, ist die „multiplanare Schichtpositionierung“ ein entscheidender Vorteil bei der Herzbildgebung mittels MRT (Schulte et al. 2005). In jeder kardiologischen MRT-Untersuchung werden standardisierte Untersuchungsschichtebenen des Herzens angewandt. Die Schichtauswahl erfolgt zunächst körperachsen- dann herzachsenorientiert.

Bei der Sequenzauswahl ist es notwendig, auf Sequenzen zurückzugreifen, die auch bei einem schnell schlagenden Herzen anwendbar sind. Je nach gewünschter Bildinformation werden Spinecho- und Gradientenechosequenzen durchgeführt, die im Laufe der Zeit in Hinblick auf die kardiale Bildgebung weiterentwickelt wurden. Daraus ergeben sich verschiedene Spinechosequenzen (Mehrfachecho- bzw. Doppelechosequenzen, Turbo-Spinechosequenzen, Partial- oder Half-Fourier-Akquisition, Single-Shot-Turbo-Spinechosequenzen) und Gradientenechosequenzen (Gespoilte Gradientenechosequenz, Steady-State-Gradientenechosequenz, Gradientenechosequenz mit Magnetisierungspräparation,

segmentierte Gradientenechosequenz, Echo-Sharing, Real-Time-Imaging-TrueFISP) (Schulte et al. 2005).

### *Indikationen*

Mit der bereits oben angesprochenen Verbesserung der technischen Möglichkeiten des MRT ergeben sich eine Reihe von etablierten und neuen Indikationen im Bereich der kardiovaskulären MRT (Nagel et al. 2002). Bei der Aufzählung sämtlicher Indikationen beruft sich der Autor hierbei auf das „Erscheinen des Task Force Reports der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“. Unterschieden wird dabei zwischen etablierten und neuen Indikationen. Die etablierten Indikationen werden zunächst tabellarisch in Tab. 2 nach Nagel et al. aufgeführt.

**Tabelle 2** Indikationsgebiete der kardiovaskulären MRT mit jeweiliger Fragestellung nach Nagel et al.  
(\*: voraussichtlich klinisch wertvoll, jedoch noch in der Erprobung)

### Angeborene Herzfehler

- Anatomie/Funktion, wenn Echokardiographie oder Angiographie keine ausreichenden Ergebnisse liefern
- vor Herzkatheter bei komplexen Vitien
- Nachuntersuchungen, wenn Echokardiographie keine ausreichenden Ergebnisse liefert und Druck- bzw. Widerstandsmessungen nicht die entscheidende Frage sind

### Große Gefäße

- Aneurysma, Marfan-Syndrom, Aortendissektion, Darstellung der Aortenwand
- Pulmonalarterienanatomie, Pulmonalarterienembolie, Pulmonalarterienfluss

### Periphere Gefäße

- Darstellung bis Unterschenkel

### Klappenerkrankungen

- Quantifizierung einer Insuffizienz
- Paravalvulärer Abszess
- Sonstige Klappenuntersuchungen

### Perikard

- Erguss
- konstriktive Perikarditis

### Tumoren

- Herztumoren

### Kardiomyopathien

- Dilatative, hypertrophe und konstriktive Kardiomyopathie
- arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie

### Koronare Herzerkrankung

- Myokardfunktion
- regionale Wandbewegung unter Stress
- Myokardperfusion\*
- Koronarangiographie\*
- Bypass-Darstellung\*
- Koronarfluss\*
- Erkennung und Quantifizierung akuter Myokardinfarkte
- Vitalität

Mit der Verbesserung der technischen Ausstattung und Verarbeitung der erzeugten Daten entwickelten sich weitere neue Indikationen, die zum großen Teil der kardialen Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik zuzuordnen sind. Nach Nagel et al. ist davon auszugehen, dass die Magnetresonanztomographie einen großen Stellenwert in den genannten Gebieten einnehmen wird und somit die Indikationsbreite deutlich vergrößert werden wird. Durch eine bessere zeitliche Auflösung werden beispielsweise Stressuntersuchungen ermöglicht, die eine Aussage in Bezug auf eine mögliche Herzmuskelminderdurchblutung bei Herzkranzgefäßerkrankungen zulassen. Auch die Myokardperfusion kann durch schnellere

Messgeschwindigkeiten beurteilt werden, indem nach Injektion eines Gemisches aus Kontrastmittel und Gefäßdilatoren innerhalb eines Herzschlages mehrere Herzschichten vollständig abgebildet und auf Grundlage dessen unterversorgte Abschnitte des Herzmuskels diagnostiziert werden können. Auch in Hinblick auf die Postmyokardinfarkt-Behandlung lassen sich durch die kardiovaskuläre MRT große Fortschritte erzielen. Mithilfe von Kontrastmittelinjektionen sowie der Beurteilung von Wandbewegungsstörungen kann das sogenannte „hibernating myocardium“ exakt von bereits nekrotischen Bereichen bzw. gesundem Herzmuskelgewebe abgegrenzt werden. Eine weitere neue Indikation stellt die Darstellung der Koronararterien dar. Mit den oben bereits genannten Methoden können Bypassverschlüsse, aberrierende Koronargefäße und Aneurysmata zur Darstellung gebracht werden. Nach Nagel et al. wird bei der Erkennung von Koronararterienstenosen momentan erfolgversprechend geforscht.

#### *Problematik / Vorteil der kardialen MRT*

Reimer et al. nennen für die Durchführung einer kardialen MR-Bildgebung eine Reihe von Maßnahmen, die im Vorfeld vonnöten sind. Zum einen sollte genügend Zeit vorhanden sein, da eine Untersuchung in der Regel mehr als eine Stunde in Anspruch nimmt. Während dieser Zeit sollte der zu untersuchende Patient ruhig liegen. Zum anderen ist die Vorbereitung des Patienten auf Untersuchungsabschnitte, in denen die Luft für bis zu 20 Sekunden angehalten werden muss, sehr wichtig. Während dieser sogenannten „breath-hold“-Sequenzen kann die Änderung der Herzschlagrate durch Atmung umgangen werden. Da bei fehlender Mitarbeit durch den Patienten ein Bild mit hoher Aussagekraft praktisch nicht möglich ist, ist die Kooperation des Patienten während des Untersuchungszeitraumes unabdingbar.

Durch die Herzaktionen während der Untersuchung kam es in den Anfängen der kardialen MRT zu starken Artefakten in den Ergebnissen, die entstandenen Bilder waren für diffizile Diagnostik kaum zu gebrauchen. Es musste eine Möglichkeit gefunden werden, den Zeitpunkt der Bildgebung so zu triggern, dass er immer in die gleiche Phase der Herzaktion fällt. Dieser Gedankengang stellte die Grundlage für die Einführung der Triggerung mittels gleichzeitig abgeleiteten EKG-Signals. Durch das Anbringen von Elektroden auf die Haut des Patienten kann während der MR-Bildgebung also ein EKG-Signal erzeugt werden, welches allerdings durch die während der Untersuchung fließenden magnetischen Ströme und daraus

resultierende Artefakte ausschließlich für die Ermittlung der Herzrate und möglicher Arrhythmien verwendet werden kann (Reimer et al. 1999).

Ein großer Vorteil in der Herzbildgebung mittels MRT ist, dass die Möglichkeit besteht, jede Ebene in Bezug auf die Herzachsen auswählen zu können. Da zwischen den Herzachsen und den Körperachsen keine Parallelitäten bestehen, ist diese freie Bestimmung der Schnittebenen ein großer Fortschritt. Durch standardisierte Schnittbild-Aufnahmen wird zudem eine Ebene geschaffen, um Informationen zu vergleichen. Sowohl zwischen MRT-Bildern und anderen Schnittbildern, beispielsweise durch Echokardiographie entstanden, als auch zwischen MRT-Bildern und Angiokardiographien sind fundierte Informationsgewinne und vergleichende Beurteilungen besser möglich. Es gibt mehrere Herzachsen. Die für die allgemeine Herzbildgebung am häufigsten benutzten Schnittebenen sind die kurze und die lange Achse. Je nach Schnittführung entstehen dann der sogenannte Zweikammerblick und der Vierkammerblick (Reimer et al. 1999).

### **1.3. fetale Herzbildgebung mittels MRT**

Durch Weiterentwicklung und Fortschritt in der Technologie wird die MRT mittlerweile auch in der fetalen Herzbildgebung, insbesondere in der Diagnostik von angeborenen Herzfehlern, angewandt (Loomba et al. 2011, Manganaro et al., 2009a). Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Darstellung fetaler Strukturen mittels MRT, sodass auch die ISUOG den neuen Stellenwert der MRT erkannt hat und sich damit kritisch auseinandergesetzt hat (Cannie et al. 2006). Sie kommt zu dem Schluss, dass die MRT eine unumstrittene neue große Rolle in der Darstellung fetaler Strukturen einnimmt. Wichtige Einsatzbereiche sind u.a. die Lungenreifepfung und Darstellung des fetalen Gehirns.

Zur Durchführung der fetalen MRT wird in der Regel ein Gerät mit 1,5 T benutzt. Eine spezielle Ausstattung bei der Untersuchung von Feten ist nicht notwendig, jedoch können im Vorfeld einige Maßnahmen getroffen werden, die eine unkomplizierte Untersuchung ermöglichen. Beispielsweise wird die Schwangere in Rücken- bzw. Linksseitenlage gelagert werden, um eine Kompression der Vena cava zu vermeiden. Um möglichst aussagekräftige Bilder zu erhalten, wird mit zusätzlichen Spulen gearbeitet, die oberflächlich auf dem Bauch der Schwangeren und unterhalb der Patientin im Lendenwirbelsäulenbereich positioniert werden. So wird die Signalintensität maximiert. Da durch fetale Bewegungen unscharfe Bilder mit Artefakten entstehen, sind eine schnelle Datenerfassung (<400 ms pro Schicht) und

ein hohes Auflösungsvermögen von großem Nutzen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, das Ausmaß der fetalen Bewegungen durch Sedierung der Mutter zu reduzieren. Dieses sollte jedoch anhängig gemacht werden von der jeweiligen Indikation zur Darstellung fetaler Strukturen.

#### **1.4. Probleme der fetalen kardialen MRT**

Bei der Darstellung der fetalen kardialen Strukturen stellen die hohe Herzschlagrate und Pulsunregelmäßigkeiten des Feten ein großes Problem dar, das zu Artefakten führt, die beispielsweise der Diagnose von angeborenen Herzfehlern im Weg stehen (Jansz et al. 2010, Manganaro et al., 2009a). Die entstandenen Bilder zeigten u.a. wegen der hohen fetalen Herzschlagrate relativ schlechte Auflösungsvermögen und Kontrastaufösungen. Im Zuge der technischen Verbesserungen in der MRT konnte in der fetalen Herzbildgebung mithilfe der Steady State Free Precession(SSFP)-Cine-Sequenzen eine bessere Bildauflösung bewirkt werden (Saleem 2008). Eine weitere Einschränkung sind fetale Bewegungen während der MR-Untersuchung (Manganaro et al. 2008, Votino et al. 2012). Durch fetale Bewegungen ausgelöste Artefakte könnten durch eine Gabe von Remifentanyl oder durch technische Fortschritte im Bereich der ultraschnellen Sequenzen minimiert werden (Votino et al. 2012). Auch Gorincour et al. kommen in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2007 zu dem Schluss, dass die MRT in Bezug auf die Darstellung fetaler kardialer Strukturen großes Potenzial zeigt (Gorincour et al. 2007). Die geeigneten Triggermethoden und Neuheiten in der MRT, wie beispielsweise die Cine-Sequenzen, müssten hingegen noch weiter ausgebaut werden.

Aufgrund der oben geschilderten Lage wurde sich in den letzten Jahren in verschiedenen Forschungsgruppen darum bemüht, Triggerverfahren zu entwickeln, die auch für die fetale Herzbildgebung anwendbar sind. Loomba et al. setzten sich 2011 systematisch mit der Entwicklung der verschiedenen Techniken der MR-gestützten Darstellung der fetalen kardialen Strukturen auseinander (Loomba et al. 2011). Zu erwähnen sind Arbeiten, die sich mit der Möglichkeit beschäftigt haben, ein Doppler-Ultraschallgerät während der MR-Untersuchung als kardialen Trigger zu verwenden (Shakespeare et al. 1999, Ueberle et al. 2012). Ein weiterer Forschungsbereich entwickelte sich in dem sogenannten Self-gating-Verfahren. Hierbei wurde in mehreren Arbeitsgruppen durch rückwirkende MR-Bildbearbeitung von Echtzeitaufnahmen an Hühnern in ovo (Holmes et al. 2009), an Mäusen in vivo (Nieman et al. 2009) bzw. an Schafen in utero (Yamamura et al. 2011) u.a. fetale kardiale Strukturen dargestellt. Die Echtzeitbildgebung mit schneller Bildgebungstechnik ist

eine weitere aufgeführte Möglichkeit. Der klinische Nutzen besonders im Bereich der fetalen Herzbildgebung wird jedoch angezweifelt (Manganaro et al. 2009a). Die darzustellenden Strukturen seien sehr klein und die erzeugten Bilder würden eine zu geringe räumliche und zeitliche Auflösung zeigen. Schließlich wird ein Gating-Verfahren erwähnt, welches Phasenkontrastaufnahmen ebenfalls retrospektiv überprüft und verbessert. Die Forschungsgruppe hat sich dabei auf Bilder der großen Gefäße bezogen (Jansz et al. 2010). Nach ungetriggelter Bilderzeugung werden Bilderserien erstellt, die synchron zum Herzzyklus geordnet werden. Dadurch können Artefakte identifiziert und nachträglich optimiert werden, um ein möglichst fehlerfreies Bild zu erhalten. Dieses Verfahren ist insbesondere bei stark wechselnder Herzschlagrate nicht anwendbar.

Die von uns neu entwickelte und hier vorgestellte Triggermethode in der fetalen Herzbildgebung zeigt durch die externe, nicht invasive und unkomplizierte Anwendung großes Potenzial für die Etablierung der kardial getriggerten MRT von kardialen Strukturen.

## **2. Material und Methoden**

Alle Versuchsprotokolle wurden überprüft und das Verwenden der Schafe sowie ihrer Feten wurde durch die örtliche Tierschutzbehörde genehmigt.

Ein neuartiges Gerät zur Erfassung der fetalen Herzfrequenz wurde zur Triggerung des fetalen Herzschlags genutzt. Es handelt sich um ein CTG-Gerät, das im Zuge einer Neuentwicklung MR-kompatibel gemacht wurde und so ein Doppler-Signal erzeugen kann, das in diesem Versuch mit der EKG-Einheit des MR-Geräts verbunden werden konnte.

Die Schafe wurden, um eine MR-Bildgebung zu ermöglichen, narkotisiert und aus diesem Grunde künstlich beatmet. Die mütterliche Oxyhämoglobinsättigung wurde während des gesamten Versuchs mithilfe eines Pulsoxymeters (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA) kontrolliert. Der Sensor des Pulsoxymetrie-Gerätes wurde an der Zunge des narkotisierten Mutterschafes angebracht. Zu einer Kontrolle der Vitalparameter des Feten, die zwangsläufig invasiv hätte durchgeführt werden müssen, ist es nicht gekommen.

### **2.1. Versuchsaufbau**

#### **2.1.1. Versuchstiere**

Insgesamt vier trächtige Schafe wurden in dieser Studie mittels MRT-Bildgebung untersucht. Im Vorfeld wurde bei allen Schafen mithilfe einer Ultraschalluntersuchung eine Einlingsschwangerschaft festgestellt, die Feten der Mutterschafe wurden am 119. oder 120. Schwangerschaftsstag des Mutterschafes untersucht.

#### **2.1.2. Narkose**

Nach Auffinden eines seit 12 Stunden nüchternen und gesunden Tieres wurde die Narkose noch im Stall zunächst durch ein Sedativum bzw. Analgetikum eingeleitet. Durch intramuskuläre Injektion des Pharmakons Sedaxylan mit einer Dosierung von 0,1 ml pro 10 kg Körpergewicht (Rompun® 2%, Injektionslösung, Bayer Health Care, Leverkusen, Deutschland) wurde das Schaf sediert. Nach ausreichend zu beobachtendem Wirkeintritt wurde dem Schaf ein venöser Dauerkatheter am Ohr gelegt, über dessen Zugang dann die weitere Injektion der Narkosemittel durchgeführt wurde. Zur Verwendung kamen hier zunächst das Benzodiazepin Diazepam mit einer Injektionsmenge von 8 ml und darauf das Ketamin Ketanest in einer Dosierung von 2 ml.

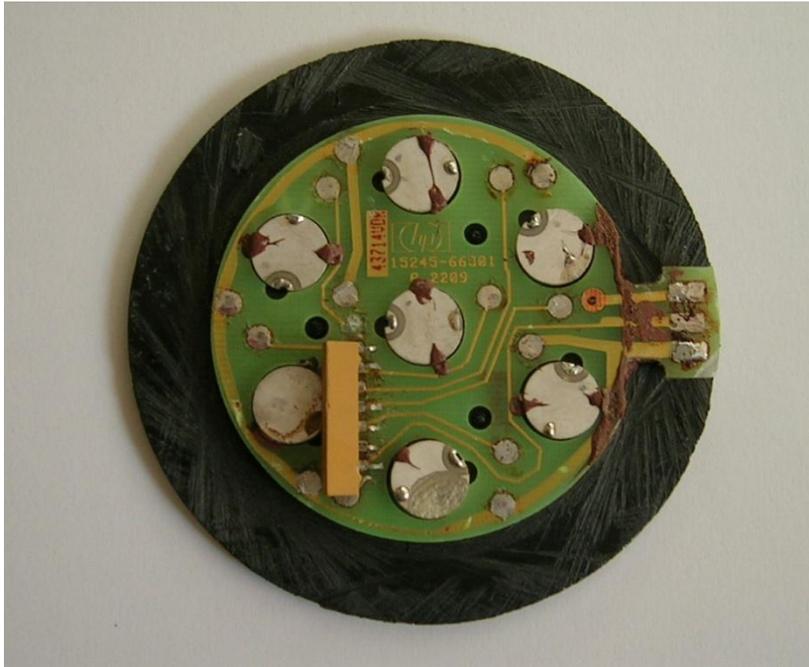
Das Tier war nun ausreichend sediert, analgisiert und muskelrelaxiert, um es zu intubieren. In den Örtlichkeiten der Tierhaltung wurde das Schaf nach erfolgter Intubation dann für ein paar Minuten mit reinem Sauerstoff beatmet, während ultraschallgesteuert erneut das Leben des Feten und dessen Lage im Bauch des Muttertieres festgestellt wurde.

Bei dem Transport des Tieres von der Tierhaltung zur Radiologischen Klinik wurde das Schaf mithilfe eines Beatmungsbeutels manuell assistiert beatmet. Sofort nach Eintreffen in der Radiologischen Klinik bzw. in den Räumen der MRT-Geräte wurde die Narkose als Inhalationsnarkose weitergeführt. Dafür wurde der Beatmungsschlauch angeschlossen an das volatile Anästhetikum Isofluran® (2%). Während der kompletten Untersuchung wurde das Tier vom Beobachtungsraum aus von einer Tierärztin am Narkosegerät (Draeger Tiberius©) überwacht, sodass die Atmungsfunktion und eine sichere Narkose gewährleistet waren. Zusätzlich wurde dem Tier im Laufe der Versuchsdurchführung 500 ml einer Glucoselösung (5%) infundiert.

Zur Ausleitung der Narkose am Ende des Versuchs wurde die Isofluran-Zufuhr über die Atemluft abgestellt. Extubiert wurde bei sicherem Rückkehren der Spontanatmung. Das noch sedierte Tier wurde nun in die Tierhaltung zurücktransportiert und dort angekommen in seinem Stall sicher gelagert, um Verletzungen während des Aufwachens aus der Narkose zu vermeiden.

### **2.1.3. CTG-Trigger-Gerät**

Anstelle des normalerweise für die kardiale MR-Bildgebung verwendeten EKG-Triggers kommt der Schallwandler (HP 15245A) eines gewöhnlichen CTG-Gerätes (Modell: HP8040A, Hewlett Packard, Palo Alto, USA) zum Einsatz. Dieser Schallkopf setzt sich zusammen aus einer gedruckten Schaltung bzw. Platine mit sieben piezoelektrischen Kristallen und passiven elektronischen Bauelementen, wie es in Abb. 4 zu sehen ist.



**Abbildung 4** Ausgebauter Ultraschallwandler HP 15245A eines CTG-Geräts vom Typ HP8040A mit sieben piezoelektrischen Kristallen, gedruckter Schaltung, Widerstands-Block und Unterplatte.

Zu den technischen Daten des Ultraschallwandlers gehört, dass sie Ultraschall-Pulswellen mit einer Frequenz von 1024 kHz bei einer Wiederholungsfrequenz von 3 kHz und einer Ultraschall-Signalintensität von etwa 1,5 mW/cm<sup>2</sup> abgeben kann. Für die Durchführung der angestrebten Versuche war es notwendig, einen Ultraschallwandler zu verwenden, der bei der MR-Bildgebung keine Artefakte durch eventuelle metallische Eigenschaften erzeugt. Mithilfe eines Kontrollversuchs konnte das Ausmaß der magnetischen Störfaktoren während der MR-Bildgebung erörtert werden. So wurde ein zylindrisches Wasserphantom mit einem Durchmesser von 15 cm im Tunnelrohr eines 1,5 T MR-Geräts dargestellt. Nach der Feststellung der in Abb. 5a zu sehenden Artefakte durch den kompletten Schallkopf wurde dieser in seine elektronischen Einzelteile zerlegt. Dazu gehörten die Widerstände, die Leiterplatte, die elektronische Abschirmung und Drähte. Die Testreihe wurde daraufhin erneut mit jedem einzelnen Bestandteil gefahren (Abb. 5b).

Um einen Schallwandler mit möglichst geringer Störkraft zu erhalten, wurden zunächst alle störenden magnetischen Komponenten der Sonde entfernt und durch nichtmagnetische Materialien und Bausteine mit kleiner magnetischer Stärke (Surface-Mounted-Device(SMD)-Widerstände bzw. Oberflächen-montierbare Bauteile, kurze Kupfer-Drähte und Kupfer-Abschirmungen) ersetzt. Einzig die piezoelektrischen Kristalle wurden belassen. Sie klebten auf der Unterseite der Platine des nun neu zusammengesetzten Schallkopfes. Das oben schon

erwähnte doppelt abgeschirmte Verbindungskabel zwischen Schallkopf und Monitor musste verlängert werden, um die CTG-Kontrolle am Bildschirm außerhalb des MR-Untersuchungsraumes zu ermöglichen. Das Aufnehmen von hochfrequenten Signalen wurde durch ein Bündel von Ferritringen unterbunden. Zudem wurde ausschließlich mit einem hochohmigen Widerstandsdraht gearbeitet, um eine zu starke Erwärmung und hochfrequente Stromspannungen zu vermeiden. Sämtliche Kabel wurden geerdet, abgeschirmt und so kurz wie möglich gehalten.

Desweiteren war eine Abschirmung des CTG-Signals gegen Störfaktoren, die von den elektrischen und magnetischen Feldern des MR-Geräts bzw. des 65 MHz MR-Signals ausgehen, vonnöten. Durch eine Abschirmung des Schallkopfes und der Verbindungskabel mit Kupferfolie wurde dieses Vorhaben verwirklicht. Zusätzlich wurde der komplette Schallkopf mit einem leitenden Silberanstrich (RS 101-5621) sowie mit einem nichtleitenden durchsichtigen Lacküberzug versehen.

Schließlich galt es noch, das Signal des Ultraschallkopfes so umzuwandeln, dass das MR-Gerät dieses als Trigger erkennt. Deshalb wurde die fetale Herzfrequenz, die durch die Ultraschallsonde des CTG-Gerätes ermittelt wurde, mithilfe eines Umwandlers in ein analoges optisches Signal verändert. Dieses Signal wurde dann an die EKG-Einheit des MRT angeschlossen und so für die kardiale Triggerung genutzt.

Das im MR-Gerät erzeugte Breitbandrauschen, das ebenfalls von den piezoelektrischen Kristallen des Ultraschallkopfes detektiert wurde und einen Störfaktor für die Triggerung darstellte, wurde mithilfe eines phasensynchronen Verstärkers, der von einer 9 Volt-Batterie versorgt wurde, herausgefiltert.

#### **2.1.4. Sequenzen / MR-Gerät**

Zur Herzbildgebung der Feten der insgesamt vier Mutterschafe wurde ein 1,5 T Symphony® Ganzkörper-MR-Gerät benutzt (Siemens AG, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte mit einer phasengesteuerten Körperspule mit vier Elementen.

Alle Sequenzen wurden mit Triggerung durch die per Ultraschallsonde empfangene Herzfrequenz des Feten durchgeführt. Die Untersuchung fand bei freier Atmung des Mutterschafes statt.

Anfängliche Bilder zur anatomischen Orientierung und Erkundung erhielten wir mithilfe der true Fast Imaging with Steady Precession(FISP)- und der Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo(HASTE)-Sequenzen in axialer, coronarer und sagittaler Schnittebene mit folgenden Sequenzparametern: TR 1080 ms; TE 55 ms; Sichtfeld bzw. Field of View (FoV) 400 mm; Anregungs- bzw. Flipwinkel 150°; Scheibendicke 8mm. Für die trueFISP-Sequenzen galten folgende Werte: TR 349,1 ms; TE 1,34 ms; FoV 400 mm; Anregungswinkel 55°; Scheibendicke 3 mm.

Die darauf folgenden Bilder des Herzens in Bewegung sind entstanden in SSFP-Cine-Sequenzen in verschiedenen Orientierungen der langen Achse. Dazu gehörten der Zwei-, Drei- und Vierkammerblick. Auch die kurze Achse wurde dargestellt. Sie diente neben der morphologischen Beurteilung auch der Feststellung der Funktion des linken Ventrikels. Der Turbo-Field-Echo(TFE)-Faktor lag bei 12, die Voxelgröße lag in der cranio-caudalen Richtung bei 3 mm und in der anterior-posterior-Ebene bei 1,5 mm.

Die gesamte Abtastzeit betrug 22 s mit 15 Herzphasen bei einem Triggerintervall von 500 ms als kleinstmöglichsten Wert.

### **2.1.5. Auswertung der MR-Bilder**

Die entstandenen MR-Bilder wurden sowohl in morphologischer als auch in quantitativer Hinsicht interpretiert. Zwei Radiologen waren für die Beurteilung zuständig. Sie sind seit 12 bzw. fünf Jahren in der Befundung von fetalen MR-Bildern tätig.

Bei der Beurteilung der anatomischen Strukturen des Herzens wurde auf die Ventrikelwände, das Ventrikelseptum, das Vorhofseptum und das Foramen ovale, ebenso wie auf die Herzklappen (Aortenklappe, Mitralklappe und Trikuspidalklappe) und die Papillarmuskeln eingegangen. Die anatomischen Strukturen und die entstandene Bildqualität wurden in der kurzen Achse, im Vierkammer- und Zweikammerblick bewertet.

Die Sichtbarkeit der genannten kardialen Strukturen wurde anhand einer Drei-Punkte-Skala evaluiert: ein Punkt wurde vergeben bei klarer Einsehbarkeit, zwei Punkte wenn die Beurteilung des Bildes durch während der Untersuchung entstandene Artefakte erschwert wurde, drei Punkte wurden gegeben, wenn die jeweils zu beurteilenden Strukturen gar nicht sichtbar waren.

Es wurde von der kurzen Achse aus die Dicke des linksventrikulären Myokards sowie des Interventrikularseptums während der Diastole und Systole gemessen. Diese wurde an Cine-Sequenzen im mittleren Papillarmuskelbereich durchgeführt. Anschließend wurden Durchschnittswerte der Dicke der jeweiligen kardialen Struktur gebildet. Die einzelnen Werte, die dem Durchschnittswert zugrunde liegen, wurden in sämtlichen Herzphasen ermittelt.

Als letzten Schritt wurden die endsystolischen und enddiastolischen Volumina bestimmt und daraus das Herzschlagvolumen sowie die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels berechnet. Die Berechnungen wurden auf dem Programm CMRtools (Version 2007, Cardiovascular Imaging Solutions Ltd, Cambs, UK) durchgeführt.

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden sowohl für die Drei-Punkte-Skala der anatomischen Strukturen, als auch für die quantitativen Messungen berechnet.

## **2.2. Versuchsdurchführung**

Für die Untersuchungen mittels MR-Bildgebung wurde das Schaf auf der Seite oder auf dem Rücken gelagert, je nachdem, wo in der Ultraschall-Voruntersuchung die Lage des Feten festgestellt wurde und somit ein optimales Triggerergebnis durch das CTG-Gerät zu erwarten war. Genutzt wurde das oben beschriebene umgebaute CTG-Gerät bzw. der Schallkopf des Geräts zur Detektion und Triggerung des Herzsignals. Vom Beobachtungsraum aus wurde die Stärke und Korrektheit des Signals überprüft. Die akustisch wahrgenommenen Geräusche wurden interpretiert als fetale Herztöne, wenn deren Frequenz mit der normalen zu erwartenden Herzfrequenz eines Schafsfeten übereinstimmte und wenn die transformierten Signale eine ausreichende Triggerung des MRT-Geräts bewirkten. Danach wurde der Schallkopf an der ermittelten Stelle ausreichend und sicher fixiert.

Nach dem Treffen dieser Vorbereitungen konnte der Versuch beginnen und die oben beschriebenen Sequenzen durchgeführt werden.

Eine Versuchsdurchführung zeigte also zusammengefasst folgenden Ablauf:

- Anästhesiologische Vorbereitung des zu untersuchenden Tieres
- Transport in das Radiologie Zentrum
- Lagerung des Tieres sowie weitere anästhesiologische Versorgung
- Auffinden des CTG-Signals
- MR-Untersuchung
- Ausleitung der Narkose
- Rücktransport in die Tierhaltung

### **2.3. Sicherheitsaspekte**

Zwei Mitarbeiter des Forschungsteams stellten sich zur Verfügung, um das subjektive Wohlbefinden während einer Untersuchung zu evaluieren. Die Folgen der Exposition des Körpers zu der lokalen Wärmeentwicklung durch Wirbelströme und durch die Absorption von Hochfrequenzenergien, die in der ummantelten Messsonde und den dazugehörigen Kabeln entstanden, sollten die Sicherheitsaspekte des Versuches klären.

Zusätzlich wurden Temperatursonden zur objektiven Messung einer möglichen Wärmeentwicklung eingesetzt.

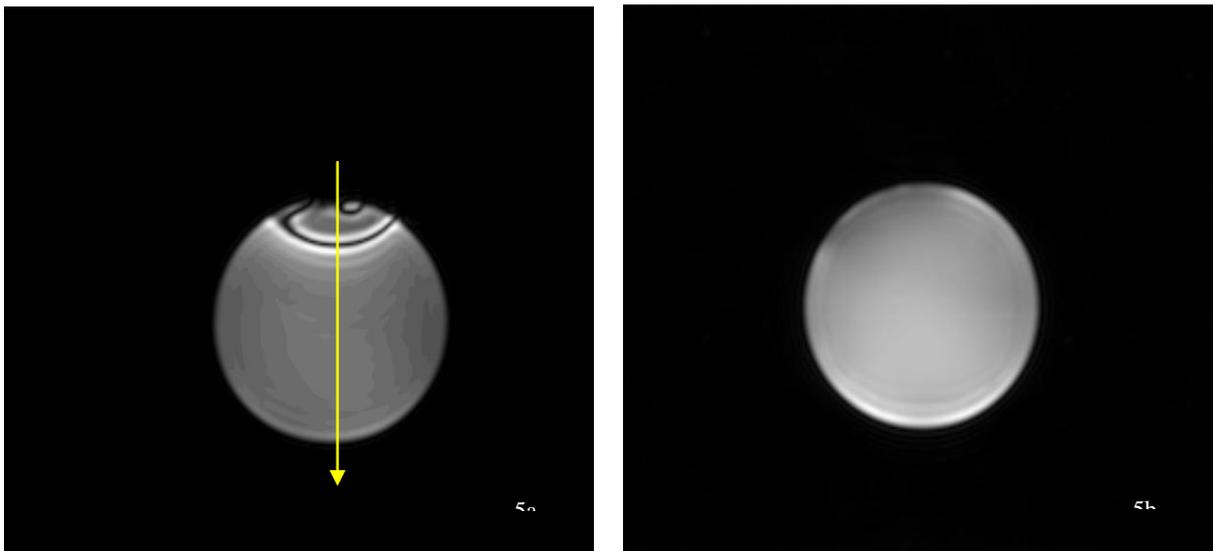
### 3. Ergebnisse

Obwohl die fetale Herzschlagrate mit 130 bis 180 Schlägen pro Minute relativ schnell war, zeigten sich keine Probleme bei der Triggerung mithilfe der neuen CTG- Technik. Es konnten Bilder erzeugt werden, die keine Störfaktoren oder Artefakte enthielten.

#### 3.1. CTG-Trigger-Gerät

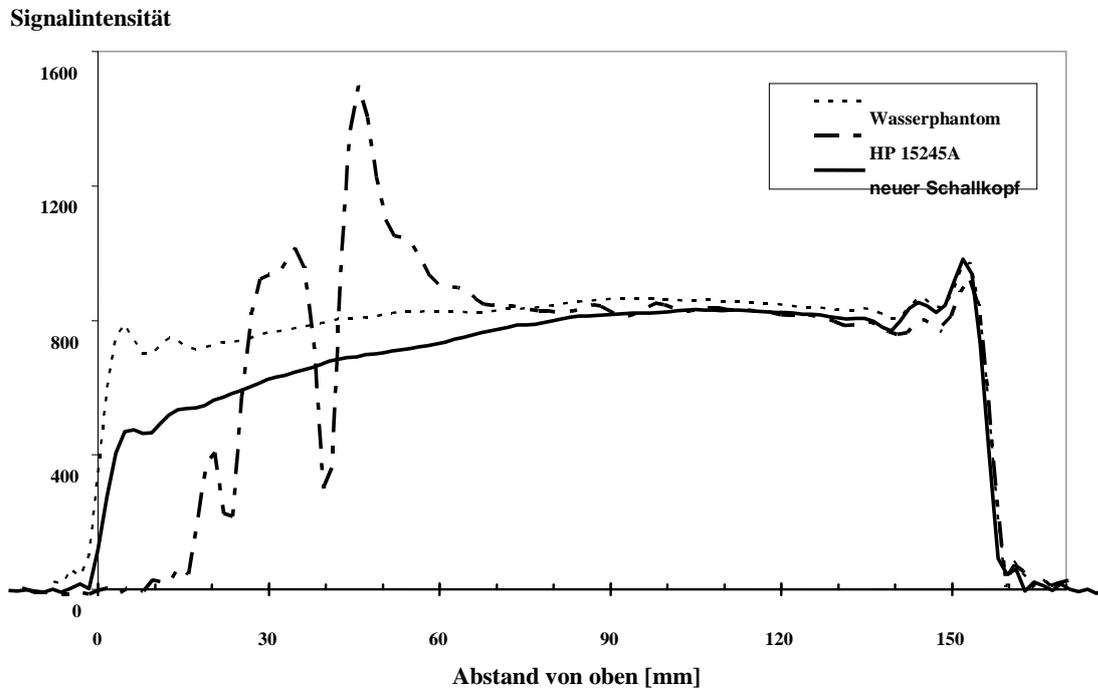
Als Ergebnis der ersten Testreihe zeigte sich, dass bis auf die piezoelektrischen Kristalle jedes der Einzelbestandteile des Schallkopfes magnetische Artefakte hervorrief.

In Abb. 5 wird das Ausmaß der durch den Schallkopf verursachten Artefakte vor (Abb. 5a) und nach (Abb.5b) dem Umbau mithilfe von Gradientenecho(GRE)-Sequenzen an einem Wasserphantom dargestellt.



**Abbildung 5a/b** Schnelle GRE-Sequenz des Ultraschallwandlers HP 15245A in der Transversalebene auf einem zylindrischen Wasserphantom (Durchmesser 15 cm): ursprünglicher Ultraschallwandler in 5a zu sehen, 5b zeigt den neu entwickelten und umgebauten nicht-magnetischen Wandler.

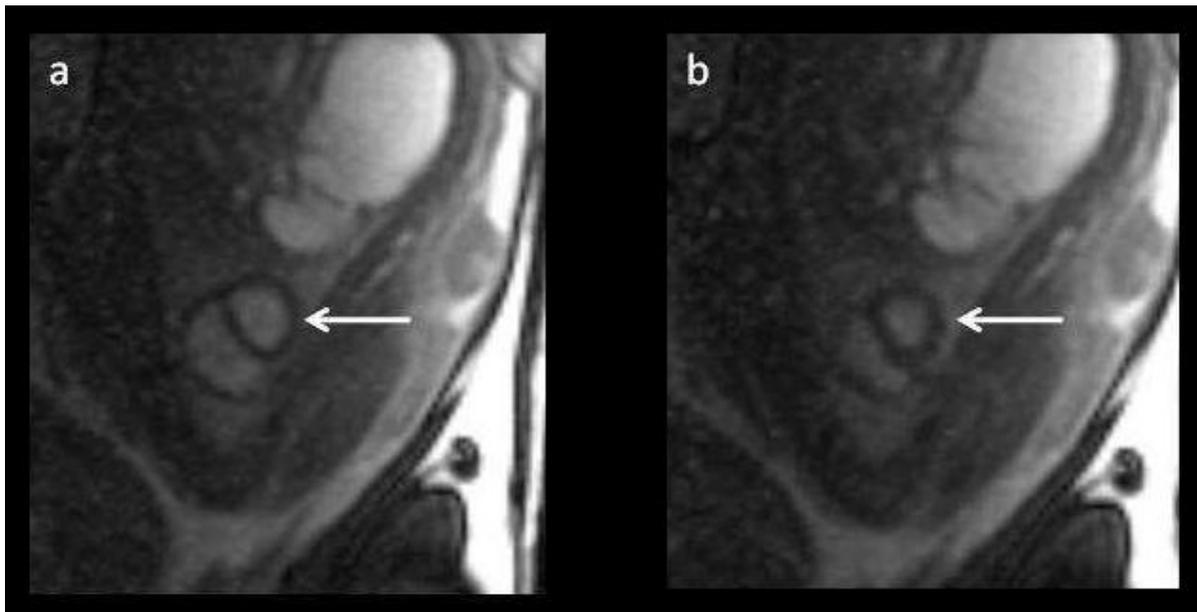
Auch in Abb. 6 lässt sich das Resultat des neu umgebauten CTG-Geräts im Vergleich zum originalen Schallwandler HP 15245A erkennen. Das Anterior-Posterior-Signalprofil des Wasserphantoms gilt hierbei als Referenz.



**Abbildung 6** Anterior-Posterior-Signalprofil einer schnellen GRE-Sequenz des Wasser-Phantoms, des ursprünglichen Schallwandlers HP 15245A und des neuartig umgebauten Schallkopfes.

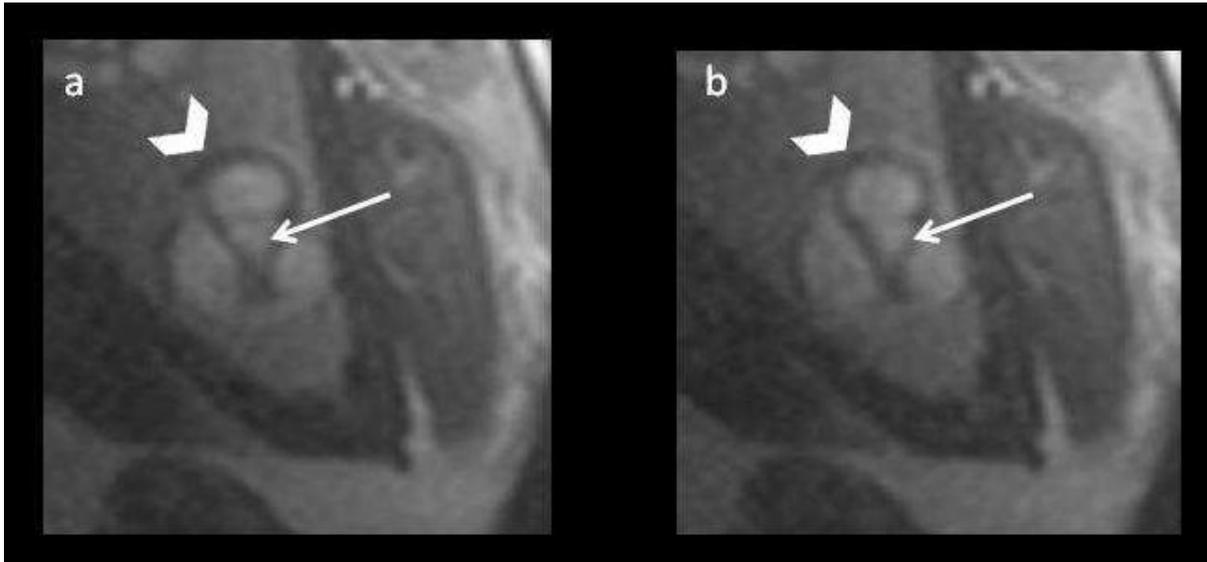
### 3.2. Bildqualität und Beurteilung der anatomischen Strukturen

Die Cine-Sequenzen spielten eine große und wichtige Rolle in Hinblick auf die Beurteilung der Ergebnisse. Bei der Darstellung der morphologischen Situation des fetalen Herzens in der Ebene der kurzen Achse zeigte sich eine reguläre Herzkontraktion (Abb. 7a/b). Sowohl in der Diastole als auch in der Systole konnte die Kontraktion nachvollzogen und beurteilt werden. Dieses war besonders eindrucksvoll bei der Untersuchung des linken Ventrikels.



**Abbildung 7a/b** Das fetale Herz in der Ebene der kurzen Achse. Die Herzkontraktion kann sowohl in der Diastole (7a), als auch in der Systole (7b) klar erkannt werden. Besonders der linke Ventrikel, gekennzeichnet durch den weißen Pfeil, lässt sich sehr gut interpretieren.

Die Aortenklappe konnte zwar sowohl im geöffneten als auch im geschlossenen Zustand dargestellt werden (Abb. 8a/b). Jedoch zeigten sich im Vergleich zu den anderen anatomischen Strukturen des fetalen Herzens eine gewisse Unschärfe in den erzeugten Bildern sowie Artefakte. Dieses erklärt die Tatsache, weshalb die Darstellung der Aortenklappe nach der Drei-Punkte-Skala eine Bewertung von zwei Punkten erhält Tab. 3. Erwähnenswert ist, dass bei der Beurteilung der Aortenklappe zeitgleich die Ventrikelkontraktion interpretiert werden konnte.



**Abbildung 8a/b** Zu sehen ist die Aortenklappe im axialen Blick, in a ist die Klappe geschlossen, in b geöffnet (weißer Pfeil). Die weiße Pfeilspitze kennzeichnet die ebenfalls zu beurteilbare Ventrikelkontraktion.

Im Vierkammer-Blick war es möglich, sowohl die Mitral- als auch die Trikuspidalklappe zu registrieren (Abb. 9/Tab. 3). Das Vorhofseptum wurde klar abgebildet, und auch die Darstellung des Foramen ovale erlaubte eine sichere Interpretation in Hinblick auf die Funktionstüchtigkeit (Tab. 3). Das Foramen ovale ermöglicht als kleine Öffnung des Vorhofseptums einen Rechts-Links-Shunt zur Umgehung des beim Feten noch unterentwickelten Pulmonal-Blutkreislaufes. Neben dem kleinen Septumdefekt konnten in der MR-Bildgebung auch Cine-Sequenzen erzeugt werden, die gerade diesen Shunt in Form eines „jet-signs“ wiedergaben. Das „jet-sign“ stellte also den tatsächlichen Blutfluss vom rechten in den linken Vorhof durch das Foramen ovale dar.



**Abbildung 9** Vierkammerblick des fetalen Herzens. Sowohl die Mitralklappe (a) als auch die Trikuspidalklappe (b) sind einsehbar. Das Foramen ovale (c) ist in dieser Abbildung geschlossen. Der Papillarmuskel (d) des rechten Ventrikels ist ebenfalls zu erkennen.

Im Zweikammer-Blick war die Mitralklappe einsehbar (Tab. 3), ebenso wie der Blutfluss vom linken Vorhof in den linken Ventrikel.

**Tabelle 3** Beurteilung der Einsehbarkeit fetaler kardialer Strukturen im MR-Bild

<b>Papillarmuskel</b>	1	1	1	1
<b>Aortenklappe</b>	2	1	2	2
<b>Mitralklappe</b>	1	1	1	1
<b>Trikuspidalklappe</b>	1	1	2	1
<b>Vorhofseptum</b>	1	1	1	1
<b>Foramen ovale</b>	1	1	1	1

---

<b>1</b> klare Sichtbarkeit
<b>2</b> Einschränkung durch Artefakte
<b>3</b> keine Sichtbarkeit

---

Während sämtlicher Untersuchungen konnte das schlagende Herz beurteilt werden. Es zeigte sich eine regelrechte Herzaktion, die sich ausdrückte in simultan kontrahierenden Vorhöfen bei relaxierten Ventrikeln in der diastolischen Phase. Systolisch wurden simultan schlagende Ventrikel bei erschlafften Vorhöfen beobachtet.

### 3.3. quantitative Messungen

Die MR-Bilder, die auf Grundlage der neu entwickelten Triggermethode erstellt wurden, ließen Aussagen zur Bestimmung der Dicke der jeweiligen Strukturen zu und auch die erwähnten Volumenmessungen waren möglich. Vergleiche zu folgender Beschreibung Tab. 4.

**Tabelle 4** Myokarddicke im Bereich des linken und rechten Ventrikels sowie des Septums und Schlagvolumina; diastolische und systolische Werte.

	Diastole	Systole
<b>Linker Ventrikel</b>	1,83 mm (SD ± 1,0)	2,8 mm (SD ± 1,0)
<b>Rechter Ventrikel</b>	1,17 mm (SD ± 0,54)	2,5 mm (SD ± 0,5)
<b>Septum</b>	2,2 mm (SD ± 1,0)	3,8 mm (SD ± 1,0)
<b>Volumen linksventrikulär</b>	4,6 ml (SD ± 0,31)	1,73 ml (SD ± 0,12)
<b>Ejektionsfraktion</b>	60,5% (SD ± 4,17)	60,5% (SD ± 4,17)

Die Dicke des Myokards des linken Ventrikels war im Durchschnitt in der enddiastolischen Phase 1,7 mm (Standardabweichung (SD) ± 0,4mm) und in der endsystolischen Phase 3,6 mm (SD ± 0,5 mm). Enddiastolisch betrug die Dicke des Ventrikelseptums im Mittel 2,7 mm (SD ± 0,7 mm) und endsystolisch 4,5 mm (SD ± 0,5 mm).

Das enddiastolische Durchschnittsvolumen im linken Ventrikel maß 4,6 ml (SD ± 0,4 ml), systolisch wurde ein Wert von 1,7 ml (SD ± 0,12 ml) ermittelt. Hieraus ergibt sich das durchschnittliche Schlagvolumen des linken Ventrikels, das annäherungsweise 2,87 ml (SD ± 0,31 ml) beträgt. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion liegt bei 60,53% (SD ± 4,17).

Bei der Befundung der Ergebnisse konnte in beiden Techniken der Bildgebung eine simultane Kontraktion der Ventrikel von der Herzspitze bis zur Basis festgestellt werden.

### **3.4. Sicherheitsaspekte**

Weder bei der subjektiven noch bei der objektiven Beurteilung der Wärmeentwicklung während der Untersuchung zeigten sich negative Ergebnisse. Die Untersuchung wird vom Sicherheitsaspekt her als unbedenklich eingestuft.

#### 4. Diskussion

Die gemeinsame Verwendung von MRT- und CTG-Gerät wird erstmals beschrieben in einer Arbeit von Poutamo et. al. im Jahre 1998 (Poutamo et al. 1998). Die Forscher untersuchten den Effekt der MRT-Untersuchung einer Schwangeren auf das fetale CTG-Ergebnis. Da bei damaligem Wissensstand das CTG-Gerät noch nicht umgebaut und damit MR-kompatibel gemacht werden konnte, wurde die CTG-Dokumentation jeweils vor und direkt nach der MRT-Untersuchung für 20 bis 40 Minuten durchgeführt. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die MR-Bildgebung die fetale Herzaktivität nicht beeinflusst. Jedoch wird einschränkend gesagt, dass auf die unmittelbare Wirkung der MR-Exposition auf das fetale CTG keine Aussage getroffen werden kann.

Das zu diesem Zeitpunkt nicht lösbare Problem der fehlenden MR-Kompatibilität des CTG-Geräts – verursacht durch eine Bildverfälschung durch den Ultraschall-Kopf, durch die Beeinflussung der Bildgebung durch höhere Geräuschpegel und durch das starke magnetische Feld im Inneren des MR-Gerätes (Shakespeare et al. 1999) – stellte die Forscher bei der Etablierung des CTG-Monitorings während der MR-Bildgebung vor ein Hindernis, das es zu überwinden galt.

Die Arbeitsgruppe um Shakespeare veröffentlichte 1999 eine Methode zur Überwachung des fetalen Herzschlags während einer MR-Untersuchung mithilfe eines Doppler-Ultraschallgeräts. Der Schallkopf wurde komplett umgebaut und sämtliche metallischen Bestandteile wurden ersetzt durch nichtmagnetische Gegenstücke und abschließend mit einem Kupfer-Silber-Spray bedeckt. Nach stärkerer Isolation des Umwandlers und des Verbindungskabels ließen die unter Aufnahme des fetalen Herzschlages erzeugten MR-Bilder die Annahme stellen, dass beide Techniken in Zukunft erfolgreich miteinander kombiniert werden können. Damit wäre die Aufzeichnung des fetalen Herzschlages ein hilfreicher und sinnvoller Zusatz bei fetaler und auch maternaler MRT.

Der gemeinsame Einsatz von CTG- und MRT-Gerät bei der fetalen Bildgebung ist also theoretisch denkbar. Es ergibt sich jedoch die Frage, welche Folgen sich daraus für die Gesundheit des Feten ergeben. Mit dieser Thematik beschäftigte sich eine Arbeit, die sich das Ziel gesetzt hatte, die Forschungsergebnisse von Poutamo et al. aus dem Jahre 1998 und von Vadeyar et al. aus dem Jahre 2000 zu vervollständigen (Michel et al. 2003).

Die Arbeitsgruppe um Vadeyar hat die Veränderungen der Herzschlagrate des Feten vor und während der MR-Untersuchung für mindestens 15 Minuten beobachtet und als Vorläufer Ergebnisse von Doppler-Ultraschall-Untersuchungen während einer MR-Untersuchung veröffentlicht (Vadeyar et al. 2000). Es wurde festgestellt, dass die Wirkung der MRT keine signifikante Wirkung in Bezug auf jegliche Parameter der fetalen Herzschlagrate zeigte. Die Ergebnisse sind jedoch auf Grundlage von Untersuchungen in einem Niederfeldmagnetresonanztomographen mit 0,5 T entstanden.

Beide genannten Untersuchungen ließen noch keine Übertragung auf die fetale MRT am Menschen zu. Benötigt wurden Ergebnisse, die während der Untersuchungen in einem Hochfeldmagnetresonanztomographen mit 1,5 T durchgeführt wurden.

Michel et al. beschäftigten sich mit der Erhebung genau dieser Daten. Neben der fetalen Herzschlagrate wurden auch die maternale Herzschlagrate, maternaler Blutdruck und maternale Körpertemperatur während der Bildgebung dokumentiert. Die Ergebnisse bestätigten zum einen erneut, dass es möglich ist, CTG und MRT gleichzeitig durchzuführen. Zum anderen kam die Studie zu dem Schluss, dass die Bildgebung mittels MRT während der Untersuchung nicht schädlich oder nachteilig für den Feten ist. Es wurde keine signifikante Herzschlagraten- oder Bewegungsänderung des Feten bewiesen. Die Forschungsgruppe zeigte keine Bedenken, das CTG-Gerät als wichtiges Beobachtungsmittel der Vitalität des Feten bei MRT-Untersuchungen der Mutter oder auch des Feten zu integrieren.

Diese Ergebnisse nahmen viele Studien als Anstoß, die fetale Herzbildgebung mittels MRT weiterzuentwickeln und zu verbessern.

Aufgrund einiger Limitationen, die durch die fetale Echokardiographie beispielsweise in Bezug auf die Bestimmung des Ventrikelvolumens oder auch auf die Größe des Sichtfeldes gegeben ist, wurde versucht, kardiale MR-gestützte Bildgebung am Feten durchzuführen (Fogel et al. 2005). Dabei wurde zurückgegriffen auf Echtzeit-MRT-Aufnahmen in SSFP-Technik, die im Zuge des Fortschrittes der MRT nun zur Verfügung stand (Pereles et al. 2001, Lee et al. 2002).

Beide Studiengruppen haben die Einsetzbarkeit und den Vorteil von der optimierten SSFP-Technik sowohl an Erwachsenen mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, als auch an herzgesunden Erwachsenen untersucht. Beide Studien zeigten auf, dass die trueFISP-

Sequenzen im Vergleich zur fast low-angle shot (FLASH)-Sequenz eine vielversprechende Methode in der kardialen MRT und Funktionsanalyse am Erwachsenen sein wird. Die Forschungsgruppe um Pereles führte einschränkend jedoch auf, dass besonders im Bereich der Klappenostien eine detaillierte Untersuchung nicht möglich war.

Fogel et al. führten also Echtzeitbildgebung des fetalen Herzens mittels der genannten realtime true-FISP-Sequenz im Vergleich zur herkömmlichen Ultraschallmethode durch. Ziel war es, insbesondere das Ventrikelvolumen und andere kardiale Indices in utero an zwei herzkranken Feten zu ermitteln, also eine funktionelle Beurteilung des Herzens durchzuführen. Ein Fetus hatte eine diagnostizierte kongenitale Zwerchfellhernie mit fraglichem hypoplastischen Linksherzsyndrom, der andere Fetus war an einer Konstriktion des Ductus arteriosus und daraus resultierender Dilatation des rechten Ventrikels erkrankt. Die hier durchgeführte funktionale fetale kardiale MRT kann aus Sicht der beteiligten Forscher in Zukunft als zusätzliches Instrument in der klinischen und Forschungsarbeit genutzt werden. Da in dieser Studie keine fetale kardiale Triggerung eingesetzt wurde, musste der Fetus mit der Zwerchfellhernie sediert werden, um zur Interpretation und Berechnung kardialer Funktionen brauchbare Bilder des Herzens erzeugen zu können.

Auch Manganaro et al. beschäftigten sich 2008 mit dem Thema, ob die MRT potentiell in der fetalen Herzbildgebung etabliert werden könnte (Manganaro et al. 2008). Untersucht wurden an 31 Feten mehrere anatomische Strukturen mithilfe von zunächst HASTE-Sequenzen zur Orientierung und dann true-FISP-Sequenzen. Zu den Zielen gehörte die Darstellung des viszeroatrialen Situs sowie der allgemeinen anatomischen Strukturen des Herzens. Während die Ermittlung der Herzgröße, die Lagebestimmung des Herzens, die strukturelle Einteilung des Herzens in Ventrikel und Vorhöfe sowie die Darstellung von Mitral- und Trikuspidalklappe keine Probleme darstellten, zeigten sich in der Illustration der Pulmonalvenen und des Moderatorbandes Grenzen in der angewandten Technik. Auch in der Darstellung des Vorhofseptums und damit auch des Foramen ovale zeigten sich Probleme. Weder die Pulmonal- noch die Aortenklappe konnten visualisiert werden. Einen weiteren Schwachpunkt in der durchgeführten Technik zeigten die Autoren darin auf, dass keine Differenzierung möglich war zwischen membranösem und muskulärem Anteil des Ventrikelseptums. Die durchgeführte vorläufige Untersuchung zeigte in den Augen der Forschungsgruppe großes Potential, sich in der fetalen Herzbildgebung als weiteres

diagnostisches Kriterium bei der Erkennung von angeborenen Herzfehlern zu etablieren, bedarf jedoch noch an Verbesserung und Weiterentwicklung.

Ein Jahr später beschäftigte sich eine weitere Forschungsgruppe um Manganaro (Manganaro et al. 2009b) expliziter mit der Rolle der fetalen MRT bei der Beurteilung von angeborenen Herzfehlern. Untersucht wurden insgesamt 32 Feten schwangerer Frauen mit schon gestellter Herzfehler-Diagnose durch Echokardiographie. Die MR-Ergebnisse wurden jeweils verglichen mit diesem pränatalen Echokardiographie-Befund und dem postnatalen Ergebnis. Postnatal wurden 31 der 32 im Vorfeld diagnostizierten angeborenen Herzfehler verifiziert. Die MR-Bilder wurden interpretiert und alle 31 Herzfehler beschrieben. 17 Diagnosen davon wurden auf Grundlage von vorher definierten direkten Zeichen gestellt, fünf Diagnosen durch indirekte Zeichen und neun Herzfehler wurden erkannt durch direkte und indirekte Zeichen. Während die Diagnose von Ventrikelseptumdefekten klar gestellt werden konnte, sogar mit näherer Lokalisationsangabe, bereitete das Erkennen von größeren Vorhofseptumdefekten Schwierigkeiten. Die Forscher vermuteten, dass dieses auch an dem Vorhandensein des Foramen ovale, also einem natürlichen „Defekt“ des Vorhofseptums liegen könnte. Da jedoch bei der Untersuchung auf Ventrikelseptumdefekte auch zwei dieser angeborenen Herzfehler fälschlicherweise diagnostiziert wurden, führten die Forscher u.a. diese beiden Aspekte als Schwachpunkt der durchgeführten Studie auf und wünschten sich aufgrund dessen Verbesserungen in der zukünftigen Bildqualität. Als weitere Schwierigkeit zeigte sich, dass abgesehen von den Cine-MR-Sequenzen zur Überprüfung der Kontraktilität des Herzens keine weiteren Echtzeit-Aufnahmen erstellt werden konnten, da die fetale Herzschlagrate zu hoch war und den Forschern keine Möglichkeit der kardialen Triggerung zur Verfügung stand.

Auch hier wird das große Potential der fetalen Herzbildgebung wieder einmal sehr deutlich. Jedoch werden auch die großen Defizite offensichtlich, die noch immer die Forschungsarbeiten erschweren und damit den Einsatz der MR-Bildgebung bei schwierigen und fraglichen Diagnosen von angeborenen Herzfehlern weiter verzögerten. Verbesserungen insbesondere in Hinblick auf Triggerung, schnelle Sequenzen und verbessertem Signal-Stör-Verhältnis wurden aus Reihen der Forschung gefordert (Manganaro et al. 2009b).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine neue Möglichkeit der fetalen kardialen Triggerung angewendet. Es gelang, wie man an den oben beschriebenen Ergebnissen nachvollziehen kann, das CTG während der fetalen Herzbildgebung mittels MRT nicht nur zum Monitoring,

sondern auch als sicheres Triggersignal einzusetzen. Ein handelsübliches CTG-Gerät wurde so umgebaut, dass der Herzschlag des Feten während der gesamten MRT-Untersuchung aufgenommen werden konnte. Dabei waren das größte Problem die Überwindung bzw. das Herausfiltern des Gradientenechos sowie der hohen Frequenzen. Durch Austauschen metallischer Strukturen sowie dem Hinzufügen von einigen Isolationen an Verbindungskabel und Ultraschallkopf war es möglich, sehr aussagekräftige Bilder des fetalen Herzens zu erzeugen. Die Darstellung von sämtlichen Herzklappen (die Aortenklappe mit Artefakten), den Ventrikel- und Vorhofwänden, dem Ventrikel- und Vorhofseptum mit Foramen ovale, und auch von den Papillarmuskeln in der Ebene der kurzen Achse war ohne Probleme möglich. Als besonders fortschrittlich ist hier die Darstellung der Aortenklappe und des Foramen ovale zu nennen. Denn bisher war die Aortenklappe mit der Aorta als Ausführungstrakt nur sehr schwer abzubilden bzw. bereitete bei der fetalen kardialen MRT ohne Trigger die größten Probleme (Manganaro et al. 2008).

Das Foramen ovale konnte in der Vergangenheit nur mithilfe eines invasiven Triggerverfahrens sicher dargestellt werden (Yamamura et al. 2009).

Im Jahre 2009 veröffentlichten Yamamura et al. eine Studie, in der mit Triggerung durch den fetalen Herzschlag ein fetales kardiales MRT erzeugt werden konnte. In einem aufwändigen operativen Verfahren mit Laparotomie des Mutterschafes sowie Hysterektomie wurden insgesamt sechs Feten mit einem Karotiskatheter versehen. Vier bis sieben Tage nach diesem chirurgischen Eingriff konnte die MRT-Untersuchung mit fetaler kardialer Triggerung durchgeführt werden. Der fetale Herzschlag wurde in utero durch den vorher gelegten Katheter als Pulswelle angezeigt. Ein Umwandler sorgte dafür, dass dieses Signal in ein analoges umgewandelt werden konnte. In einem letzten Schritt war es möglich, dieses Signal mit der EKG-Einheit des MRT-Geräts zu verbinden. In Cine-Sequenzen mit SSFP konnte das fetale Herz sowohl in der kurzen Achse, als auch im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick dargestellt werden. Die Triggerung verursachte keine Probleme, was insbesondere aufgrund der relativ hohen Herzschlagrate des Feten (130 bis 160 Schläge pro Minute) nicht unbedingt vorhersehbar war. Die gewonnenen Daten sollten Auskunft geben über die Aorten-, Mitrals- und Trikuspidalklappe, das Foramen ovale, die Papillarmuskeln sowie über die Koronararterien. Gemessen wurden auch die Dicke des linken Ventrikelmyokards und des Septums während Diastole und Systole. Mithilfe eines Berechnungsprogramms wurden enddiastolisches und –systolisches Volumen ermittelt, genauso wie die Ejektionsfraktion. Um

die Ergebnisse dieser Untersuchung ansatzweise zu verifizieren, wurden die Herzen von zwei der insgesamt sechs Schafsfeten entnommen und post mortem untersucht und mit den ermittelten MRT-Werten verglichen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der Entwicklung der MRT bei der fetalen kardialen Bildgebung eine große Verbesserung zeigt. Die neue Art und Weise der MR-Aufnahmen mithilfe der Triggerung ließen sämtliche oben genannten Strukturen ohne Bewegungsartefakte klar erkennen, auch die funktionelle Beurteilung des Herzens war so durchführbar. Sogar der Blutfluss im Herzen konnte dargestellt werden.

Die hier beschriebene Studie zeigt ein Beispiel der fetalen kardialen Triggerung am Schafmodell. Als Hauptlimitationen in dieser Studie wurden die Invasivität und die daraus resultierende fehlende Übertragbarkeit auf den Menschen aufgeführt. Jedoch wird deutlich, dass die kardiale Triggerung zu einer erhöhten und besser verwertbaren Bildqualität führt und es sich somit anbietet, an weiteren Alternativen und Weiterentwicklungen der kardialen Triggerung zu arbeiten.

Dieses Ziel haben wir in unserer Forschungsgruppe klar verfolgt und es ist gelungen, eine neue Möglichkeit der kardialen Triggerung weiterzuentwickeln und ihre Funktionstüchtigkeit am Schafmodell mit Untersuchung von vier Mutterschafen zu bestätigen. Mithilfe eines nichtinvasiven Verfahrens konnte ein Artefakt-freies CTG-Signal erzeugt werden, das eine interpretierbare Herzbildgebung in Hinblick auf alle Strukturen und Messungen zulässt und ermöglicht.

Doch die hier beschriebenen Entwicklungen sind nicht die einzigen fortschrittlichen Gedanken auf diesem Gebiet. Mit der besseren Nutzbarkeit der MR-Bildgebung trotz der hohen fetalen Herzschlagrate und der Bewegungen des Feten im Uterus setzten sich noch andere Forschungsgruppen mit der Thematik auseinander und entwickelten neue Strategien. Insgesamt vier verschiedene Ansätze wurden beschrieben, die trotz der fetalen Bewegungen MR-Bildgebung ermöglichen (Loomba et al. 2011).

Zum einen ist das sogenannte Self-gating zu nennen. In mehreren Studien hat diese Technik ihre Anwendung gefunden. Holmes et al. untersuchten 2009 die myokardiale Funktion und Größe von Hühner-Embryonen in ovo, Nieman et al. erstellten MR-Bilder von Mäuseembryonen in vivo ebenfalls im Jahre 2009. Schließlich ist in diesem Zusammenhang

eine aktuellere Arbeit zu nennen, bei der die Self-gating-Methode an Schafsfeten in vivo angewandt wurde (Yamamura et al. 2011).

Bei der genannten Technik ist keine Triggerung von außen durch den Herzschlag vonnöten. Beim Self-gating wird auf die Tatsache zurückgegriffen, dass sich die durchschnittliche Signalintensität in Abhängigkeit vom Herzzyklus synchron ändert. Für das retrospektive Gating wurde eine spezielle Software genutzt, die als erstes Bilderserien als Rohdaten erstellte, die komplett asynchron zu jeglichem Triggersignal waren. Als nächsten Schritt galt es, das Self-gating-Signal aus den nun vorliegenden Bildern und Sequenzen herauszufiltern und zu rekonstruieren. Dieses Signal wurde dann verwendet, um die nachträglichen Triggerzeitpunkte zu bestimmen. Dabei wurde ein spezieller Algorithmus genutzt. Mithilfe der beschriebenen Technik sind Bilderserien rückwirkend rekonstruiert worden, die den kompletten Herzzyklus darstellen konnten. Die so entstandenen Bilder des fetalen Herzens wurden anschließend verglichen mit MR-Bildern, die an denselben Feten mithilfe kardialer Triggerung erzeugt wurden. Die Feten wurden dafür in utero operativ mit einem Karotiskatheter versehen, der die Pulswellen misst und anschließend auf die EKG-Einheit des MR-Geräts überträgt. Während im Vergleich zu der kardialen Triggerung die gleichen Strukturen dargestellt werden konnten, konnten die mithilfe des Self-gatings erzeugten Bilder in Hinblick auf Schärfe und Aussagefähigkeit nicht überzeugen. Die Forscher nennen als mögliche Gründe zum einen die technische Einschränkung durch die zu geringe Auflösung der angewandten trueFISP-Sequenzen, zum anderen die anatomischen Gegebenheiten durch Fruchtwasser und zusätzliche fetale Bewegungen, die eine Darstellung von scharfen Bildern weiter erschweren.

Neben einer Bildgebung ohne jegliche Triggerung und damit einer Akquisition von Bildern, die in keiner Abhängigkeit vom kardialen Zyklus erstellt werden, ist eine weitere Alternative, die Loomba in seiner Arbeit nennt, das Verwenden von Echtzeit-Bildgebung mit schnellen Sequenzen. Manganaro et al. hatten 2009 die Absicht, in ihrer Arbeit zu beweisen, dass es möglich ist, mithilfe der SSFP-Sequenzen anatomische Strukturen und auch pathologische Abweichungen des fetalen kardiovaskulären Systems darzustellen (Manganaro et al. 2009b). Auch wenn grundsätzlich das fetale Herz dargestellt und die pathologischen Abweichungen beschrieben werden konnten, ist die hier vorgestellte Methode immer noch limitiert durch die technischen Einschränkungen bei der fetalen Herzbildgebung mittels MRT. Das beschriebene Hauptproblem bestand in dem noch nicht weit genug entwickelten Verhältnis von gutem

räumlichen Auflösungsvermögen und Kontrastauflösung. Eine klinische Etablierung bleibt hiermit also zunächst ausgeschlossen.

Schließlich ist noch die metrisch optimierte Gatingmethode zu nennen (Jansz et al. 2010). Mithilfe einer aufwändig entwickelten Methode werden zunächst Bilder ohne Gatingtechnik erstellt. Diese werden dann rückwirkend auf Artefakte geprüft, um anschließend ein klares fehlerfreies Bild zu rekonstruieren. Bestätigt wurde diese Methode durch Untersuchungen an den Karotiden von Freiwilligen, da diese eine ähnliche Größe zu den großen fetalen Gefäßen aufweisen. Auch in vivo wurde ein positives Ergebnis an einem Feten erzielt. Jedoch werden von den Autoren auch einige Limitationen in Hinblick auf die schnelle Herzschlagrate des Herzens erwähnt. Zudem wird aufgeführt, dass die Forscher nicht beweisen können, dass die optimierten Bilder aussagekräftig und realistisch sind.

Die Entwicklungen in Hinblick auf die fetale Herzbildgebung mittels MRT sind also in verschiedene Richtungen gelaufen. Die hier neu vorgestellte Methode der kardialen Triggerung durch ein CTG-Signal scheint besonders im Vergleich zu anderen durchgeführten Studien ein hohes Potential einer klinischen Etablierung zu zeigen.

Denn die Ergebnisse der durchgeführten Studie sind sehr erfreulich. Anders als in anderen beschriebenen Forschungsarbeiten ist die hohe fetale Herzschlagrate kein Problem bei der Herzbildgebung. Das umgebaute CTG-Gerät konnte die Herztöne aufzeichnen und im weiteren Verlauf als optisches Signal an die EKG-Einheit des MR-Gerätes senden, sodass es als Trigger verwendet werden konnte. Dabei zeigte die hohe fetale Herzschlagrate von 130 bis 180 Schlägen pro Minute keine Probleme. Es konnten klare Bilder erzeugt werden ohne Hinweis darauf, dass der Puls des Feten ein Hindernis war.

Einschränkend ist jedoch hinzuzufügen, dass diese Studie am Schafsmodell durchgeführt wurde und somit die klinische Anwendbarkeit auf den Menschen nicht exakt vorhersehbar ist. Durch die notwendige Narkose des Mutterschafes ist anzunehmen, dass auch der Fetus in seiner Motorik eingeschränkt war.

Somit könnte die permanente Übertragung des CTG-Signals bei nicht-narkotisierter Mutter und Kind Probleme bereiten. Allerdings wird eine Routine-CTG-Untersuchung auch ohne schwerwiegende Störungen durchgeführt, obwohl sowohl Mutter als auch das Kind wach sind.

Man kann sogar annehmen, dass aufgrund der besseren Kommunikation und Kooperation mit der Mutter es einfacher sein wird, das richtige CTG-Signal aufzufinden. Bei der Durchführung unserer Studie am Schaf bereitete dieses Suchen nach dem fetalen Herzschlag die größten Probleme. Eine weitere Limitation war die oft sehr zeitintensive Fixierung des Ultraschallkopfes am Bauch des Muttertieres, die in einigen Fällen zu Unterbrechungen der Untersuchung führte. Auch dieser negative Aspekt könnte während der klinischen Anwendung durch die Kooperation mit der Mutter und auch durch bessere Möglichkeiten in der Anwendung von beispielsweise CTG-Schläuchen am Menschen anstatt am Versuchstier ausgeglichen werden.

Die hier durchgeführte Studie zeigt jedoch sehr große Fortschritte in der MRT in Bezug auf die fetale kardiale Bildgebung. Mit der hier vorgestellten Methode sind Bilder entstanden, die es bei vorherigem Wissensstand noch nicht gab und die somit eine große Entwicklung darstellen. Somit kann auf die MRT eine große Rolle bei der Untersuchung des fetalen Herzens zukommen.

## 5. Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, ob es möglich ist, ein CTG-Gerät so umzubauen, dass es MR-kompatibel ist und damit als möglicher Trigger für die fetale MR-gestützte kardiale Bildgebung dienen kann.

Es erfolgten fetale kardiale MRT-Untersuchungen an 4 Schafsfeten mit einem 1,5 T MRT-Gerät. Für die Triggerung der fetalen Herzfrequenz wurde ein umgebautes MR-kompatibles CTG-Gerät verwendet. Es wurden alle ferromagnetischen Bestandteile ausgetauscht, um das CTG-Gerät MR-kompatibel zu machen. Als nächster Schritt wurde dieses Gerät mit der EKG-Einheit des MR-Geräts gekoppelt, welche üblicherweise für die kardiale MR-Bildgebung als Trigger genutzt wird. An insgesamt vier narkotisierten trächtigen Schafen wurde dieses MR-kompatible Gerät in der Anwendung erprobt. Mithilfe einer Triggerung durch den fetalen Herzschlag wurden SSFP-Sequenzen in der langen und kurzen Herzachse durchgeführt und somit Bilder im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick erstellt. Zwei Radiologen beurteilten anschließend die Abgrenzbarkeit verschiedener kardialer Strukturen anhand einer Drei-Punkte-Skala und führten Volumenberechnungen des linken Ventrikels durch.

Bei einer fetalen Herzfrequenz von 130 bis 160 Schlägen pro Minute konnten sämtliche Herzklappen sowie das Foramen ovale klar eingesehen werden. Mithilfe der Cine-Sequenzen konnte auch die Myokardkontraktion visualisiert werden. Die Volumenberechnungen des linken Ventrikels führten zu endsystolischen Werten von 1,7 ml ( $SD \pm 0,12$ ) und enddiastolischen Werten von 4,6 ml ( $SD \pm 0,4$ ). Es ergab sich ein linksventrikuläres Schlagvolumen von 2,87 ml ( $SD \pm 0,31$ ) und eine Ejektionsfraktion von 60,53% ( $SD \pm 4,17$ ).

Das neu entwickelte MR-kompatible CTG-Gerät konnte problemlos angewendet werden und mithilfe des CTG-Signals als fetaler kardialer Trigger genutzt werden. Dadurch war es erstmals möglich Bilder des fetalen Herzens zu erhalten, die in Genauigkeit und Klarheit überzeugten. Diese MR-Bilder können in Zukunft als Ergänzung zur Diagnostik angeborener Herzfehler oder zur Abklärung vermuteter Pathologien in der derzeit standardmäßig durchgeführten fetalen Echokardiographie dienen. Die MR-gestützte Bildgebung fetaler Herzen könnte sich mithilfe dieser neuen Triggermethode weiterentwickeln.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CTG	Cardiotokographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EKG	Elektrokardiographie
FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
FLASH	Fast Low-Angle Shot
FoV	Field of View, Sichtfeld
GRE	Gradientenecho
HASTE	half-Fourier acquisitions single-shot turbo spin-echo
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
s.	siehe
SMD	Surface-Mounted-Device
SSFP	Steady State Free Precession
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TFE	Turbo-Field-Echo
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organisation

## 7. Literaturverzeichnis

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Zeitschrift „Journal of magnetic resonance imaging: JMRI“ 2012 veröffentlicht: „Cardiac MRI of the fetal heart using a novel triggering method: initial results in an animal model.“ (J Magn Reson Imaging 2012;35:1071-1076).

### Zeitschriften

Aslan H, Corbacioglu A, Yildirim G, Ceylan Y (2012) Prenatal diagnosis of aortopulmonary window. J Clin Ultrasound 40(9):598-9.

Cannie M, Jani J, Dymarkowski S, Deprest J (2006) Fetal magnetic resonance imaging: luxury or necessity? Ultrasound Obstet Gynecol 27(5):471-6.

Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the “basic” and “extended basic” cardiac scan. (2006) Ultrasound Obstet Gynecol 27(1):107-13.

Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H (2004) Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. J Perinatol 24(11):674-8.

Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW (1985) Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol 121(1):31-6.

Fogel MA, Wilson RD, Flake A, Johnson M, Cohen D, McNeal G, Tian ZY, Rychik 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(5):475-80.

Forbus GA, Atz AM, Shirali GS (2004). Implications and limitations of an abnormal fetal echocardiogram. Am J Cardiol 94(5):688-9.

Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K., Gould S., Archer N (2002) Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. Heart 87(1):67-9.

Gorincour G, Bourlière-Najean B, Bonello B, Fraisse A, Philip N, Potier A, Kreitmann P, Petit P (2007) Feasibility of fetal cardiac magnetic resonance imaging: preliminary experience. Ultrasound Obstet Gynecol 29(1):105-8.

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(7):745-52.

Jansz MS, Seed M, van Amerom JFP, Wong D, Grosse-Wortmann L., Yoo S-J, Macgowan C K (2010) Metric optimized gating for fetal cardiac MRI. Magn Reson Med 64(5):1304-14.

- Lanzer P, Botvinick EH, Schiller NB, Crooks LE, Arakawa M, Kaufman L, Davis PL, Herfkens R, Lipton MJ, Higgins CB (1984) Cardiac imaging using gated magnetic resonance. *Radiology* 150(1):121-7.
- Lee VS, Resnick D, Bundy JM, Simonetti OP, Lee P, Weinreb JC (2002) Cardiac function: MR evaluation in one breath hold with real-time true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 222(3):835-42.
- Loomba RS, Chandrasekar S, Shah PH, Sanan P (2011) The developing role of fetal magnetic resonance imaging in the diagnosis of congenital cardiac anomalies: A systematic review. *Ann Pediatr Cardiol* 4(2):172-6.
- Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A, Tesei J, Francioso A, Angeletti M, Coratella F, Irimia D, Fierro F, Ventriglia F, Ballesio L (2008) Potential role of fetal cardiac evaluation with magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Prenat Diagn* 28(2):148-56.
- Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A, Francioso A, La Barbera L, Totaro P, Fierro F, Tomei A, Coratella F, Giancotti A, Ballesio L, Ventriglia F (2009a) Assessment of congenital heart disease (CHD): is there a role for fetal magnetic resonance imaging (MRI)? *Eur J Radiol* 72(1):172-80.
- Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, Francioso A, Fierro F, Tomei A, Coratella F, Ballesio L, Ventriglia F (2009b) Fetal MRI of the cardiovascular system: role of steady-state free precession sequences for the evaluation of normal and pathological appearances. *Radiol Med* 114(6):852-70.
- McCarthy SM, Filly RA, Stark DD, Callen PW, Golbus MS, Hricak H (1985) Magnetic Resonance Imaging of Fetal Anomalies in utero: Early Experience. *Am J Roentgenol* 145(4):677-83.
- Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, Lindberg H, Sørland SJ (2000) Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *Acta Paediatr* 89(11):1344-51.
- Michel SC, Rake A, Keller TM, Huch R, König V, Seifert B, Marincek M, Kubik-Huch RA (2003) Original report. Fetal cardiographic monitoring during 1.5-T MR imaging. *Am J Roentgenol* 180(4):1159-64.
- Nawapun K, Sandaite I, DeKoninck P, Claus F, Richter J, De Catte L, Deprest J (2014) A comparison of matching fetuses by body volume or gestational age for calculation of the observed to expected total fetal lung volume (o/e TFLV) in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Ultrasound Obstet Gynecol* doi: 10.1002/uog.13356.
- Nemec SF, Brugger PC, Nemec U, Bettelheim D, Kasprian G, Amann G, Rimoin DL, Graham Jr JM, Prayer D (2011) Situs anomalies on prenatal MRI. *Eur J Radiol* 81(4):e495-501.
- 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(5):1148-57.

- Pereles FS, Kapoor V, Carr JC, Simonetti OP, Krupinski EA, Baskaran V, Finn JP (2001) Usefulness of segmented trueFISP cardiac pulse sequence in evaluation of congenital and acquired adult cardiac abnormalities. *Am J Roentgenol* 177(5):1155-60.
- Poutamo J, Partanen K, Vanninen R, Vainio P, Kirkinen P (1998) MRI does not change fetal cardiocotographic parameters. *Prenat Diagn* 18(11):1149-54.
- Rajiah P, Mak C, Dubinsky TJ, Dighe M (2011) Ultrasound of fetal cardiac anomalies. *Am J Roentgenol* 197(4):W747-60.
- Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P (2000) Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 54(9):660-6.
- Saleem SN (2008) Feasibility of MRI of the fetal heart with balanced steady-state free precession sequence along fetal body and cardiac planes. *Am J Roentgenol* 191(4):1208-15.
- Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Martinez-Ten P, Ximenes R (2012) Fetal magnetic resonance imaging and three-dimensional ultrasound un clinical practice: general aspects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 26(5):575-91.
- Shakespeare SA, Moore RJ, Crowe JA, Gowland PA, Hayes-Gill BR (1999) A method for foetal heart rate monitoring during magnetic resonance imaging using Doppler ultrasound. *Physiol Meas* 20(4):363-8.
- Simpson J (2004) Echocardiographic evaluation of cardiac function in the fetus. *Prenat Diagn* 24(13):1081-91.
- Small M, Copel JA (2004) Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 25(3):210-22.
- Ueberle F, Dettmann E, Eden C, Jayakumar J, Jelinek M, Much C, Schönnagel B, Tavares de Sousa , Wedegärtner U, Yamamura J (2012) Cardiac MR: Imaging of the Foetal Heart Dynamics using Doppler Ultrasound Triggering. *Biomed Tech* 57(Suppl.1).
- Vadegar SH, Moore RJ, Strachan BK, Gowland PA, Shakespeare SA, James DK, Johnson IR, Baker PN (2000) Effect of fetal magnetic resonance imaging on fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 182(3):666-9.
- Votino C, Jani J, Damry N, Dessy H, Kang X, Cos T, Divano L, Foulon W, De Mey J, Cannie M (2012) Magnetic resonance imaging in the normal fetal heart and in congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39(3):322-9.
- Whitby EH, Paley MN, Sprigg A, Rutter S, Davies NP, Wilkinson ID, Griffiths PD (2004) Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG* 111(8):784-92.

Yamamura J, Frisch M, Ecker H, Graessner J, Hecher K, Adam G, Wedegärtner U (2011) Self-gating MR imaging of the fetal heart: comparison with real cardiac triggering. *Eur Radiol* 21(1):142-9.

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(19):2383-90.

## Monographien

Artman M, Mahony L, Teitel DF (2011) *Neonatal Cardiology*, 2. Auflage, McGraw-Hill Medical, 61-68.

Bauer M, Tontsch P, Schulz-Wendtland R (2000) *MR-Tomographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

Borth-Bruhns Dr. T, Eichler A (2004) *Pädiatrische Kardiologie*, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 71-72.

Nagel E, Van Rossum AC, Fleck E (2002) *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*, 1. Auflage, Steinkopff Verlag Darmstadt.

Reimer P, Parizel PM, Stichnoth F-A (1999) *Clinical MR Imaging / A Practical Approach*, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 325-353.

Schulte B, Boldt Dr. A, Beyer Prof. Dr. D (2005) *MRT des Herzens und der Gefäße*, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Strauss A (2004) *Ultraschallpraxis Geburtshilfe und Gynäkologie*, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 137-140.

Weishaupt D, Köchli VD, Marnceck B (2001) *Wie funktioniert MRI?*, 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

## **8. Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Gerhard Adam bedanken, dass ich die Möglichkeit erhalten habe, an seinem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Besonderer Dank gilt auch meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Ulrike Wedegärtner sowie meinem Betreuer PD Dr. med. Jin Yamamura. Beide waren sowohl auf fachlich-inhaltlicher als auch auf stilistischer Ebene sehr gute Ansprechpartner und haben mich stets durch ihre konstruktive Kritik im Prozess des Schreibens mindestens einen Schritt vorwärts gebracht. Desweiteren wäre es ohne sie nicht zu der wissenschaftlichen Weiterentwicklung der Thematik gekommen. Nur so bin ich zu dem Thema meiner Dissertationsschrift gelangt und durfte wertvolle Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten sammeln.

Auch dem Forschungsteam, ohne dessen ausdauernde, verlässliche und geduldige Arbeit die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse nicht zustande gekommen wären, ist herzlich zu danken. Zu dem Team gehörten PD Dr. med. Jin Yamamura und Dr. med. Michael Frisch von radiologischer Seite sowie Frau Dr. Manuela Tavares de Sousa von geburtshilflich-gynäkologischer Seite. Vervollständigt wurde das Team durch Thomas Andreas, Klaus Valett, Anne Groth und Hannes Ecker mit medizinisch-technischem und tierärztlichem Wissen sowie tatkräftiger Unterstützung.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen beiden Schwestern bedanken, die mich in den Jahren meines Studiums in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und auf deren Hilfe ich immer bauen kann. Vielen Dank.

## **9. Lebenslauf**

Entfällt aufgrund von datenschutzrechtlichen Gründen.

## **10. 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 Stelle 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.

Unterschrift: