

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Radiologisches Zentrum

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor Prof. Dr. med. Gerhard Adam

Vergleich von $\Delta R2^*$ im Gehirn von Schaffeten während Hypoxie zwischen 1,5 Tesla und 3,0 Tesla MRT

Dissertation

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

vorgelegt von:

Ferhat Tek

aus Alacam/Türkei

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.07.2016**

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

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. U. Wedegärtner

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. M. Jaehne

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Material und Methoden	6
2.1	Instrumentierphase	6
2.2	Versuchsaufbau im MRT	8
2.2.1	Versuchsvorbereitung	8
2.2.2	MRT-Untersuchung am 1,5 und 3,0 T-Gerät	10
2.2.3	Versuch während Hypoxie und Normoxie	12
2.3	Datenauswertung	13
2.3.1	Platzierung der ROI (Region of Interest) und Schätzung von $\Delta R2^*$	13
2.3.2	Contrast-to-noise ratio (CNR) Messungen	15
2.4	Statistik	16
3	Ergebnisse	17
3.1	FetSO ₂ und $\Delta R2^*$ am 1,5 T- und 3,0 T-MRT	20
3.2	CNR-Messungen	20
3.3	Lineare Regression von $\Delta R2^*$ und ΔFetSO_2	21
4	Diskussion	22
4.1	Ursachen der fetalen Wachstumsretardierung	22
4.2	Diagnostik der fetalen Wachstumsretardierung	23
4.3	Funktionelles fetales MRT zur Untersuchung der fetalen Sauerstoffsättigung bei 1,5 T und 3 T	24
4.4	Schwierigkeiten und Limitationen	27
5	Zusammenfassung	29
6	Abkürzungsverzeichnis	31
7	Abbildungsverzeichnis	32
8	Tabellenverzeichnis	32
9	Formelverzeichnis	32
10	Literaturverzeichnis	33
11	Danksagung	38
12	Eidesstattliche Erklärung	39

1 Einleitung

In der klinischen Routine werden vorwiegend MRT-Geräte mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla eingesetzt. In den letzten Jahren wurden aber auch zunehmend MRT-Geräte mit einer Feldstärke von 3 Tesla in den klinischen Gebrauch eingeführt. Dieses Gerät kommt bei der Untersuchung unterschiedlicher Organe wie z.B. Herz und Lunge zum Einsatz. Vor allem wird das 3,0 T-MRT zur Darstellung des zentralen Nervensystems benutzt (Fischbach et al. 2008, Kuhl et al. 2008a, Yi et al. 2008). Das 3,0 T-MRT besitzt eine Reihe von Vorteilen gegenüber dem 1,5 T-Gerät. Aufgrund der doppelten Feldstärke bietet das 3,0 T-MRT theoretisch die doppelte Signalstärke des 1,5 T-Gerätes. Reichenbach et al. zeigten in einer Studie, dass die venösen Strukturen im Gehirn mit dem 3,0 T-MRT mit einer höheren Auflösung gezeigt werden konnten (Reichenbach et al. 2000).

Die größere Sensitivität für die Detektion von Signaländerungen, die höhere „signal-to-noise-ratio“ (SNR) und der höhere T2*-Kontrast zeigten in einigen Studien beim funktionellen MRT (fMRT) Vorteile des 3,0 T-Gerätes gegenüber dem 1,5 T-Gerät (Kruger et al. 2001, Rossi et al. 2007, Scarabino et al. 2007). Bei der fetalen Magnetresonanztomographie ist das BOLD (blood oxygen level dependent) ein Werkzeug zur nichtinvasiven Messung von Veränderungen des Desoxyhämoglobins, welches sich auf die Signalintensität in T2*-gewichteten Bildern auswirkt. Beim Desoxyhämoglobin handelt es sich um die sauerstoffarme Form des Hämoglobins.

In einigen Studien wurde beobachtet, dass BOLD-Signaländerungen am 1,5 T-MRT sehr gering waren (Fisel et al. 1991, Ogawa et al. 1993). Also profitiert das funktionelle MRT von einer höheren Feldstärke mit einer besseren SNR und „contrast-to-noise-ratio“ (CNR). Bis vor kurzem wurde das funktionelle BOLD-MRT hauptsächlich zu Forschungszwecken im Bereich der Neurobiologie benutzt (Fisel et al. 1991, Ugurbil et al. 1999, Bammer et al. 2005, Giesel et al. 2005). Lin W. et al. zeigten in einer Studie, dass die Änderung der Relaxationsrate ($R2^*=1/T2^*$) linear zur Änderung der zerebralen Blutsauerstoffsättigung ist (Lin et al. 1998).

$\Delta R2^*$ -Messungen haben gezeigt, dass man sich diese Tatsache bei der Messung der Sauerstoffsättigung im Blut oder Gewebe zu Nutze machen kann (Sadowski et al. 2005, Simon-Zoula et al. 2008).

Die durch das funktionelle BOLD-MRT erworbene Relaxationsrate $R2^*$ hängt ab von dem Gehalt des im Gewebe enthaltenen paramagnetischen Desoxyhämoglobins, welcher wiederum vom Sauerstoffpartialdruck im Blut abhängt (Prasad et al. 1994).

Je höher die Konzentration des Desoxyhämoglobins, desto größer die Rate des Signalverlustes, und daraus resultiert eine höhere $\Delta R2^*$. In den letzten Jahren wurde das funktionelle BOLD-MRT genutzt, um die fetale Sauerstoffsättigung während einer Hypoxie beim Schafmodell nichtinvasiv zu messen. In einer Studie von Sörensen et al. wurden mehrere Organe von Schaffeten mittels BOLD-MRT während Hypoxie, Normoxie und Hyperoxie untersucht. Dabei wurden die fetale Leber, Milz und Niere untersucht. Sörensen et al. zeigten, dass das BOLD-MRT-Signal in Korrelation zur Sauerstoffkonzentration im Gewebe anstieg (Sörensen et al. 2009). In einer weiteren Studie untersuchten Sörensen et al. 8 Mutterschafe mit Einlingsschwangerschaften am 125. Schwangerschaftstag. Dabei wurden die rechte und linke Seite der fetalen Leber während einer Hypoxie und einer Hyperoxie mittels BOLD-MRT untersucht. Sörensen et al. zeigten, dass der Rechts-Links-Unterschied direkt proportional zum Grad der Hypoxie waren (Sörensen et al. 2011). Diese Studien könnten eine enorme klinische Relevanz haben, wie z.B. beim Detektieren und Überwachen von Feten bei einer mit einem gewissen Risiko behafteten Schwangerschaft, wie es beispielsweise bei der intrauterinen Wachstumsstörung der Fall ist (Wedegärtner et al. 2002, Wedegärtner et al. 2006). Sörensen et al. untersuchten 8 schwangere Frauen zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche. Verschiedene Organe (Leber, Milz, Niere, Plazenta und Gehirn) der Feten wurde mittels BOLD-MRT während einer über eine Sauerstoffmaske induzierten Hyperoxie untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Signalerhöhung im BOLD-MRT in verschiedenen Organen der Feten. Im fetalen Gehirn war das Signal allerdings konstant (Sörensen et al. 2013). In einer weiteren Studie mit Schwangeren Frauen untersuchten Sörensen et al. Änderungen des BOLD-Signals in der menschlichen Plazenta während einer maternalen Hyperoxie und Normoxie.

Die Plazenta erschien während der Normoxie sehr heterogen mit dunkleren Arealen auf der fetalen Seite und helleren Arealen auf der maternalen Seite. Während der Hyperoxie zeigte sich die Plazenta insgesamt heller und homogener. Die Signalintensität des BOLD-MRT nahm während der Hyperoxie zu (Sörensen et al. 2013).

Wir führten die Untersuchungen sowohl mit dem 1,5 T- als auch mit dem 3,0 T-MRT durch. Jedoch wurde die Sicherheit vom 3.0 Tesla MRT bei schwangeren Patienten noch nicht ausreichend bewiesen (Levine 2006). In der Literatur gibt es darüber unterschiedliche Daten. Carnes und Magin untersuchten die Effekte vom MRT mit einer hohen Feldstärke (4,7 T) bei Mäusen. Dabei wurden schwangere Mäuse für 8 Stunden am 9. und 12. Tag der Gestation dem MRT ausgesetzt. Untersucht wurden das fetale Wachstum und die testikuläre Entwicklung. Die geborenen Mäuse zeigten später eine Reduktion des Körpergewichtes, eine Verkürzung des Rumpfteils und eine erhöhte postpartale Sterberate (Carnes et al. 1996). In einer weiteren Studie von Magin et al. konnten keine biologischen Effekte bei den Mäusen gezeigt werden, die eine längere Expositionsdauer im 4 T-MRT hatten (Magin et al. 2000).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob es möglich ist, fetales BOLD-MRT am 1,5 T-Scanner durchzuführen, trotz der Tatsache, dass die paramagnetischen Effekte im Vergleich zum 3,0 T-Gerät niedriger sind. Dabei sollte die Durchführbarkeit vom fetalen BOLD-MRT am 1,5 T-MRT untersucht werden und die $\Delta R2^*$ im Gehirn bei Schaffeten während einer Hypoxie mit dem 1,5 T- und dem 3,0 T-MRT verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Instrumentierphase

Es wurden 8 Mutterschafe mit Einlingsschwangerschaften zwischen dem 115. und 128. Schwangerschaftstag (SST) im MRT untersucht. Durchschnittlich dauert die Schwangerschaft bei Schafen 145 Tage. Bei allen Feten wurde ein Karotiskatheter angelegt. Die Anlage des Karotiskatheters wurde unter Vollnarkose folgendermassen durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Sedierung der Mutterschafe mit 0,25 mg Xylazine (Rompun; Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland). Dann folgte die Anlage eines ZVK (zentraler Venenkatheter).

Über diesen zentralen Venenkatheter, der sich in der Vena jugularis externa des Mutterschafes befand, erfolgte die intravenöse Gabe von 1 g Barbiturat (Trapanal, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland).

Daraufhin wurden die Mutterschafe transoral intubiert. Die Inhalationsnarkose der Mutterschafe wurde mit 1 % Isofluran (Forene; Abbot, Wiesbaden, Deutschland) durchgeführt. Die Beatmung der Mutterschafe wurde mit einer Atemgasmischung von 2L/min O₂ und 1L/min N₂O durchgeführt (Wedegaertner 2005).

Nachdem das Mutterschaf in Narkose gelegt wurde, konnte die geplante Operation zur Anlage eines fetalen Karotiskatheters beginnen. Zur Vorbereitung der Operation wurde das Mutterschaf am Bauch rasiert. Daraufhin erfolgte das sterile Abwaschen des Operationsgebietes. Das Mutterschaf wurde dann mit sterilen Abdecktüchern soweit abgedeckt, dass nur noch das Operationsgebiet frei blieb.

Zunächst wurde eine Laparotomie durchgeführt. Der Hautschnitt erfolgte mit einem Skalpell. Kleiner Venen wurden elektrokaustisch verödet. Grössere Venen wurden mit zwei Klemmchen abgeklemmt, scharf durchtrennt und unterbunden, so dass Blutungen vermieden werden konnten.

Der Laparotomie folgte die Hysterotomie. Hierbei wurde der Uterus scharf mit einem Skalpell eröffnet. Der fetale Kopf und der fetale Hals wurden nun aus dem Uterus luxiert. Der Körper des Feten blieb im Uterus.

Der nächste Schritt war die Darstellung der fetalen Arteria carotis communis. Es wurde zunächst ein Hautschnitt mit einem Skalpell am fetalen Hals, parallel zur Gefäß-Nerven-Scheide, rechtsseitig durchgeführt. Die weitere Präparation erfolgte dann mit einer Präparierschere und einer Pinzette. Auch hierbei wurden kleinere Gefäße elektrokaustisch verödet.

Die Präparation in die Tiefe des Halses erfolgte dann weiter durch die cervicalen Muskeln. Der nächste Schritt war die Identifikation der Vena jugularis interna und die Identifikation der Arteria carotis communis. Nachdem die Arteria carotis communis sicher identifiziert werden konnte, wurde sie mit Gefäßklemmen kurzfristig abgeklemmt. Dann wurde die Arteria carotis communis mit einer sehr feinen gebogenen Schere tangential eröffnet und ein Katheter mit einem Durchmesser von 3mm in die A. carotis communis gelegt.

Die Operationen wurden alle an der rechten fetalen Arteria carotis communis durchgeführt. Der Katheter wurde cervical fixiert und es erfolgte ein Schichtweiser Wundverschluss am Hals des Feten. Der fetale arterielle Karotiskatheter wurde aus dem Bauch des Mutterschafes herausgeführt und in einer Tasche am Bauch untergebracht. Nach Zurückverlagerung des fetalen Kopfes in den Uterus erfolgte hier eine fortlaufende Naht zum Verschluss des Uterus. Es folgte ein Schichtweiser Verschluss des Abdomens des Mutterschafes.

Über den liegenden arteriellen Katheter konnte während der Versuche Blut für die Blutgasanalyse entnommen werden. Zusätzlich konnte die Messung der fetalen Herzfrequenz über den Karotiskatheter durchgeführt werden.

2.2 Versuchsaufbau im MRT

2.2.1 Versuchsvorbereitung

Die Untersuchungen der Versuchstiere im MRT wurden nach Möglichkeit zwischen dem vierten und siebten Tag nach der Operation (Anlage des fetalen Karotiskatheters in die Arteria carotis communis rechts) durchgeführt.

Für die Untersuchung im MRT mussten die Versuchstiere vom Stall in die Radiologie überführt werden. Hierfür mussten die Mutterschafe sediert und intubiert werden.

Die Sedierung erfolgte über eine Gabe von 20 mg Diazepam (Ratiopharm, Ulm, Deutschland) intravenös über einen zuvor gelegten zentralvenösen Venenkatheters in die Vena jugularis externa des Mutterschafes. Das anschliessend intubierte Mutterschaf wurde in die Radiologie transportiert. Die Beatmung der Versuchstiere während der Untersuchungen im Kernspintomographen erfolgte mit 1 % Isofluran in einer Atemgasmischung von 2L/min O₂ und 1L/min N₂O.

Das Atemvolumen war hierbei 600 ml bis 1000 ml mit 12 bis 14 Atemzyklen/min.

Über einen flüssigkeitsgefüllten etwa 8 mm langen Schlauch, der an den fetalen Karotiskatheter angeschlossen wurde, konnte die fetale Herzfrequenz abgeleitet werden. Über einen Pulsoxymeter (Nonin, Medical Inc., Plymouth, MN, USA) konnten die Sauerstoffsättigung des Mutterschafes (MatSO₂) und die Herzfrequenz des Mutterschafes (MatHf) abgeleitet und aufgenommen werden. Der Pulsoxymeter wurde über einen Sensor an der Zunge des Mutterschafes befestigt. Der Sensor wurde mit dem Messsystem über einen 9 m langen Kabel verbunden.

Die maternalen Daten aus der Pulsoxymetrie und die fetale Herzfrequenz wurden mit einer Frequenz von 0,39 Hz abgetastet und mittels der Software ACQ (WP 100, BIOPAC Systems Inc., Santa Barbara, CA, USA) zusammen mit den Zeitinformationen auf einem PC aufgenommen (Wedegaertner 2005).

Die Zeitgeber vom PC und dem MRT-Gerät wurden vor Beginn eines MR-Experiments miteinander synchronisiert. Der Pulsoxymeter, das Datenaufnahmesystem und das Narkosegerät befanden sich ausserhalb des MRT-Untersuchungsraumes. Die Geräte wurden über lange Kabel und Schläuche mit den Messgeräten an den Versuchstieren verbunden.

Die Verbindung zwischen dem Narkosegerät, welches sich ausserhalb des MRT-Untersuchungsraumes befand, und dem Versuchstier erfolgte über speziell hergestellte etwa 8 m lange feste Beatmungsrohre und Beatmungsschläuche. Die Mutterschafe wurden alle in Seitenlage untersucht.

2.2.2 MR-Untersuchung am 1,5 und 3,0 T-Gerät

Die MRT Untersuchungen wurden am 1,5 T-Achieva- und am 3,0 T-Intera-Ganzkörperscanner vom selben Hersteller (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einer 4 element phased array-Körperspule für den 1,5 T-Scanner und mit einer 6 element phased array-Herzspule für den 3,0 T-Scanner durchgeführt. An beiden Scannern wurde initial eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo- (T2 TSE) Sequenz des gesamten Fetus zur anatomischen Orientierung genutzt (echo time: 90 ms beim 1,5 T-MRT und 120 ms beim 3,0 T-MRT, repetition time: ca. 4 s (der exakte Wert hängt ab von der Anzahl der benötigten Schichten). Mit diesen Bildern erfolgte die Planung von ein bis zwei Schichtstapeln, soweit es möglich war in transversaler Orientierung durch den gesamten Fetus. Danach wurde für die BOLD-Untersuchung eine T2*-gewichtete „single shot gradient echo echoplanare“- (GRE EPI) Sequenz für T2*-Bilder vom Gehirn des Schaffeten in der Transversalebene durchgeführt. Um Einfaltungsartefakten in der Phasenkodierrichtung entgegenzuwirken, wurden Sättigungsbänder benutzt. Um Bewegungsartefakte durch Atembewegungen des Mutterschafes zu reduzieren, wurden die MRT-Messungen über einen Drucksensor getriggert, welches am Thorax des Mutterschafes befestigt wurde. Das bedeutet, dass die Bilder alle zu identischen Atemphasen aufgenommen wurden.

Die GRE EPI Sequenz hat für das 1,5 T-Gerät folgende Parameter:

- echo time: 50 ms
- repetition time: 8000 ms
- akquirierte Auflösung: 2,25 x 2,54 mm
- field of view: 180 mm
- rekonstruierte Auflösung: 1,4 x 1,4 mm
- akquirierte Matrix: 80 x 80
- rekonstruierte Matrix: 128 x 128
- Schichtdicke: 5 mm
- Schichtabstand: 1 mm
- Flipwinkel: 90°

Für das 3,0 T-Gerät:

- echo time: 30 ms
- repetition time: 8000 ms
- akquirierte Auflösung: 2,25 x 2,25 mm
- field of view: 180 mm
- rekonstruierte Auflösung: 1,4 x 1,4 mm
- akquirierte Matrix: 80 x 80
- rekonstruierte Matrix: 128 x 128
- Schichtdicke: 5 mm
- Schichtabstand: 1 mm
- Flipwinkel: 90°

Abgesehen von der Echo-Zeit (TE) und der „acquired spatial resolution“ sind die Parameter für beide Geräte, sowohl für das 1,5 T-MRT als auch für das 3,0 T-MRT identisch. Bei der GRE EPI-Sequenz wurde die Echo-Zeit je nach Feldstärke eingestellt, um die von der Feldstärke abhängige Sensitivität zu erhalten. Jede aufeinander folgende BOLD-Messung wurde in einem Intervall von 8 bis 16 Sekunden durchgeführt, abhängig von der Beatmungsrate des Mutterschafts. Somit konnten innerhalb einer Minute 3 bis 7 T2*-Messungen durchgeführt werden. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde dem Fetus 0,4 mg Pancuronium (DeltaSelect, Deutschland) intraarteriell über den Karotiskatheter injiziert.

2.2.3 Versuch während Hypoxie und Normoxie

Jedes Experiment bestand aus zwei Plateau-Phasen: Kontroll- und Hypoxie-Phase. Die Kontrollphase dauerte ca. 5-10 min. Während der Kontrollphase strebte man eine maternale Sauerstoffsättigung zwischen 90 und 100 % an, also eine Normoxie. Für die Hypoxiephase wurde die Sauerstoffkonzentration im Atemgas reduziert und versucht, konstant bei ca. 60-80 % zu halten. Danach dauerte es ca. 15-30 min bis das Hypoxieplateau erreicht wurde. Wenn die Werte der fetalen BOLD-Signale stabil waren, wurde die Hypoxie noch für weitere 5-10 min fortgeführt. Während der Kontroll- und Hypoxiephase wurden vom Fetus Blutproben entnommen. Die fetale Blutsauerstoffsättigung (FetSO₂) wurde mit einem Blutgasanalyse Gerät (Radiometer ABL700, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Als Beispiel ist ein Hypoxie-Protokoll in Abbildung 1 dargestellt (Wedegaertner 2005).

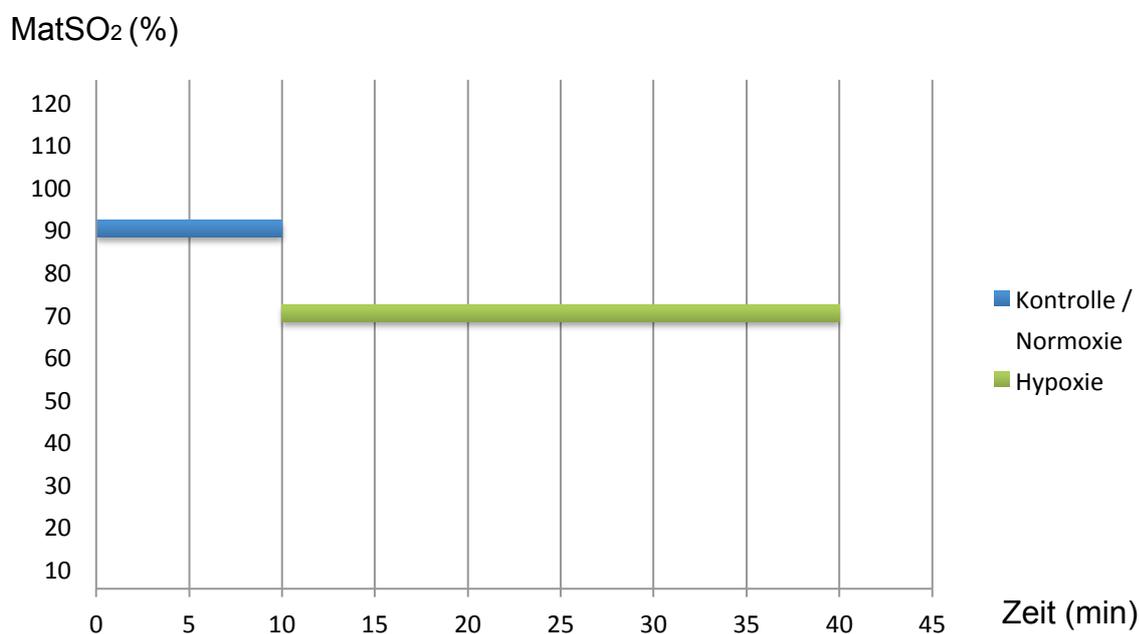


Abbildung 1: Sauerstoffsättigung während Hypoxie und Normoxie (Wedegaertner 2005).

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Platzierung der ROI (Region of Interest) und Schätzung von $\Delta R2^*$

Mit einem selbst geschriebenen Programm, mit dem man die $T2^*$ Signalintensität innerhalb eines ROI unterschiedlicher Größe messen kann, wurden ROIs in Form eines Kreises oder eines Polygons im Gehirn des Feten (Großhirn, Kleinhirn) platziert.

Für die ROI-Platzierung im Gehirn wurde eine Referenzschicht definiert, um den Einfluss der Schädelbasis zu vermeiden. Meistens war es in der Transversalebene die zweite oder dritte Schicht durch das Cerebrum in Höhe der Basalganglien und der lateralen Ventrikel. Das Programm berechnete für jedes Bild den Mittelwert aus den Signalintensitäten der innerhalb der ROI liegenden Pixel. Die Größe der ROI wurde in Pixel angegeben (Wedegaertner 2005).

Die initiale Kontrollphase und die darauf folgende stabile Hypoxiephase wurden an der $T2^*$ -Signalintensitätskurve identifiziert. Wenn nur ein Echo benutzt wurde, wurde die durch Hypoxie induzierte $\Delta R2^*$ in Bezug auf die Kontrollphase durch die folgende Gleichung berechnet, bei der $S(t)$ die mittlere Signalintensität während der Hypoxie, und $S(0)$ die mittlere Signalintensität während der Kontrollphase bedeutet .

$$\Delta R2^* = \frac{1}{TE} \cdot \ln\left(\frac{S(t)}{S(0)}\right)$$

Formel 1: Berechnung des $\Delta R2^*$ (Wedegaertner et al 2009)

Die initiale Kontrollphase und die folgende stabile Hypoxiephase wurden am Scatterplot identifiziert. Während der Kontroll- und der Hypoxiephase waren die Signalintensitäten annähernd konstant.

Beispiele für die ROI-Platzierung

Die Abbildungen 2a und 2b zeigen Beispiele für die ROI-Platzierung. Die ROIs sind im Großhirn des Feten platziert. Man sieht, dass das Großhirn im BOLD-MR-Bild während der Hypoxie-Phase (Abbildung 2b) hypointenser ist als während der Kontroll-Phase (Abbildung 2a) (Wedegaertner 2005).

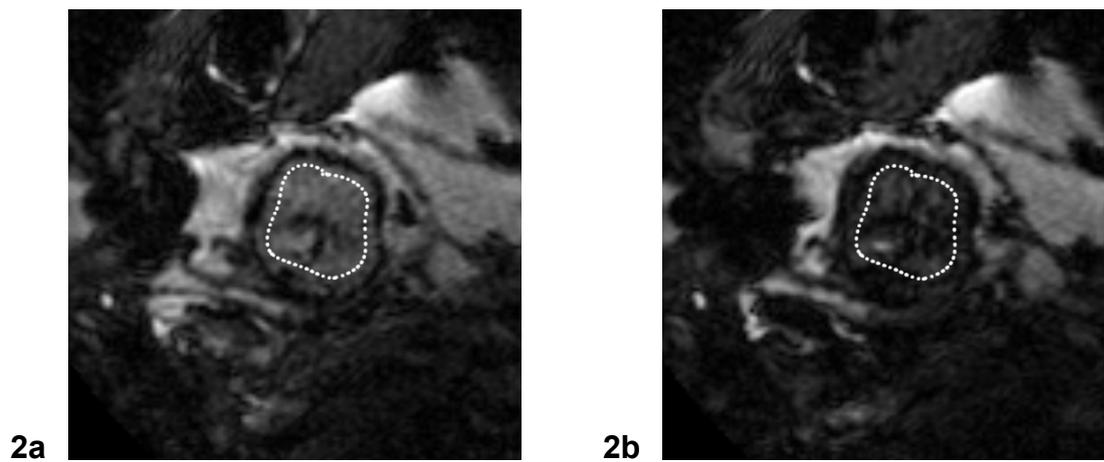


Abbildung 2: Beispiele für ROI-Platzierung

2.3.2 Contrast-to-noise ratio (CNR) Messungen

Die CNR-ratio in T2*-gewichteten Bildern wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{CNR} = \frac{SI_c - SI_h}{\left(\frac{SD_c + SD_h}{2} \right)}$$

Formel 2: Berechnung des Contrast-to-noise ratio (CNR) (Wedegaertner et al 2009)

SI_c bedeutet die mittlere Signalintensität während der Kontrollphase, SI_h die mittlere Signalintensität während der Hypoxiephase, SD_c die mittlere Standardabweichung während der Kontrollphase und SD_h die mittlere Standardabweichung während der Hypoxiephase. Es war nicht möglich die ROI in der Luft für die Noise-Messungen zu platzieren, wie es in einer Studie von Logothetis et al. durchgeführt wurde (Logothetis et al. 1999), da die Sichtfelder bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen keine Luft aufwiesen. Deshalb wurde die Standardabweichung der mittleren Signalintensität innerhalb der ROI während der Kontroll- und der Hypoxiephase gemessen, wie es in einer Studie von Stroman et al. vorgeschlagen wurde (Stroman et al. 2003).

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistik-Programms „Statistica“ durchgeführt. Der Mittelwert wurde mit einer Standardabweichung von $\Delta R2^*$ und FetSO₂ berechnet.

Zwischen $\Delta R2^*$ und ΔFetSO_2 wurde eine Korrelation, sowie eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Der ΔFetSO_2 –Wert berechnet sich aus der Differenz zwischen dem FetSO₂ , der während der Kontrolluntersuchung gemessen wurde und dem FetSO₂ , der während einer induzierten Hypoxie gemessen wurde (FetSO₂ Hypoxie- FetSO₂ Kontrolle).

$\Delta R2^*$ und FetSO₂ wurden in linearen Zusammenhang gebracht.

Abszisse: ΔFetSO_2 [%]

Ordinate: $\Delta R2^*$ [s⁻¹]

Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

Ein gepaarter T-Test wurde verwendet, um die Unterschiede auszuwerten. Ein signifikantes Ergebnis lag bei einem $p < 0,05$ vor.

3 Ergebnisse

Es wurden 10 Untersuchungen an 8 schwangeren Schafen durchgeführt. 5 Untersuchungen am 1,5 T-MRT (n=5) und 5 Untersuchungen am 3,0 T-MRT (n=5).

Davon wurden 3 Schafe nur am 1,5 T-Gerät untersucht. 3 Schafe wurden nur am 3,0 T-Gerät untersucht und 2 Schafe wurden an beiden Geräten untersucht.

Aufgrund von einigen technischen Problemen war es nicht möglich, alle Tiere an beiden Geräten zu untersuchen. Beispielsweise kam es vor, dass sich nach der Durchführung des ersten Versuches kein fetales Blut mehr aus dem Karotiskatheter gewinnen lies. Auch kam es vor, dass das Lamm vor dem zweiten Versuch, also etwas zu früh geboren wurde. Zeitweise gab es auch technische Probleme mit dem Scanner. Bei einem Schaf konnten die BOLD-Messungen trotz Pancuronium Gabe aufgrund von Bewegungsartefakten nicht ausgewertet werden.

Die MRT-Messungen wurden zwischen dem 115. und dem 128. Schwangerschaftstag durchgeführt. Vom Feten wurden über den Karotiskatheter Blutproben für die Blutgasanalyse abgenommen. Bei einem Schaf konnte aus dem Karotiskatheter kein Blut gewonnen werden. Die Blutabnahmen erfolgten während der Kontroll- und der Hypoxiephase (Tabelle 1 und 2)

Mittlere Werte für FetSO₂ und ΔR2* am 1,5 T

Versuch	Schaf	GA	Plateau	FetSO ₂ %	Mittlere SI	SA	ΔR2*
1	#3	125	Kontrolle	59.6	803.2	8.2	-2.9
			Hypoxie	23.8	692.7	9.4	
2	#4	121	Kontrolle	71.8	297.1	4.9	-4.4
			Hypoxie	19.2	238.3	6.1	
3	#6	117	Kontrolle	74.5	793.5	12.5	-5.3
			Hypoxie	9	609.3	9.3	
4	#7	122	Kontrolle	-	°	°	
			Hypoxie	-	°	°	
5	#8	126	Kontrolle	55.5	350.1	4.7	-3.5
			Hypoxie	18.6	293.8	5	

Tabelle 1: Mittlere Werte für FetSO₂ und ΔR2* am 1,5 T (Wedegaertner et al 2009)

GA = Gestationsalter in Tagen am Tag der MRT-Untersuchung

FetSO₂ = fetale arterielle Sauerstoffsättigung

Mittlere SI = mittlere Signalintensität

SA = Standardabweichung

- = Es konnte kein fetales Blut gewonnen werden

° = Auswertung aufgrund von Bewegungsartefakten nicht möglich

Mittlere Werte für FetSO₂ und ΔR2* am 3,0 T

Versuch	Schaf	GA	Plateau	FetSO ₂ %	Mittlere SI	SA	ΔR2*
1	#1	115	Kontrolle	66.0	1178	2.6	-3.1
			Hypoxie	30.9	1074	4.7	
2	#2	128	Kontrolle	55.7	827	5.3	-7.0
			Hypoxie	12.4	670	5.3	
3	#3	119	Kontrolle	57.3	1022	5.3	-7
			Hypoxie	14.8	829	4.9	
4	#4	118	Kontrolle	59.4	1312	6.0	-7.4
			Hypoxie	18.0	1054	5.7	
5	#5	119	Kontrolle	74.0	809	3	-11.5
			Hypoxie	13.9	573	3.9	

Tabelle 2: Mittlere Werte für FetSO₂ und ΔR2* am 3,0 T (Wedegaertner et al 2009)

GA = Gestationsalter in Tagen am Tag der MRT-Untersuchung

FetSO₂ = fetale arterielle Sauerstoffsättigung

Mittlere SI = mittlere Signalintensität

SA = Standardabweichung

Die durchschnittliche ROI-Größe betrug 133 Pixel (SD±64) und 760 mm² beim 1,5 T-MRT, 122 pixel (SD±45) und 618 mm² beim 3,0 T-MRT.

3.1 FetSO₂ und $\Delta R2^*$ am 1,5 T- und 3,0 T-MRT

Die FetSO₂ wurde am 1,5 T-Gerät von 65,4 % ($\pm 9,2$ %) während der Kontrollphase auf 17,7 % ($\pm 6,2$ %) während der Hypoxiephase reduziert, was einer Abnahme der fetalen Sauerstoffsättigung von ca. 74 % entsprach. Die mittlere $\Delta R2^*$ betrug $-4,0 \text{ s}^{-1}$ [$\pm (-1,0)$].

Die FetSO₂ wurde am 3,0 T-MRT von 62,4 % ($\pm 7,5$ %) während der Kontrollphase auf 18 % ($\pm 7,5$ %) während der Hypoxiephase reduziert, was einer Abnahme der fetalen Sauerstoffsättigung von ca. 72 % entsprach. Die mittlere $\Delta R2^*$ betrug $-7,2 \text{ s}^{-1}$ [$\pm (-3,0)$].

Die mittlere $\Delta R2^*$ war damit für das 3,0 T-Gerät ($-7,2 \text{ s}^{-1}$) höher als für das 1,5 T-Gerät ($-4,0 \text{ s}^{-1}$). Die Einzelwerte für die einzelnen Versuche sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. (Wedegaertner et al 2009)

3.2 CNR-Messungen

Die CNR betrug 12,2 (± 3) für das 1,5 T-MRT und 41,7 (± 16) für das 3,0 T-MRT. Damit war die CNR für das 3,0 T-MRT mehr als dreimal so hoch als für das 1,5 T-MRT. (Wedegaertner et al 2009)

3.3 Lineare Regression von $\Delta R2^*$ und ΔFetSO_2

$\Delta R2^*$ korrelierte signifikant mit der ΔFetSO_2 für die 1,5 T-Messungen ($r = 0,98$; $p = 0,0182$) und für die 3,0 T-Messungen ($r = 0,95$; $p = 0,0125$). Nach der Theorie von Yablonskiy et al. (Yablonskiy et Haacke 1994) kann man eine lineare Beziehung zwischen $\Delta R2^*$ und ΔFetSO_2 annehmen: $\Delta R2^* = K \times \Delta \text{FetSO}_2$.

Diese Ergebnisse zeigen eine doppelt so hohe Sensitivität von $\Delta R2^*$ für die Änderung der Sauerstoffsättigung am 3,0 T-Gerät, verglichen mit dem 1,5 T-Gerät.

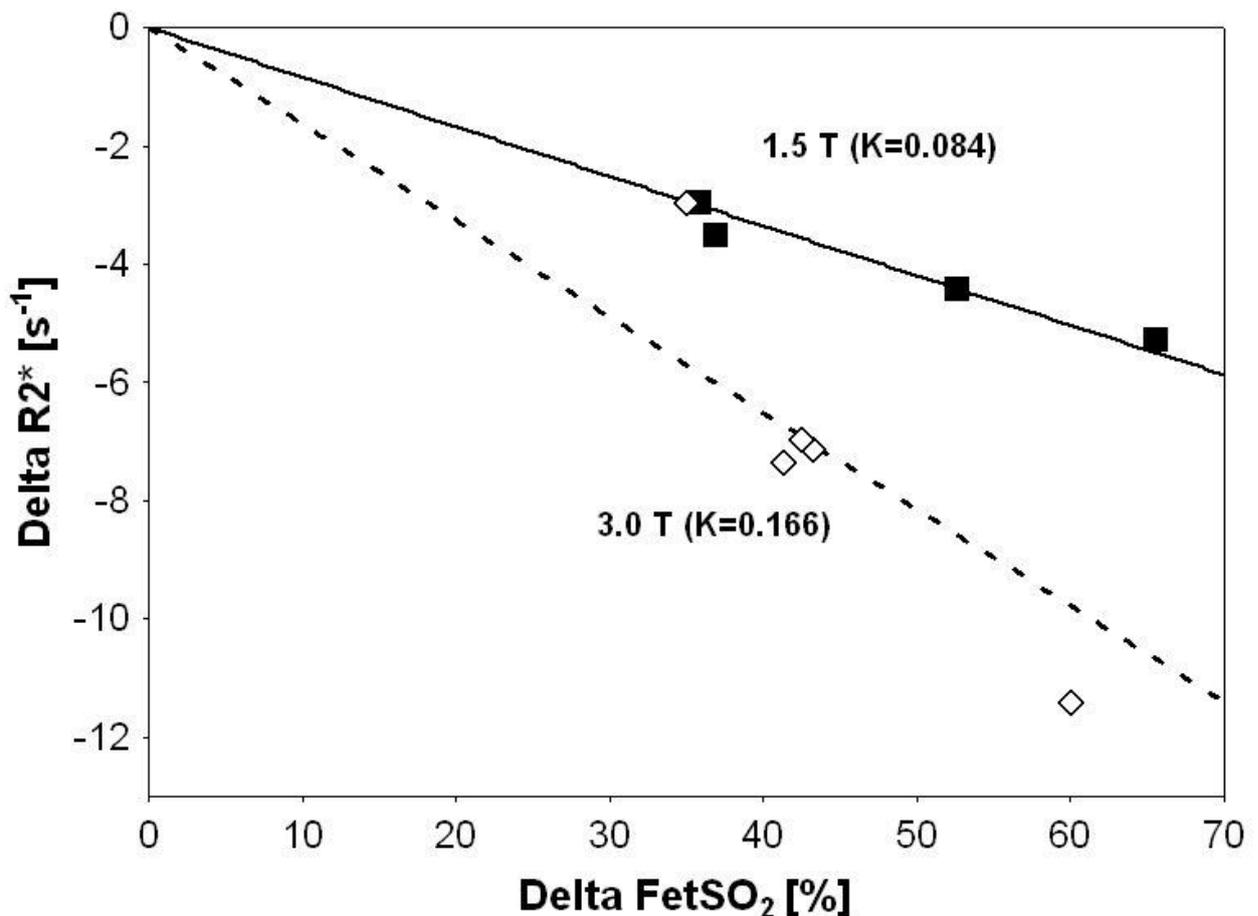


Abbildung 3: signifikante Korrelation zwischen $\Delta R2^*$ und ΔFetSO_2 für 1,5 und 3 T (Wedegaertner et al 2009)

4 Diskussion

4.1 Ursachen der fetalen Wachstumsretardierung

Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einer fetalen Wachstumsretardierung führen können. Eine dieser Ursachen ist z.B. die Plazentainsuffizienz.

Die Plazentainsuffizienz kann akut, subakut oder chronisch auftreten.

Die Folgen können verheerende Ausmaße annehmen wie z.B. den intrauterinen Fruchttod (Kiechle 2007).

Ursachen für eine akute Plazentainsuffizienz sind:

- Uterine Dauerkontraktionen
- Verminderte Nabelschnurdurchblutung (Nabelschnurknoten, -kompression)
- Vorzeitige Plazentalösung
- Plazenta-prävia-Blutung
- Randsinusblutung
- Vena-Cava-Kompressionssyndrom
- Eklampsie

Ursachen für eine chronische Plazentainsuffizienz sind:

- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen
- Diabetes mellitus
- Pathologischer fetaler Karyotyp
- Kollagenosen
- Systemischer Lupus Erythematoses
- Infektionen
- Uterus myomatosus
- Maternale Niereninsuffizienz
- Nikotinabusus

4.2 Diagnostik der fetalen Wachstumsretardierung

Bei der Diagnostik der fetalen Wachstumsretardierung ist die Sonographie zur Zeit der Goldstandard. Durch die sonographische fetale Biometrie werden etwa 87% aller wachstumsretardierten Feten entdeckt. Mit der sonographischen Biometrie kann das fetale Gewicht abgeschätzt und das fetale Wachstum in seinem Verlauf kontrolliert werden (Kiechle 2007).

Die sonographische Fehlbildungsdiagnostik gehört inzwischen zu den Routineverfahren in der Frühschwangerschaft (Breckwoldt et al. 2008).

Eine weitere Möglichkeit, den fetalen Zustand abzuschätzen ist die Dopplersonographie. Dabei werden der uteroplazentare, die mütterliche Arteria uterina beidseits, und der fetoplazentare Blutfluss, die Arteria umbilicalis, fetale Arteria cerebri media, evtl. venöse Gefäße wie Vena umbilicalis und Ductus Venosus, untersucht (Kiechle 2007).

Eine direkte Aussage über die fetale Gewebsoxygenierung lässt sich mit der Sonographie oder Doppler-Sonographie nicht machen (Kiechle 2007).

Zur Zeit gibt es leider keine Möglichkeit die fetale Gewebsoxygenierung direkt und nicht-invasiv zu messen. Eine Möglichkeit wäre eventuell die funktionelle Magnetresonanztomographie.

4.3 Funktionelles fetales MRT zur Untersuchung der fetalen Sauerstoffsättigung bei 1,5 T und 3 T

Bisherige Studien haben gezeigt, dass das funktionelle MRT Änderungen der fetalen Sauerstoffsättigungen während einer Hypoxie am 3,0 T-MRT detektieren kann (Wedegärtner et al 2002, Wedegärtner et al. 2006). Aufgrund des verstärkten T2*-Kontrastes bei höheren Feldstärken würde man einen höheren $\Delta R2^*$ -Wert am 3,0 T-MRT erwarten als am 1,5 T-MRT.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich ähnlich gute Ergebnisse auch beim 1,5 T-MRT erzielen lassen.

Die gewonnenen Daten zeigen eine doppelt so hohe Sensitivität von $\Delta R2^*$ für die Änderungen der Sauerstoffsättigung am 3,0 T-MRT im Vergleich zum 1,5 T-MRT. Dies konnte mit der Steigungskonstanten K demonstriert werden, wobei K für das 1,5 T-MRT 0,084 und für das 3,0 T-MRT 0,162 betrug.

Dies stimmt mit der Theorie von Kruger et al. überein, dass Änderungen in der Relaxationsrate, $\Delta R2^*$, proportional der Feldstärke sind (Kruger et al. 2001).

Trotz der relativ niedrigeren Sensitivität des 1,5 T-MRT bei der Detektion von Änderungen der Sauerstoffsättigung gab es in allen 1,5 T-Experimenten einen Signalabfall während der Hypoxie.

In der Literatur ist der Vergleich von unterschiedlichen Feldstärken hauptsächlich an Hirnaktivitätsstudien durchgeführt worden. Kruger et al. zeigten eine Überlegenheit vom 3,0 T-MRT gegenüber dem 1,5 T-MRT bei der Messung von aktivierter grauer Substanz während der Aktivierung des primären motorischen und visuellen Kortex (Kruger et al 2001, Krasnow et al. 2003). Diese Studien zeigten, dass höhere Feldstärken sensitiver in der Detektion von aktivierter grauer Substanz sind und somit vorteilhafter im funktionellen MRT des Gehirns sind. Im Gegensatz zu den Hirnaktivitätsstudien konzentriert sich unsere Studie auf das $\Delta R2^*$ während der Hypoxie. Einige Studien untersuchten die Beziehung zwischen $\Delta R2^*$ und dem Desoxyhämoglobin während einer Hypoxie und zeigten eine signifikante Korrelation.

Prielmeier et al. führten in vivo-Messungen während einer Hypoxie an Rattengehirnen am 2,35 T-MRT durch. Sie konnten eine hohe lineare Korrelation ($r = 0,91$) zwischen $\Delta R2^*$ und Blutoxygenation zeigen (Prielmeier et al. 1994). Punwani et al. untersuchten quantitativ die Abhängigkeit der $R2^*$ -Relaxationsrate vom Desoxyhämoglobin an neonatalen Ferkeln am 7,0 T-MRT. Die lineare Regression zeigte eine starke Korrelation zwischen dem Desoxyhämoglobin und $R2^*$, $r = 0,95$ (Punwani et al. 1998). Jedoch wurden solche Hypoxie-Experimente nur an einer Feldstärke durchgeführt. In der Literatur fanden sich nur zwei Studien, welche die $R2^*$ -Werte in der Niere und in der Glandula parotis, vor und nach Medikamentengabe am 1,5 T- und am 3,0 T-MRT verglichen haben.

Tumkur et al. verglichen die intrarenale Sauerstoffsättigung am 3,0 T- und am 1,5 T-MRT nach Furosemidgabe (Tumkur et al. 2006). Simon-Zoula et al. führten BOLD-MRT-Messungen durch, um die Funktion der Glandula parotis beim Menschen vor und während einer gustatorischen Stimulation zu bewerten und verglichen die Ergebnisse vom 1,5 T- und 3,0 T-MRT. Sie zeigten, dass das BOLD-MRT am 3,0 T-, nicht aber am 1,5 T-MRT in der Lage war, die Änderungen des $R2^*$ vor und während der gustatorischen Stimulation der Glandula parotis zu detektieren (Simon-Zoula et al. 2008).

Anders als bei Simon-Zoula et al. konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit $R2^*$ -Änderungen im fetalen Gehirn sowohl am 3,0 T als auch am 1,5 T-MRT detektiert werden. Eine Erklärung dafür, dass am 1,5 T-MRT $R2^*$ -Änderungen im fetalen Gehirn beobachtet werden konnten, nicht aber in der Glandula parotis, könnte sein, dass die Differenz der Desoxyhämoglobinkonzentration vor und nach Stimulation in der Glandula parotis nicht ausreichend war. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Sauerstoffverbrauch in der humanen Glandula parotis geringer ist oder dass das Blutvolumen an sich deutlich geringer ist als im Gehirn von Schaffeten.

Semple et al. führten $T2^*$ -gewichtete Messungen an neun menschlichen fetalen Lebern am 1,5 T-MRT durch. Die Messungen wurden vor und nach Oxygenierung der Mütter durchgeführt. Eine signifikante Zunahme der Signalintensität wurde in sieben fetalen Lebern beobachtet. In zwei fetalen Lebern wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet (Semple et al. 2001).

Sörensen et al. untersuchten am 1,5 Tesla MRT die Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung im Blut mittels BGA und BOLD-Signaländerungen im funktionellen MRT in verschiedenen fetalen Organen (Leber, Niere, Milz und Gehirn). Sie untersuchten sieben schwangere Schafe unter normoxischen, hypoxischen und hyperoxischen Bedingungen. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung im Blut und den BOLD-Signaländerungen in der Niere, Milz und Leber zeigen. Im Gehirn jedoch konnten sie keine Änderung der Signalintensität zeigen (Sörensen et al. 2009).

In einer weiteren Studie von Sörensen et al. wurden acht schwangere Frauen während der 28. Und 34. Schwangerschaftswoche mittels BOLD-MRT untersucht. Die Untersuchungen wurden unter Normoxie und Hyperoxie durchgeführt. Die Hyperoxie wurde mittels einer Sauerstoffmaske induziert. Dabei wurde eine Zunahme der Signalintensität in der fetalen Leber, Milz, Niere und Plazenta gesichtet.

Das BOLD-MRT-Signal im fetalen Gehirn blieb allerdings konstant. Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung des BOLD-Signals im funktionellen MRT (Sörensen et al. 2013).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei jeder Untersuchung ein Abfall der Signalintensität im fetalen Gehirn während der Hypoxie-Phase. Der Abfall der Signalintensität konnte sowohl bei dem 3T-MRT sowie bei dem 1,5T-MRT gezeigt werden.

4.4 Schwierigkeiten und Limitationen

Einer der hauptsächlichen Nachteile vom 3,0 T-MRT, vor allem beim funktionellen MRT, ist der Einfluss von dielektrischen Effekten, welches zum Signalverlust führt. Insbesondere machen sich diese Effekte bei abdominellen MRT-Aufnahmen bemerkbar. Eine reduzierte Wellenlänge bei höheren Feldstärken führt zu unerwünschten Inhomogenitäten des Radiofrequenzfeldes im Körper. Bottomley et al. zeigten, dass Radiofrequenz-Inhomogenitäten zu kompletten Signalauslösungen der Gewebsstrukturen in MRT-Bildern führen können (Bottomley et al. 1985). Unsere T2*-Messungen am 3,0 T-MRT wurden durch diese Effekte kaum beeinflusst, da sich der Kopf des Schaffeten in den meisten Fällen im Becken des Mutterschafes befand.

Im maternalen Becken sind weniger Organe um den Schaffeten und der Durchmesser ist im Vergleich zum maternalen Abdomen kleiner. Dadurch waren die dielektrischen Effekte im maternalen Becken geringer ausgeprägt, als es unter anderem bei den Untersuchungen von Kuhl et al. der Fall war (Kuhl et al. 2008b).

Es sollte erwähnt werden, dass die vorliegende Arbeit eine relativ geringe Anzahl von Tieren aufweist und vergleichsweise wenig Tiere mit beiden Feldstärken gescannt werden konnten. Ein weiteres Problem war die Platzierung der ROIs, da diese manuell platziert wurden. Eine einheitliche ROI-Lage zu definieren war nicht möglich.

Weitere Probleme gab es in der Hypoxiephase. Es war sehr schwierig ein konstantes Hypoxielevel über eine bestimmte Zeit zu halten. Obwohl ein Schaffetus ungefähr die gleiche Größe wie ein menschlicher Fetus hat, kann man die Ergebnisse dieser Arbeit nicht ohne Weiteres auf menschliche Feten übertragen, weil einerseits die plazentaren Strukturen anders sind und man andererseits die Hypoxie natürlich nicht bei menschlichen Feten induzieren könnte.

Mit dieser Technik ist es schwierig, kleinere Sauerstoffsättigungsänderungen zu detektieren. Außerdem bräuchte man sozusagen ein Vergleichsbild um eine Hypoxie am menschlichen Fetus zu detektieren. Wir haben größere Änderungen der Sauerstoffsättigung des fetalen Gehirns induziert und konnten somit das Bild vor der Hypoxie mit dem MRT-Bild während der Hypoxie vergleichen.

Dieses Vorgehen ist bei menschlichen Feten natürlich nicht möglich. Außerdem hätte man bei einer einmaligen Messung des Gehirns des humanen Feten im Falle einer Hypoxie keine Vergleichsbilder zum Zustand vor Hypoxie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es durchaus möglich sein könnte mit einem 1,5 Tesla-MRT eine Hypoxie im humanen fetalen Gehirn nicht-invasiv nachzuweisen.

Auf dem Weg zu einem konkreten Einsatz dieser Methode in der klinischen Praxis wären allerdings noch weitere Untersuchungen z.B mit höheren Fallzahlen und geeigneteren Medikamenten erforderlich.

5 Zusammenfassung

Derzeit ist es nicht möglich eine Hypoxie im fetalen Gehirn nicht-invasiv nachzuweisen.

Die vorliegende Arbeit sollte die Durchführbarkeit von fetalem BOLD-MRT am 1,5 T-MRT untersuchen und die $\Delta R2^*$ im Gehirn von Schaffeten während einer Hypoxie mit dem 1,5 T- und dem 3,0 T-MRT vergleichen.

Dafür wurden insgesamt 8 Mutterschafe mit Einlingsschwangerschaften untersucht, wobei die Feten vor den MRT-Untersuchungen mit einem Karotiskatheter ausgestattet wurden. Die Mutterschafe wurden am 1,5 Tesla- und 3,0 T-MRT untersucht. Die Untersuchungen bestanden aus zwei Plateau-Phasen, einer Kontroll- und einer Hypoxie-Phase. Während der Kontroll- und Hypoxie-Phase wurden Blutproben von den Feten entnommen und eine Blutgasanalyse durchgeführt.

Während der beiden Phasen wurde das Gehirn der Feten im MRT gescannt, woraufhin bei der Datenauswertung die $T2^*$ -Signalintensitäten im Gehirn der Feten gemessen werden konnten.

Dabei ging es um die unterschiedlichen Signalintensitäten während der Kontroll- und der Hypoxie-Phase. Während der Hypoxie-Phase zeigte sich bei allen Untersuchungen ein Abfall der Signalintensität im Vergleich zur Kontroll-Phase.

Die Sensitivität des 3,0 T-MRT war doppelt so hoch, wie die des 1,5 T-MRT.

Trotzdem zeigte sich auch bei allen Untersuchungen mit dem 1,5 T-MRT ein signifikanter Abfall der Signalintensität.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine nicht-invasive Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn von Schaffeten möglich ist. Für den klinischen Einsatz beim Menschen wären allerdings weitere Untersuchungen bzw. Modifikationen notwendig.

Es wurden bereits BOLD-Untersuchungen an schwangeren Frauen durchgeführt. Dabei konnten Sörensen et al. vor einigen Jahren in Ihrer Studie zeigen, dass es unter einer Hyperoxie bei den Schwangeren Frauen, welches über eine Sauerstoffmaske induziert wurde, die Signalintensität sich im BOLD-MRT verstärkte. Die Untersuchungen wurden an der fetalen Leber, Milz, Niere, Plazenta und Gehirn durchgeführt (Sörensen et al. 2013). Dies ist ein großer Schritt zur nicht-invasiven Messung der fetalen Gewebsoxygenierung bei Menschen. Die Untersuchungen wurden unter Hyperoxie durchgeführt.

Aus ethischen Gründen wäre eine Untersuchung unter Hypoxie natürlich nicht möglich.

Abstract

Currently it is not possible to detect hypoxia non-invasive in fetal sheep brains. Our dissertation should demonstrate the feasibility of fetal BOLD-MR at 1,5 T- and the comparison of $\Delta R2^*$ in fetal sheep brains during Hypoxia between 1,5 T and 3,0 T-MR. We investigated 8 pregnant ewes carrying singleton fetuses. All fetuses were appointed with a carotid catheter. The ewes were investigated on the 1,5 T and 3,0 T- MR. The measurements consisted of a control and hypoxia phases. During both phases we took blood off the fetus and measured a blood gas analysis. During both phases we scanned the fetal brain. During the data evaluation we measured the T2*-Signal intensity in fetal sheep brains. The sensitivity of 3,0 T-MR was twice higher than that of 1,5 T.

However, it was possible to detect a significant decrease of the Signalintensity at the 1,5 T-MR. Our results showed that the non-invasive measurements of the oxygensaturation in fetal sheep brains is possible.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BOLD	blood oxygen level dependent
Bzw	Beziehungsweise
CI	95% Konfidenzintervall
CNR	contrast-to-noise-ratio
FetSO2	fetale Sauerstoffsättigung
FetHF	fetale Herzfrequenz
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
g	Gramm
GA	Gestationsalter
Hz	Hertz
K	Steigungskonstante
MatHF	maternale Herzfrequenz
MatSO2	maternale Sauerstoffsättigung
Min	Minute
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanztomographie
p	statistische Signifikanz
r	Korrelationskoeffizient
R2	Relaxationsrate
ROI	Regionofinterest
ZVK	Zentraler Venenkatheter

7 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:	SAUERSTOFFSÄTTIGUNG WÄHREND HYPOXIE UND NORMOXIE	12
ABBILDUNG 2:	BEISPIELE FÜR ROI-PLATZIERUNG	14
ABBILDUNG 3:	SIGNIFIKANTE KORRELATION ZWISCHEN $\Delta R2^*$ UND $\Delta FETSO_2$ FÜR 1,5 UND 3 T	21

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	MITTLERE WERTE FÜR $FETSO_2$ UND $\Delta R2^*$ AM 1,5 T	18
TABELLE 2:	MITTLERE WERTE FÜR $FETSO_2$ UND $\Delta R2^*$ AM 3,0 T	19

9 Formelverzeichnis

FORMEL 1:	BERECHNUNG DES $\Delta R2^*$	13
FORMEL 2:	BERECHNUNG DES CONTRAST-TO-NOISE RATIO (CNR).....	15

10 Literaturverzeichnis

Bammer R. Foundations of Advanced Magnetic Resonance Imaging. Neuro Rx 2005; 2:167-196.

Bottomley P, Reddington R, Edelstein W. Estimating radiofrequency power deposition in body NMR imaging. Magn Res Med 1985; 2:336-345.

Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe, 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Carnes KI, Magin RL. Effects of in utero exposure to 4.7 T MR imaging conditions on fetal growth and testicular development in the mouse. Magn Reson Imaging 1996; 14:263-274.

Fischbach F, Müller M, Bruhn H. Magnetic resonance imaging of the cranial nerves in the posterior fossa: a comparative study of t2-weighted spin-echo sequences at 1.5 and 3.0 tesla. Acta Radiol 2008; 49:358-363.

Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, Garrido L, Belliveau JW, Brady T. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. Magn Res Med 1991; 17:336-347.

Giesel FL, Wüstenberg T, Bongers A, et al. MR-Based Methods of the Functional Imaging of the CNS. Fortschr Röntgenstr 2005; 177:714-730.

Kiechle, Gynäkologie und Geburtshilfe, 1.Auflage, Urban & Fischer, München-Jena 2007

Krasnow B, Tamm L, Greicius MD, Yang TT, Glover GH. Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing. NeuroImage 2003; 18:813-826.

Kruger G, Kastrup A, Glover GH. Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2001; 45:595-604.

Kuhl CK, Träber F, Gieseke J, et al. Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR imaging in clinical practice. Part II. Technical considerations and clinical applications. *Radiology* 2008a; 247:16-35.

Kuhl CK, Träber F, Schild HH. Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR Imaging in Clinical Practice. Part I. Technical considerations and clinical applications. *Radiology* 2008b; 246:675-696.

Levine D. Science to practice: can MR oxygenation imaging be used to assess at-risk pregnancies? *Radiology* 2006; 238:765-766.

Lin W, Paczynski RP, Celik A, Kuppusamy K, Hsu CY, Powers WJ. Experimental hypoxic hypoxia: changes in $R2^*$ of brain parenchyma accurately reflect the combined effects of changes in arterial and cerebral venous oxygen saturation. *Magn Reson Med* 1998; 39:474-481.

Logothetis NK, Guggenberger H, Peled S, Pauls J. Functional imaging of the monkey brain. *Nature Neuroscience* 1999; 2:555-562.

Magin RL, Lee JK, Klintsova A, Carnes KI, Dunn F. Biological effects of long duration, high-field (4T) MRI on growth and development in the mouse. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12:140-149.

Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. *Biophys J* 1993; 64:803-812.

Prasad P, Edelman R, Epstein F. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. *Circulation* 1994; 94:3271-3275.

Prielmeier F, Nagatomo Y, Frahm J. Cerebral blood oxygenation in rat brain during hypoxic hypoxia: quantitative MRI of effective transverse relaxation rates. *Magn Reson Med* 1994; 31:678-681.

Punwani S, Ordidge RJ, Cooper CE, Amess P, Clemence M. MRI measurements of cerebral deoxyhemoglobin concentration [dHb] - correlation with near infrared spectroscopy (NIRS). *NMR Biomed* 1998; 11:281-289.

Reichenbach JR, Barth M, Haacke EM, Klarhöfer M, Kaiser WA, Moser E. High-resolution MR venography at 3.0 Tesla. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(6):949-57

Rossi C, Boss A, Lindig TM, et al. Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord at 1.5 and 3.0 Tesla. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179:219-224.

Sadowski E, Fain S, Alford SK, et al. Assessment of Acute Renal Transplant Rejection with Blood Oxygen Level–Dependent MR Imaging: Initial Experience. *Radiology* 2005; 236:911-919.

Scarabino T, Giannatempo GM, Popolizio T, et al. 3.0-T functional brain imaging: a 5-year experience. *Radiol Med (Torino)* 2007; 112:97-112.

Semple SIK, Wallis F, Haggarty P, et al. The measurement of fetal liver T2* in utero before and after maternal oxygen breathing: progress towards a non-invasive measurement of fetal oxygenation and placental function. *Magn Reson Imag* 2001; 19:921-928.

Simon-Zoula SC, Boesch C, De Keyzer F, Thoeny HC. Functional imaging of the parotid glands using blood oxygenation level dependent (BOLD)-MRI at 1.5T and 3T. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:43-48.

Sörensen A, Peters D, Fründ E, Lingman G, Christiansen o, Uldbjerg N, Changes in human placental oxygenation during maternal hyperoxia estimated by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD MRI). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Sep;42(3):310-4.

Sörensen A, Peters D, Simonsen C, Pedersen M, Stausböl-Grøn B, Christiansen OB, Lingman G, Uldbjerg N, Changes in human fetal oxygenation during maternal hyperoxia as estimated by BOLD MRI. *Prenat Diagn*. 2013 Feb;33(2):141-5.

Sörensen A, Holm D, Pedersen M, Tietze A, Stausböl-Grön B, Duus L, Uldbjerg N, Left-right difference in fetal liver oxygenation during hypoxia estimated by BOLD MRI in a fetal sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Dec;38(6):665-72.

Sörensen A, Pedersen M, Tietze A, Ottosen L, Duus L, Uldbjerg N, BOLD MRI in sheep fetuses: a non-invasive method for measuring changes in tissue oxygenation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Dec;34(6):687-92.

Stroman PW, Tomanek B, Krause V, Frankenstein UN, Malisza KL. Functional magnetic resonance imaging of the human brain based on signal enhancement by extravascular protons (SEEP fMRI). *Magn Reson Med* 2003; 49:433-439.

Tumkur S, Vu A, Li L, Prasad PV. Evaluation of intrarenal oxygenation at 3.0 T using 3-dimensional multiple gradient-recalled echo sequence. *Invest Radiol* 2006; 41:181-184.

Ugurbil K, Hu X, Chen W, Zhu XH, Kim SG, Georgopoulos A. Functional mapping in the human brain using high magnetic fields. *Philos Trans R Soc London Ser* 1999; 354:1195-1213.

Wedegaertner U, *Fetale Magnetresonanztomographie: Experimentelle morphologische und funktionelle Bildgebung* 2005

Wedegaertner U, Popovych S, Yamamura J, Kooljman H, Adam G. Delta R2* in Fetal Sheep Brains during Hypoxia: MR Imaging at 3.0 T versus That at 1.5 T. *RSNA Radiology* August 2009; Volume 252, Issue 2.

Wedegaertner U, Tchirikov M, Koch M, Adam G, Schröder H. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) for fetal oxygenation during maternal hypoxia: initial results. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174:700-703.

Wedegaertner U, Tchirikov M, Schafer S, et al. Functional MR imaging: comparison of BOLD signal intensity changes in fetal organs with fetal and maternal oxyhemoglobin saturation during hypoxia in sheep. *Radiology* 2006; 238:872-880.

Yablonskiy DA, Haacke EM. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *MRM* 1994; 32:749-763.

Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:878-885.

11 Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter, **Frau Prof. Dr. Ulrike Wedegärtner**, für die Bereitstellung des Themas und die Unterstützung bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern, **Ayse-Hatun und Mehmet Tek**, und meiner lieben Frau **Melek** für die Unterstützung während meines Studiums und darüber hinaus, vor allem für unsere zwei Kinder herzlichst bedanken.

Ausserdem bedanke ich mich bei Herrn **Thomas Andreas**, der mir beim Zusammentragen der Daten sehr behilflich war.

12 Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift:.....