

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

(Direktor: Prof. Dr. med. Arno Bücker M. Sc.)

**Sequenzoptimierung für die kardiovaskuläre MR-Bildgebung bei  
Mäusen am Hochfeldgerät**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von: Jonas Stroeder

geboren am: 05.02.1983 in Hamburg

<b>1.</b>	<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	
<b>2.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
4.1	Fragestellung	7
4.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen	7
4.3	Herzinsuffizienz	8
4.4	Verschiedene Ansätze der Cine MRT	10
4.5	Herzdiagnostik beim Menschen	11
4.6	Besonderheiten des Herzens der Maus	13
	4.6.1 Anatomie	13
	4.6.2 Dimensionen und physiologische Parameter	13
<b>5.</b>	<b>Grundlagen der Magnetresonanztomographie</b>	<b>14</b>
5.1	Kernspin und Resonanz	14
5.2	Relaxationszeiten und übliche Wichtungen in der MRT	16
	5.2.1 T1-Relaxationszeit	16
	5.2.2 T2-Relaxationszeit	16
	5.2.3 T2*-Relaxationszeit	17
5.3	Aufbau eines Magnetresonanztomographen	17
	5.3.1 Magnet	17
	5.3.2 Sender / Empfänger	18
	5.3.3 Signalverarbeitung	19
5.4	Besonderheiten der Hochfeld-MRT	19

<b>6.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
6.1	Versuchsaufbau	21
6.1.1	Versuchstiere	21
6.1.2	Lagerung der Versuchstiere	21
6.1.3	Narkose	22
6.2	Verwendete Geräte	22
6.2.1	Magnetresonanztomograph	22
6.2.2	Gradient	23
6.2.3	Spule	23
6.3	Verwendete Sequenz: FLASH	24
6.3.1	Prospektiv getriggerte FLASH (PT)	24
6.3.2	Retrospektiv getriggerte FLASH (RSG)	25
6.3.3	Beschleunigte RSG FLASH (accRSG)	26
6.4	Messprotokolle	27
6.4.1	Aorta	27
6.4.2	Linker Ventrikel	28
6.5	Auswertung	29
6.5.1	Aorta	29
6.5.1.1	Quantitative Auswertung	29
6.5.1.2	Qualitative Auswertung	29
6.5.2	Linker Ventrikel	30
6.6	Statistik	32
6.6.1	Aorta	32
6.6.2	Linker Ventrikel	32

<b>7.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
7.1	Bilddergebnisse	34
7.1.1	Aorta	34
7.1.2	Linker Ventrikel	35
7.2	Quantitative Ergebnisse	37
7.2.1	Aorta	37
7.2.1.1	Intraobserver-Analyse	38
7.2.1.2	Interobserver-Analyse	39
7.2.2	Linker Ventrikel	39
7.2.2.1	Intraobserver-Analyse	41
7.2.2.2	Interobserveranalyse	44
7.3	Messzeiten	47
7.3.1	Aorta	47
7.3.2	Linker Ventrikel	47
7.4	Qualitative Ergebnisse Aorta	48
<b>8.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
<b>9.</b>	<b>Aus dieser Arbeit hervorgegangene Publikationen</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>65</b>

## 2. Zusammenfassung

Die kardiovaskuläre Bildgebung kleiner Nagetiere gestaltet sich aufgrund der physiologischerweise hohen Atem- und Herzfrequenzen sehr schwierig. In dieser Arbeit an einem 9,4 Tesla Magnetresonanztomographen wird eine auf retrospektivem Gating basierende Technik genutzt, um Funktionsparameter des Herzens sowie die Elastizität der Wand der Aorta ascendens bei Mäusen zu bestimmen. Diese Technik benötigt im Gegensatz zu den üblichen, prospektiven Techniken keine Elektroden an dem Versuchstier.

In der vorliegenden Arbeit wird dieser neue Ansatz mit einer bisher üblichen prospektiven Technik verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Messung der typischen kardialen Funktionsparameter (endsystolische / enddiastolische Volumina, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion und myokardiale Masse) und der Elastizität der Aorta. Die Messzeiten der retrospektiv „gateden“ Technik zeigten eine deutlich geringere Varianz, und in dieser Technik sind keine EKG- und Atemsensoren notwendig, was das Lagern des Versuchstiers im Magnetresonanztomographen erheblich vereinfacht.

Außerdem werden in dieser Arbeit die Ergebnisse einer deutlich schnelleren, parallelen Bildgebungstechnik vorgestellt. Diese wurde mit dem Ziel erprobt, den zur Gewinnung von kardialen Funktionsparametern notwendigen Zeitaufwand zu minimieren. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied der gemessenen kardialen Funktionsparameter bei einer deutlichen Verkürzung der Messzeit.

Somit sind aufgrund der erhobenen Daten die auf retrospektivem Gating basierenden Techniken wegen des geringeren zeitlichen und technischen Aufwandes den auf prospektiver Triggerung basierenden Techniken überlegen.

### 3. Abstract

Cardiovascular imaging of small rodents causes a variety of problems due to the high respiratory and cardiac frequencies. In this work on a 9.4 Tesla MRI-scanner an acquisition technique based on retrospective gating is used to evaluate the cardiac function and the distensibility of the ascending aorta in mice. The retrospective technique does not require extracorporeal electrodes or sensors to be placed on the animal, as the prospectively triggering techniques do.

This approach is being compared to the rather time consuming prospective technique which is prone to artifacts but broadly used in preclinical settings today. The cardiac function parameters (including endsystolic and enddiastolic ventricular left volumes, stroke volume, ejection fraction and myocardial mass) showed no significant differences between both acquisition techniques, but the time of acquisition showed a markedly lower variance in the retrospectively gating method. In addition the placement of the mouse in the MRI-coil for the examination is much easier, as neither electrodes for the ECG nor breath triggering cushions are needed.

Furthermore we modified this approach to use parallel imaging techniques in order to minimize the time needed for an evaluation of cardiac function. This approach showed no significant difference in the assessment of cardiac function parameters, but required significantly less time.

In conclusion the retrospectively gating technique is, based on the lower acquisition time and less technical requirements, superior to the conventional prospectively gating techniques.

## **4. Einleitung**

### **4.1 Fragestellung**

In dieser Arbeit soll eine auf retrospektivem Gating basierende FLASH (Fast Low Angle Shot) Sequenz (IntraGate®) mit einer konventionellen prospektiv getriggerten FLASH-Sequenz in der Cine-Bildgebung der Herzkammern und der Aortenwurzel bei gesunden Mäusen verglichen werden. Hierbei soll die Frage geklärt werden, ob ohne den Aufwand der Ableitung eines EKG und Atemsignals über externe Sensoren eine gleichwertige Bildgebung zur bisherigen Standardtechnik möglich ist. Als weitere Frage wurde im Rahmen der Promotion bearbeitet, ob die Nutzung von parallelen Bildgebungstechniken in Kombination mit einer reduzierten örtlichen Auflösung aussagekräftige Ergebnisse für die Ventrikelfunktion bei Mäusen im Vergleich zur Routinetechnik liefert, Hierdurch würde sich die Messzeit deutlich reduzieren lassen.

### **4.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine häufige Todesursache in industrialisierten Ländern. Beispielsweise waren im Jahre 2002 Herzerkrankungen die führende Todesursache in den Vereinigten Staaten von Amerika (Alpert 2012). Im Jahr 2010 waren etwa 30 % aller Todesfälle auf eine Herzerkrankung zurückzuführen (National Center for Health Statistics 2012).

Die altersangepasste Todesrate aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen lag in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) im Jahre 2008 bei 227,2 / 100.000 Einwohner (National Center for Health Statistics 2012). Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzerkrankung ist die Atherosklerose. Dabei handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Blutgefäße mit systemischen Auswirkungen (Ohayon et al. 2011). Sie betrifft zur Zeit etwa 8 – 10 Millionen Menschen allein in der USA und ist mit einem erhöhtem Risiko von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verbunden (Joosten et al. 2012).

Atherosklerose hat einen wesentlichen Einfluss auf die Elastizität der Gefäßwände (Redheuil et al. 2010). Eine durch sie verminderte Elastizität führt zu einer Gefäßversteifung, die zu einem erhöhten linksventrikulären und aortalen Pulsdruck

führt, der wiederum ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzversagen darstellt (Giannattasio et al. 2002; Mattace-Raso et al. 2006). Die Aorta ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung, da sie einen großen Anteil an der gesamtarteriellen Gefäßversteifung und der Ausbildung atherosklerotischer Veränderungen hat (Redheuil et al. 2010).

Im klinischen Alltag wird am Menschen die Gefäßversteifung typischerweise mittels einer Messung der Pulswellengeschwindigkeit an der Arteria carotis und der Arteria femoralis bestimmt (Mattace-Raso et al. 2006; Meaume et al. 2001; Shokawa et al. 2005; Sutton-Tyrrell et al. 2005; Willum-Hansen et al. 2006), jedoch zeigen neue Ansätze, dass auch eine Bestimmung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) möglich und valide ist (Kylintireas et al. 2011; Lee et al. 2007).

Aktuelle in vivo Studien in Mensch und Tier nutzen deshalb erfolgreich die Magnetresonanztomographie um den Einfluss von Atherosklerose auf die Gefäßwände zu untersuchen (Amirbekian et al. 2009; Herold et al. 2009; Itskovich et al. 2003; Lee et al. 2007; Wiesmann et al. 2003). Mittlerweile sind mehrere etablierte Tiermodelle zur Atherosklerose an transgenen Tieren verfügbar, wobei die transgene Maus eines der bevorzugten Modelle für die präklinische Forschung ist (Moghadasian 2002; Russell and Proctor 2006; Wu and Huan 2007; Xiangdong et al. 2011).

### **4.3 Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, welche aufgrund mehrerer Ursachen entstehen kann und zu einer verminderten Auswurfleistung des Herzens führt. Sie ist in den westlichen Ländern gesellschaftlich von großer Relevanz, denn „2 bis 5% der 65-bis 75-Jährigen sind von einer chronischen Herzinsuffizienz betroffen, bei den über 80-Jährigen sind es schon mehr als 10%“ (Reda, Motloch, and Hoppe 2011).

Mit etwa 70% stellt die ischämische Kardiomyopathie die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz dar. Sie resultiert meist aus einem Herzinfarkt aufgrund einer koronaren Herzerkrankung bei atherosklerotischen Veränderungen. Mit etwa 15% ist die Gruppe der sonstigen Kardiomyopathien als zweithäufigste Ursache der Herzinsuffizienz zu nennen.



Pathophysiologisch unterscheidet man drei Formen der Herzinsuffizienz, erstens die systolische Ventrikelfunktionsstörung, bei der das Herz das einströmende Blut nicht adäquat auswerfen kann, zweitens die diastolische Ventrikelfunktionsstörung bei der sich das Herz während der Füllungsphase nicht adäquat füllen kann und schließlich die Ventrikelfunktionsstörung auf der Basis von Herzrhythmusstörungen.

In der Diagnostik der Herzinsuffizienz am Menschen hat deshalb unter anderem die Beurteilung der Ventrikelfunktion besondere Bedeutung erlangt. Diese geschieht typischerweise klinisch und laborchemisch mit ergänzender Anwendung von bildgebenden Verfahren. Hier kam im klinischen Alltag der letzten beiden Jahrzehnte vor allem die Echokardiographie zum Einsatz, ein ultraschallbasiertes Verfahren zur Herzbildgebung, das diverse Funktionsparameter erfassen kann (Nagueh et al. 2009). Als zweites Diagnostikum hat sich die invasive Herzkatheteruntersuchung etabliert, bei der die direkte Druckmessung in den Herzhöhlen und in der Lungenstrombahn (Reda, Motloch, and Hoppe 2011) und die Abklärung einer koronaren Herzerkrankung möglich ist. Als drittes Untersuchungsverfahren eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT), wobei diese als einzige Untersuchungsmodalität in der Lage ist, die diastolische Funktion abschließend zu beurteilen und gleichzeitig strukturelle Veränderungen des Myokards zu detektieren, wie sie beispielsweise im Rahmen von Kardiomyopathien auftreten (O'Donnell et al. 2012). Hierzu sollte eine Phase nach Kontrastmittelgabe akquiriert und bezüglich des sogenannten „Late-enhancement“ – einer späten Anreicherung von Kontrastmittel im Myokard - ausgewertet werden (Achenbach et al. 2012; O'Donnell et al. 2012).

In der Erforschung der Herzinsuffizienz wird aktuell die Evaluation der Ventrikelfunktion bei Mäusen anhand verschiedener etablierter Modelle wie Aortenbanding (Bjørnstad et al. 2012; Gao et al. 2005; Kleinman et al. 1978) oder Myokardinfarzierung (Täng et al. 2012; Zhang et al. 2010) genutzt, wobei hier in erster Linie die Echokardiographie und die mittels Katheter gemessene Hämodynamik zum Einsatz kommen. Eine kardiale Bildgebung bei Mäusen mittels Cine-Bildgebung in der Magnetresonanztomographie wurde erst in den vergangenen Jahren etabliert (Ruff et al. 1998). Dabei hat die Magnetresonanztomographie gegenüber den oben genannten Verfahren den Vorteil, dass in einem Untersuchungsgang Anatomie,

Pumpfunktion und Perfusion in einer Untersuchung beurteilt werden können und dass das Verfahren, abgesehen von einer eventuellen Kontrastmittelgabe, nicht invasiv ist.

#### **4.4 Verschiedene Ansätze der Cine-MRT**

Die Cine-Bildgebung ist eine Technik der Magnetresonanztomographie, die in der Regel auf schnellen fast low angle shot (FLASH) oder steady state free precession (SSFP) Sequenzen basiert und mit der das Herz mittels mehrerer Bilder in seinem Funktionszyklus dargestellt wird. Somit kann die Bewegung des Herzmuskels wie in einem Film abgebildet werden (Sechtem et al. 1987). Diese Technik ermöglicht die morphologische und die funktionelle Analyse des Herzens mit Beurteilung der Pumpfunktion (Ebersberger et al. 2012). Zusätzlich ist die Detektion von weniger kontraktile oder arrhythmisch kontrahierenden Anteilen des Myokards möglich. Diese Technik ist abhängig von der Herzfrequenz und der Atemfrequenz des untersuchten Individuums. Deshalb ist eines der großen Probleme der kardiovaskulären MRT kleiner Nagetiere die Anpassung der Sequenzparameter an die hohen Herz- und Atemfrequenzen, welche bei der Maus unter Narkose bei 400 bis 600 Schlägen/Minute und 30 – 60 Atemexkursionen/Minute liegen (Berry et al. 2009; Kramer et al. 1993).

Bei mehreren verfügbaren Akquisitionsmethoden zur Cine-Bildgebung des Herzens wird in der folgenden Arbeit auf zwei Techniken besonders eingegangen.

Bei der ersten Technik handelt es sich um die „prospektive Triggerung“, die externe Triggersonden benötigt (Heijman, Graaf, and Niessen 2007; Rose et al. 1994; Ruff et al. 1998). Diese Technik nutzt das über extrakorporale (meist über an den Extremitäten der Tiere angebrachte) EKG-Sonden abgeleitete EKG-Signal. Außerdem werden über einen Drucksensor (in den vorgestellten Experimenten einem Atemkissen) die Atemexkursionen gemessen, um den Zeitpunkt der MR-Messungen an den Herzschlag und den Atemzyklus des Tieres anzupassen. Bei einem anderen Ansatz zur Bestimmung der Atemfrequenz wird das Atemsignal über die Bewegung der EKG-Kabel an der Thoraxwand bestimmt, in welchen aufgrund des starken Magnetfeldes bei Atembewegungen des Tieres eine Spannung induziert wird, die als Überlagerung in der normalen EKG-Kurve zu erkennen ist. Die Bildakquisition wird

an die expiratorische Phase und das EKG gekoppelt, wobei die R-Zacke des EKG als Startpunkt dient.

Die zweite Technik ist die Intradate® Technik (Bruker, Ettlingen, Germany). Sie benötigt im Gegensatz zur prospektiven Triggerung keine externen Messgeräte (Bishop et al. 2006; Bovens et al. 2011; Heijman, Graaf, and Niessen 2007), sondern basiert auf einem retrospektiven „Selbstgating“. In diesem Ansatz liefert eine zusätzliche, zeitgleich akquirierte Sequenz (die so genannte Navigatorsequenz) Informationen über Herzschlag und Atemphase. Diese Information wird genutzt, um während einer der Rohdatenakquisition angeschlossenen Bildberechnung das jeweilige Bild einer bestimmten Phase im Herz- und Atemzyklus zuzuordnen.

#### **4.5 Herzdiagnostik am Menschen**

Beim Menschen kommen in der Routinediagnostik des Herzens mehrere bildgebende Verfahren zum Einsatz, vor allem die Koronarangiographie, die Computertomographie, die Echokardiographie und die Magnetresonanztomographie. Bis auf die letzten beiden Verfahren basieren diese Untersuchungen auf einer Anwendung von Röntgenstrahlen und gehen folglich mit einer Strahlenbelastung für den Patienten einher.

Bei der Koronarangiographie wird ein Katheter über die Leiste bis in das Herz vorgeführt und dort jodhaltiges Kontrastmittel appliziert, welches in der Röntgendurchleuchtung sichtbar ist. Hierdurch kann die Ausdehnung der Herzhöhlen in Sys- und Diastole gemessen und die Morphologie der Herzkranzgefäße dargestellt werden. Zusätzlich kann der Blutdruck in den Herzhöhlen gemessen werden. Der Herzkatheter verwendet standardisierte Projektionen zur Darstellung der Koronar Anatomie und ermöglicht es darüber hinaus, Verengungen der Herzkranzgefäße mittels Ballon oder Stent zu erweitern und somit die koronare Herzkrankheit zu therapieren.

Bei der Computertomographie des Herzens (Kardio-CT) wird mittels Röntgenstrahlung ein volumetrischer Datensatz des Herzens aufgenommen und mittels EKG-Triggerung den verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus zugeordnet.

Auch hierbei ist die Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel notwendig. Die Kardio-CT ermöglicht im Idealfall eine exakte Darstellung der Koronargefäße und eine Quantifizierung von eventuell vorliegenden atherosklerotischen Stenosen. Zusätzlich ist eine Messung der Pumpfunktion des Herzens möglich. Aus dem grundsätzlich akquirierten Volumendatensatz können Rekonstruktionen in allen Raumebenen durchgeführt werden, was eine Betrachtung in jeder Raumrichtung ermöglicht. Eine Therapie ist mit dieser rein diagnostischen Methode jedoch nicht möglich.

Die Echokardiographie ist ein ultraschallbasiertes Verfahren, das 2-dimensionale und auch 3-dimensionale Bilder des Herzens akquirieren kann. Es wird transthorakal von außen durch die Brustwand oder transoesophageal durch die Speiseröhre angewendet. Der große Vorteil der Echokardiographie ist es, Blutflussgeschwindigkeiten und Blutdrücke im Herzen indirekt messen zu können ohne invasiv zu sein. Es ist darüber hinaus flächendeckend verfügbar und vergleichsweise günstig.

Die Magnetresonanztomographie des Herzens ermöglicht eine genaue Abbildung der Anatomie des ganzen Herzens und seiner Pumpfunktion. Der Blutfluss im Herzen kann dargestellt und gemessen werden. Nach Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel ist eine Beurteilung der Vitalität des Herzmuskelgewebes möglich; diese Technik kann mittlerweile als klinische Routine angesehen werden. Die Magnetresonanztomographie ist wie die Echokardiographie ein Verfahren, das ohne belastende Röntgenstrahlung auskommt, jedoch ist die Untersuchung zeitaufwendig und vergleichsweise teuer.

Ausschließlich die Koronarangiographie ermöglicht in der klinischen Routine eine Therapie von Pathologien. Erste Ansätze zur Therapie bestimmter kardialer Erkrankungen unter MR-Steuerung im Tiermodell wurden publiziert (Buecker et al. 2002; Krombach et al. 2005; Spuentrup et al. 2002) und wenige Arbeiten beschreiben die Anwendung am Patienten (Razavi et al. 2003; Tzifa et al. 2010).

Hierbei handelt es sich aber nicht um Routineeingriffe sondern um wissenschaftliche Arbeiten an hoch spezialisierten Zentren.

## **4.6 Besonderheiten des Herzens der Maus**

### **4.6.1 Anatomie**

Da es bei Säugetieren keine wesentlichen Unterschiede im Herzaufbau gibt, ist das Mausherz in Bezug auf die zuführenden und abführenden großen Gefäße dem menschlichen Herz sehr ähnlich aufgebaut. Bei der Maus gibt es zusätzlich eine linke Vena cava superior (beim Menschen entsprechend der Anlageanomalie einer persistierenden linken oberen Hohlvene), die in den rechten Vorhof mündet (Webb, Brown, and Anderson 1996) und lediglich eine gemeinsame Pulmonalvenenmündung in den linken Vorhof (Doevendans et al. 1998).

Unterschiede gibt es in der Anatomie der Reizleitungsbahnen; bei der Maus liegt der Sinusknoten in der Vena cava superior und die Reizleitungsbahnen laufen direkt in das Myokard (Van Mierop and Gessner 1970).

### **4.6.2 Dimensionen und physiologische Parameter**

Ein Mäuseherz wiegt zwischen 150 und 180 mg (Doevendans et al. 1998).

Die Aortenwurzel bei der Maus misst physiologischerweise etwa 1,5 mm im Durchmesser.

Die Schlagvolumen eines Mäuseherzens liegt bei ca. 30  $\mu$ l/Schlag, variiert jedoch zwischen 25 und 40  $\mu$ l/Schlag bei Mäusen von 25 bis 40 g Gewicht. Somit kann von einem ungefähren Schlagvolumen von etwa 1  $\mu$ l/g Körpergewicht ausgegangen werden (Doevendans et al. 1998).

Die Ruhefrequenz eines Mäuseherzens liegt bei etwa 550 Schlägen pro Minute bei einer Atemfrequenz von 160 -280 pro Minute (Kass, Hare, and Georgakopoulos 1998), diese Parameter variieren unter Narkose zu einer Atemfrequenz von 30 bis 60 und einer Herzfrequenz von 450 bis 600 Schlägen pro Minute (Berry et al. 2009).

## 5. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

### 5.1 Kernspin und Magnetresonanz

Die bekannten Elemente und ihre Isotope haben verschiedene Anzahlen von Protonen und Neutronen in ihrem Atomkern. Elemente mit gerader Anzahl von Protonen haben kaum magnetische Eigenschaften, da sich bei ihnen im Gegensatz zu Elementen mit ungerader Protonenanzahl die magnetischen Momente der Protonen aufheben. Die Atomkerne mit ungeraden Protonenanzahlen rotieren mit einer bestimmten Frequenz um die eigene Achse, diese Rotationsbewegung nennt man Spin.

Die Grundlage der MRT ist die physikalische Theorie, nach der ein rotierendes, geladenes Teilchen ein magnetisches Feld erzeugt. Dieser Theorie nach erzeugen also rotierende, elektrisch geladene Atomkerne ein Magnetfeld und verhalten sich somit nach außen wie ein kleiner Stabmagnet. Werden Atomkerne in ein äußeres Magnetfeld eingebracht, richtet sich die Achse dieser Atomkerne in Richtung des äußeren Magnetfelds aus und beginnt um die Achse des äußeren Magnetfelds zu kreiseln. Diese taumelnde Bewegung wird Präzession genannt. Die Frequenz der Präzession ( $\omega$ ) wird durch die Larmor-Gleichung

$$\omega = \gamma * B_0$$

beschrieben, wobei  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis [Hz/Tesla] und  $B_0$  die Stärke des äußeren Magnetfelds [Tesla] beschreiben. Das gyromagnetische Verhältnis ist ein Proportionalitätsfaktor zwischen magnetischem Moment und Spin eines Teilchens und beträgt für Wasserstoff beispielsweise 42,6 MHz/Tesla, woraus eine Präzessionsfrequenz von 63,9 MHz bei 1,5 Tesla und von 400,44 MHz bei 9,4 Tesla Feldstärke berechnet werden kann.

Wenn man also ein Objekt in ein äußeres Magnetfeld einbringt, richten sich die Atomkerne des Objekts in Richtung der Achse des Magnetfeldes aus (longitudinale Magnetisierung, Z-Achse) und präzedieren mit einer festen Frequenz um dessen Achse. Hierbei kann sich der Atomkern in Richtung des Magnetfeldes oder in

Gegenrichtung des Magnetfeldes ausrichten, die Position in Richtung des Magnetfeldes entspricht dem geringsten Energieniveau. Eine Mehrzahl an Protonen nimmt diese energetisch günstigere Position ein, so dass es zu einer Nettomagnetisierung des Objekts kommt.

Da die longitudinale Magnetisierung konstant bleibt und deshalb nicht zu einem messbaren Signal führt, muss eine zusätzliche oszillierende transversale Magnetisierung in die X-Y-Ebene (Transversalebene) durchgeführt werden, wozu ein mit der Larmor-Frequenz eingestrahelter Radiowellenpuls (RF-Puls) dient. Die Atomkerne können bei der Larmor-Frequenz eingestrahelte Radiopulse absorbieren und später wieder abstrahlen, wie als „nuclear magnetic resonance“ von den beiden Wissenschaftlern Felix Bloch und Edward M. Purcell unabhängig voneinander beschrieben. 1952 wurden beide Forscher für ihre Arbeiten zu diesem Thema mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.

Dieser RF-Puls führt zum Übertreten eines Atomkerns auf ein höheres Energieniveau und um eine Auslenkung des Spins von der Z-Achse, entsprechend der Stärke des RF-Pulses. Somit kann mit einem eingestrahelten Radiopuls mit der Larmor-Frequenz eine Magnetisierung in der X-Y-Ebene erreicht werden. Den Winkel der Auslenkung von der Z-Achse nennt man Anregungswinkel oder auch „Flip-Winkel“. Diese Magnetisierung ist eine oszillierende Magnetisierung, da sie aus einem wellenförmigen Puls abgeleitet ist. Somit kann sie, im Gegensatz zur longitudinalen Magnetisierung, in äußeren Radiofrequenzantennen ein Signal induzieren, welches mittels Empfangsspulen gemessen werden kann und eine Information über den Atomkern enthält.

Dieses Signal enthält verschiedenste Frequenzen, die zur Bilderzeugung erst einmal voneinander getrennt werden müssen. Diese Trennung erfolgt mathematisch mithilfe der nach ihrem Entdecker benannten Fourier-Transformation und kann zur Bilderzeugung verwendet werden.

Von besonderem Interesse für die Magnetresonanztomographie sind somit geladene Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen wie die von  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{13}\text{C}$  und  $^{17}\text{O}$  und  $^{31}\text{P}$ , wobei aufgrund des starken Dipolmomentes und des universellen

Vorkommens im menschlichen Körper der Wasserstoff in der MR-Bildgebung die eine herausragende Rolle spielt.

## **5.2 Relaxationszeiten und übliche Wichtungen in der MRT**

### **5.2.1 T1-Relaxationszeit**

Die T1-Relaxationszeit wird auch longitudinale oder Spin-Gitter Relaxationszeit genannt. Sie beschreibt die für ein Gewebe charakteristische Zeit, die ein Atomkern nach Auslenkung durch einen 90° Puls in die Transversalebene braucht um wieder in den Äquilibriumzustand zurückzukehren. Der Definition nach beschreibt der T1-Wert genau die Zeit, die benötigt wird um wieder 63% der Ruhemagnetisierung zu erreichen. Diese Zeit hängt davon ab, wie gut die Atome ihre Energie an ihre jeweilige Umgebung (Gitter) abgeben können. Beispielsweise sind freie Wassermoleküle sehr beweglich und können somit schlecht die durch den Puls aufgenommene Energie an die Umgebung abgeben, folglich ist der T1-Relaxationszeit von Wasser hoch. Andererseits weist der Wasserstoff, wenn er in Fett gebunden ist aufgrund der Größe und der Struktur der Moleküle eine deutlich geringere Eigenbewegung auf und vermag die aufgenommene Energie schneller an die Umgebung abzugeben, was in einer kürzeren T1-Relaxationszeit resultiert.

In den klassischen Spinecho-Verfahren erhält man ein T1-gewichtetes Bild, wenn man die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE) kurz wählt, wobei zu beachten ist, das TE so kurz sein muss, dass möglichst wenig T2-Kontrast entsteht. Je kürzer die TR ist, desto besser wird der T1-Kontrast, jedoch nimmt dadurch auch die Signalstärke ab.

### **5.2.2 T2-Relaxationszeit**

Die T2-Relaxationszeit wird auch transversale Relaxationszeit oder Spin-Spin Relaxationszeit genannt. Sie beschreibt die für ein Gewebe charakteristische Zeit, in der es zu einem Abfall der Nettomagnetisierung in der X-Y-Ebene auf 37% des Ausgangswertes nach Auslenkung kommt. Diese Relaxationszeit entsteht durch den Phasenverlust der rotierenden Atomkerne durch lokale Feldinhomogenitäten, die



entweder durch das anliegende Hauptmagnetfeld oder durch magnetische Momente benachbarter Atomkerne verursacht werden. Somit bleibt die Transversalmagnetisierung in Flüssigkeiten länger vorhanden als in Feststoffen. Somit ist der T2-Wert von Wasser höher als der von Fettgewebe.

Die T2-Relaxationszeit ist im Vergleich zur T1-Relaxationszeit immer kurz, da die Transversalmagnetisierung immer schneller abnimmt als sich die Longitudinalmagnetisierung wieder herstellt.

In den klassischen Spinecho-Verfahren erhält man ein T2-gewichtetes Bild, wenn man TR und TE lang wählt.

### **5.2.3 T2\*-Relaxationszeit**

T2\*-Relaxationszeit beschreibt den Abfall der transversalen Magnetisierung durch Feldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes und der Spin-Spin Relaxationszeit. Diese Feldinhomogenitäten sind zum Teil durch das MRT-System verursacht und zusätzlich abhängig vom untersuchten Objekt und dessen geweblicher Zusammensetzung.

Somit ist T2\*, anders als T1- und T2-Relaxationszeit, nicht gewebsspezifisch. Der T2\* Zerfall ist immer schneller als der T2 Zerfall, somit ist T2\* immer kürzer als T2.

Dieser Abfall der transversalen Magnetisierung und somit der Signalintensität wird auch „Freier Induktionszerfall“ oder „Free Induction Decay“ (FID) genannt.

## **5.3 Aufbau eines Magnetresonanztomographen**

### **5.3.1 Magnet**

Um ein entsprechend starkes äußeres Magnetfeld zu gewährleisten, braucht ein Magnetresonanztomograph (MRT) einen entsprechend dimensionierten Magneten, in den das zu untersuchende Objekt eingebracht werden kann. Die Feldstärke dieses Magneten ist eine entscheidende Kennzahl eines Magnetresonanztomographen. Jedes

in einem MRT untersuchte Objekt wird diesem Magnetfeld ausgesetzt und die Atome richten sich entlang der Achse des äußeren Magnetfeldes aus. Der Magnet ist so konstruiert, dass das Magnetfeld im zu untersuchenden Bereich eine möglichst hohe Feldhomogenität aufweist, die eine Grundvoraussetzung ist, um möglichst exakte Bildinformationen gewinnen zu können.

Um ein solches stabiles, statisches Magnetfeld zu erreichen sind verschiedene Magnetarten geeignet, beispielsweise Permanentmagnete oder Elektromagnete. Um homogene Feldstärken von 1,5 Tesla oder mehr zu erreichen, werden in einem MRT überwiegend supraleitende Elektromagnete eingebaut. Diese werden in der Regel mittels flüssigem Helium gekühlt, um die notwendige Temperatur nahe dem absoluten Nullpunkt zu erhalten. Diese niedrige Temperatur ist notwendig, um das Metall der Magnetspulen supraleitend zu machen. Die Supraleitung bedingt, dass der Strom in der Spule des Magneten widerstandsfrei fließen kann. Da das so entstandene Magnetfeld zwar bis zu einem gewissen Grad homogen ist, diese Homogenität jedoch nicht für die artefaktfreie Bilderzeugung ausreicht, werden zusätzlich noch Ausgleichsspulen eingebaut, die sogenannten Shim-Spulen. Mit durch sie erzeugten Ausgleichsfeldern lässt sich die Magnetfeldinhomogenität reduzieren.

Dieses äußere Magnetfeld wird zusätzlich durch sogenannte Gradienten beeinflusst um ein magnetisches Gefälle im Untersuchungsbereich zu erhalten, da in einem komplett homogenen Feld keine Ortsinformationen verfügbar wären. Diese liegen in den drei orthogonalen Raumrichtungen X, Y und Z an, um die Möglichkeit einer dreidimensionalen Ortskodierung nutzbar zu machen.

### **5.3.2 Sender/Empfänger**

Zum Einstrahlen des zur Anregung verwendeten Hochfrequenzpulses nahe der Larmor-Frequenz wird eine Sendespule benutzt. Der erforderliche Puls wird in dem Sendeteil des Geräts erzeugt. Das zu untersuchende Objekt muss innerhalb dieser Spule liegen. Häufig hat diese Sendespule zugleich die Funktion des Empfängers im Sinne einer Antenne zur Aufnahme des elektromagnetischen „Echos“ der eingestrahelten Pulssequenz. Dazu sollte die Resonanzfrequenz der Spule möglichst

nahe an der Frequenz des Echos liegen. Es gibt mehrere Bauformen von Spulen. Die für diese Arbeit verwendete Spule ist eine sattelförmige Oberflächenspule mit einer quadratischen Anordnung der Spulenelemente (2x2-Anordnung).

Der Empfänger nimmt dieses von der Spule aufgenommene Signal auf, das typischerweise im Mikrovoltbereich liegt, und verstärkt es derart, dass es weiter verarbeitet werden kann.

### **5.3.3 Signalverarbeitung**

Die während eines Auslesevorganges akquirierten Daten bilden eine sogenannte Fourier-Zeile mit einem Index, welcher K-Wert genannt wird. Mehrere Auslesevorgänge ergeben den sogenannten K-Raum. Die Rohdaten dieses k-Raums werden in der Regel mit Hilfe der Fourier-Transformation in ein Bild überführt, welches die Morphologie des untersuchten Objektes darstellt.

## **5.4 Besonderheiten der Hochfeld-MRT**

Der Vorteil hoher Feldstärken ist ein verbessertes Signal zu Rausch Verhältnis (SNR), welches dazu genutzt werden kann bei gleichem SNR die Auflösung zu erhöhen oder bei gleicher Auflösung die Untersuchungszeit zu verringern (Edelstein et al. 1986). Dieses basiert darauf, dass sich das Signal quadratisch zur Feldstärke verhält, das Rauschen jedoch nur linear ansteigt. Somit ermöglicht eine Verdoppelung der Feldstärke ein um den Faktor 2 erhöhtes SNR.

Als Hochfeld-MRT betrachtet man MRT-Geräte von 3 oder mehr Tesla Feldstärke. Magnetresonanztomographen mit 3 Tesla haben bereits Eingang in die klinische Routine gefunden. Zusätzlich gibt es einzelne 7 Tesla Geräte, die der Forschung vorbehalten sind und überwiegend neuroradiologisch genutzt werden. Hier ist eine Forschung am Menschen bereits möglich. Es wird jedoch von knapp einem Drittel der Probanden über Schwindel bei der Lagerung im Gerät und von 11% über einen metallischen Geschmack während der Untersuchung berichtet, diese Zahlen sind höher als bei niedrigen Feldstärken (Versluis et al. 2012).

Die Larmor-Frequenz  $\omega$  der untersuchten Elemente ändert sich bei einer Änderung der Feldstärke  $B_0$  entsprechend der Larmor-Gleichung  $\omega = \gamma * B_0$ , da das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  konstant ist.

Die somit erforderlichen höheren Frequenzen des Radiofrequenzpulses führen zu einer deutlich erhöhten Erwärmung des zu untersuchenden Gewebes; die Beziehung zwischen Feldstärke und absorbiertener Energie ist in etwa quadratisch, was bedeutet, dass bei doppelter Feldstärke etwa die vierfache Energie absorbiert wird (Schick 2005).

Zusätzlich zeigt sich eine Änderung der Relaxationszeiten, beispielsweise ist in der Leber bei 3 Tesla die T1-Relaxationszeit bis zu 38% länger und die T2-Relaxationszeit um bis zu 26% kürzer als bei 1,5 Tesla (de Bazelaire et al. 2004).

Für kleine Versuchstiere stehen noch höhere Feldstärken zur Verfügung, da beim narkotisierten Tier die Symptome, die von menschlichen, wachen Probanden geschildert werden, nicht von Relevanz sind. Es kann jedoch zu einer Erwärmung des Versuchstiers kommen, somit sollte auf eine Überwachung der Körpertemperatur nicht verzichtet werden. Bei den verwendeten kleinen Tieren kommt besonders der Aspekt der höheren möglichen Auflösungen zum Tragen, da die Organe von diesen Versuchstieren (beispielsweise Nagetieren) naturgemäß deutlich kleiner sind als die des Menschen.

## **6. Material und Methoden**

### **6.1 Versuchsaufbau**

#### **6.1.1 Versuchstiere**

Alle Tiere wurden in den Einrichtungen des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg unter kontrollierten Bedingungen mit frei verfügbarer Nahrung und Wasser gehalten. Das Gewicht der Mäuse wurde jeweils direkt im Anschluss an die jeweilige MRT bestimmt.

Zehn C57/BL6 Mäuse (Charles River, Deutschland) (mittleres Gewicht 21,3 g / Standardabweichung: 0,95g) wurden an der Aorta untersucht.

Zehn C57/BL6 Mäuse (Charles River, Deutschland) (mittleres Gewicht 22,4 g / Standardabweichung: 1,2g) wurden bezüglich des linken Ventrikels untersucht.

#### **6.1.2 Lagerung der Versuchstiere**

Die Mäuse wurden in beiden Versuchsanordnungen jeweils in Bauchlage in der Spule gelagert. Zur Überwachung und zur Ableitung des zur Triggerung benötigten EKG-Signals wurden EKG-Elektroden (3M Red Dot Neonatal Monitoring Electrodes, 3M Health Care, St.Paul, MN, USA) an beiden Vorderpfoten angebracht. Ergänzend wurde handelsübliches EKG-Gel zur Verbesserung der Signalstärke auf die Pfoten aufgebracht. Zusätzlich wurde den Tieren zur Ableitung eines Atemsignals ein Atemsensor (Graseby Infant Respiratory Sensor, Smith Medical Germany, Grasbrunn, Germany) angrenzend an die ventrale Rumpfwand positioniert. Die Lage der Sensoren wurde so lange korrigiert, bis am Auslesegerät ein störungsfreies Signal mit großer Amplitude zu erkennen war.

Auf dem Rücken der Tiere wurde eine per Schlauchverbindung mit einem konstant bei 40 °C temperierten Wärmebad verbundene, wasserdurchflossene Decke gelegt, um die Temperatur der Versuchstiere während des ganzen Untersuchungsganges bei 36 °C konstant zu halten und eine Schädigung der Tiere durch eine eventuelle Unterkühlung zu vermeiden. Diese Decke wurde mittels Klebeband gegen

Verrutschen gesichert. Die Kerntemperatur der Tiere wurde während der Versuche mittels einer rektalen Temperatursonde überwacht.

Die mittels der oben genannten Sensoren gewonnenen physiologischen Daten wurden während der Untersuchung über einen externen Computer mittels der zugehörigen Software verarbeitet und überwacht (PC-SAM32, Sa Instruments Inc., Stony Brook, NY, USA). Die so gewonnenen physiologischen Daten wurden mittels dieser Software zur Triggerung der prospektiv getriggerten Sequenzen verwendet.

### **6.1.3 Narkose**

Die Tiere wurden mittels eines Gemisches aus 5% Isofluran und 95% Sauerstoff in einer selbstgebauten Kammer zur Narkoseeinleitung narkotisiert. Die Narkose wurde während der Messungen mittels eines Gemisches von 0,5% bis 2,5% Isofluran und 99,5% - 97,5% reinem Sauerstoff aufrechterhalten, welches über einen, der verwendeten Spule zugehörigen, Atemkonus appliziert wurde. Die genauen Mischverhältnisse wurden mittels eines handelsüblichen Vaporisators (Isoflurane Vapor, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) erzeugt. Die Menge an appliziertem Narkotikum variierte von Tier zu Tier und hatte das Ziel eine stabile Narkose mit konstanten Herz- und Atemfrequenzen zu erreichen. Der Sauerstofffluss betrug konstant 1,5 l/Minute.

Während der Narkose wurden alle Tiere kontinuierlich auf Herzfrequenz, Atemfrequenz und rektale Körpertemperatur überwacht. Keine der durchgeführten Narkosen musste aufgrund auffälliger physiologischer Parameter unterbrochen werden. Kein Tier starb während der Messungen.

## **6.2 Verwendete Geräte**

### **6.2.1 Magnetresonanztomograph**

Die Untersuchungen wurden in einem Bruker Biospec 94/20 MRT-Gerät (Bruker, Ettlingen, Deutschland) mit einer horizontalen Bohrung von 20 cm durchgeführt. Das

Gerät verfügt über ein Magnetfeld mit einer Feldstärke von 9,4 Tesla, das mittels eines supraleitenden Elektromagneten erzeugt wird. Die notwendige Supraleitung wird mittels einer Kühlung des Magneten in flüssigem Helium auf die notwendige Sprungtemperatur aufrechterhalten.

Die zur Steuerung des MRT-Geräts verwendete Software ist die vom Hersteller zur Verfügung gestellte Version Paravision 5.1, welche die IntraGate® Software (Abbildung 1) beinhaltet. Die Software Paravision erlaubt die Steuerung des Gerätes, die Datenakquisition und die Rekonstruktion der gewonnenen Datensätze zur Ausgabe von Bilddatensätzen. Darüber hinaus ermöglicht sie den Export der Bild- und Rohdatensätze auf externe Workstations zur Weiterverarbeitung oder Auswertung.

### **6.2.2 Gradient**

Der verwendete Gradient ist ein wassergekühlter BGA 12s (Bruker, Ettlingen, Deutschland) mit einer maximalen Feldstärke von 675 mT/m, einer Gradientenanstiegszeit von 130 ms, einer Slew Rate (Quotient aus maximaler Gradientenamplitude und Gradientenanstiegszeit) von 4673 T/m/s und einer maximalen Bandbreite von 100 kHz.

### **6.2.3 Spule**

Zur Anwendung kam eine unmodifizierte, sattelförmige 2 x 2 Kanal Oberflächenspule, die vom Anbieter (Bruker BioSpin, Ettlingen, Deutschland) ursprünglich zur Messung in Ratten entworfen wurde. An dieser Spule wurde ein Atemkonus angebracht, über den dem Versuchstier das Inhalationsnarkotikum während der Messung in der für den Versuchsaufbau erforderlichen Position appliziert werden kann.

### **6.3 Verwendete Sequenz: FLASH**

FLASH – Fast Low Angle SHot - ist eine Gradientenechosequenz mit einer sehr geringen Repetitionszeit, die geeignet ist, bewegte Organe ohne Bewegungsartefakte abzubilden. Hierzu wird ein sehr geringer Flip-Winkel genutzt, was eine kurze Repetitionszeit erlaubt, da immer nur ein Teil der Protonen durch den RF-Puls angeregt wird. Diese Technik wurde erstmals von Frahm, Haase und Matthaei im Jahre 1986 angewendet (Frahm, Haase, and Matthaei 1986). Im Verlaufe mehrere Repetitionen einer FLASH-Sequenz bildet sich eine stabile longitudinale Magnetisierung heraus, die eine kontinuierliche Bildakquirierung ermöglicht, die transversale Magnetisierung wird durch einen Spoiler zerstört.

Eine FLASH-Sequenz ermöglicht T1 und T2\* gewichtete Bilder mit gutem Kontrast.

Zur Bildakquisition wurde aufgrund der oben genannten Vorteile eine FLASH-Sequenz gewählt. Die genauen Bildakquisitionsparameter bei der Aortenmessung sind Abschnitt 6.4.1 und die Parameter bei der Ventrikelmessung sind Abschnitt 6.4.2 zu entnehmen.

#### **6.3.1 Prospektiv getriggerte FLASH (PT)**

Bei prospektiv getriggerten Sequenzen werden über externe Sensoren kontinuierlich Herzschlag und die Atemlage des Versuchstieres ermittelt. Bezüglich des EKG kann man insbesondere über die R-Zacke auf den genauen Zeitpunkt im Herzzyklus schließen. Bei der Atemlage gibt es einen solchen Fixpunkt nicht, was zu Unregelmäßigkeiten der Messungen führen kann (Wood, Runge, and Henkelman 1988). Es wird nur dann ein Bild akquiriert, wenn das Herz in der entsprechenden Zyklusphase ist. Somit hängt die Anzahl der Bilder von der Anzahl der möglichen Akquisitionen ab, die in einen Herzzyklus passen und ist folglich bezüglich TR und der Länge des RR-Zyklus beschränkt. Die maximale Anzahl der Frames muss folglich manuell an das RR-Intervall angepasst werden:  $\text{Frames} = \text{RR-Intervall} / \text{TR}$ . Da die Anzahl der Frames bei diesem Ansatz vor der Untersuchung festgelegt werden muss, ist eine Schwankung der Herzfrequenz problematisch.



### **6.3.2 Retrospektiv getriggerte FLASH (RSG)**

Diese Sequenz nutzt eine alternative Methode zur Vermeidung von Bewegungsartefakten im Rahmen von Atemexkursion und Herzschlag. Dazu nimmt man zunächst kontinuierlich Bilder aus der Untersuchungsregion auf ohne Rücksicht auf die jeweilige Herzphase zu nehmen. Zusätzlich wird, meist ohne die Messzeit zu steigern, ein zusätzliches Signal aus der Mitte des K-Raums akquiriert (die sogenannte Navigatorsequenz), das bezüglich der Erkennung von Bewegungen die meisten Informationen enthält, die man MR-tomographisch erfassen kann (Brau and Brittain 2006). Die Zuordnung der akquirierten Bilder zur jeweiligen Phase im Herzzyklus erfolgt im Anschluss an die Beendigung der kompletten Messung anhand der Ergebnisse der Auswertung der Navigatorsequenz. Überschüssige Bilddaten, insbesondere die während der Inspiration oder der Atembewegung akquirierten, werden verworfen. Wenn der automatische Algorithmus keine verwertbaren Bilder produziert, können die zur zeitlichen Zuordnung wichtigen Parameter der Navigationssequenz manuell justiert werden. In diesem Ansatz kann folglich auf externe Triggergeräte und die Ableitung eines Atemsignals verzichtet (N. Jin et al. 2009; Lewis et al. 1986) und die Anzahl der Bilder pro Herzzyklus relativ frei gewählt werden.

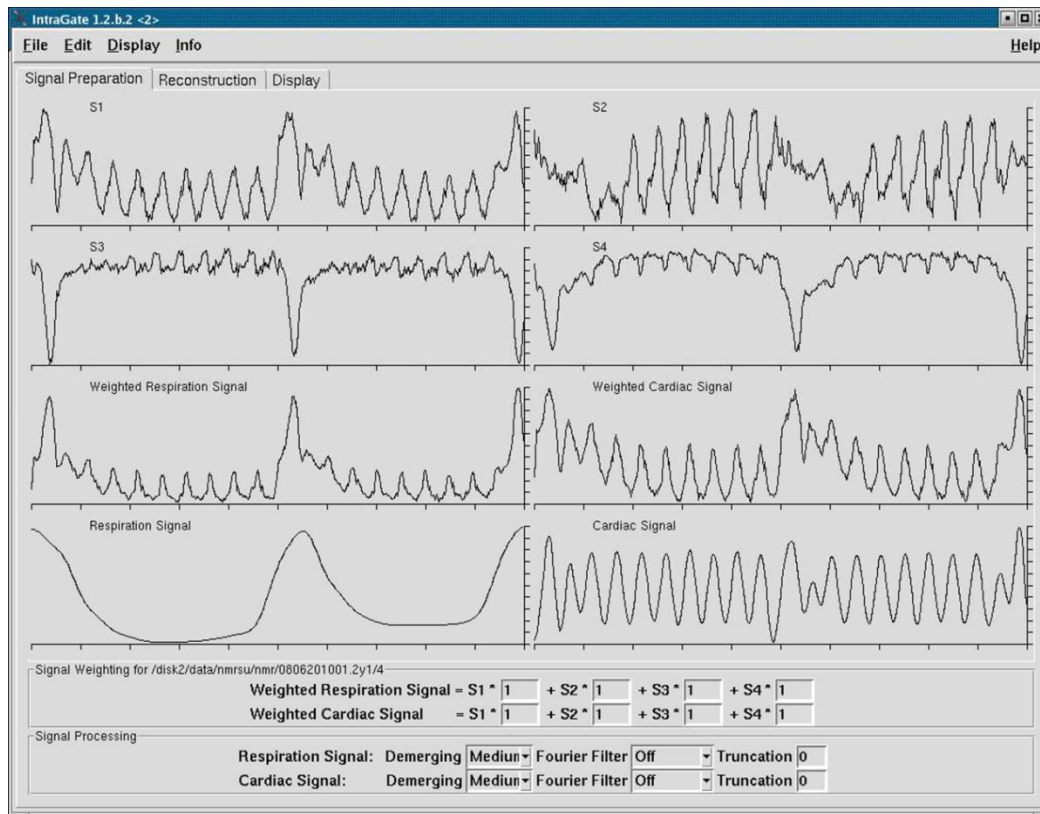


Abbildung 1: Bildschirmfoto der IntraGate® Software. Man erkennt anhand der Kurvenverläufe die automatisch aus der Navigatorsequenz gewonnenen Daten zu Atmung und Herzzyklus

### 6.3.3 Beschleunigte retrospektive FLASH (accRSG)

Diese Sequenz ist identisch mit der retrospektiven FLASH-Sequenz, nur dass zusätzlich die parallele Bildgebung mittels der zuerst 2002 beschriebenen Technik des „GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions“ (GRAPPA) (Griswold et al. 2002) aktiviert wurde. Hierbei wird die Akquisitionszeit dadurch verringert, dass in einem Signalempfänger mit mehreren Spulenelementen zeitgleich mit jedem Spulenelement ein Signal aufgenommen wird. Die akquirierten Signale werden zunächst im K-Raum zusammengefügt, um im Anschluss eine gemeinsame Fourier-Transformation zu durchlaufen. Folglich ist es möglich eine komplette Akquisition des K-Raums in etwa um den Faktor der Anzahl der benutzen Spulenelemente schneller durchzuführen. Hierzu müssen jedoch die Signale der einzelnen Spulenelemente gewichtet (kalibriert) werden. GRAPPA basiert auf dem zuvor publizierten SMASH-Ansatz, ist jedoch im Gegensatz zu diesem selbstkalibrierend,

d.h. eine Wichtung der von den verschiedenen Spulenelementen empfangenen Signale erfolgt automatisch.

Zusätzlich wurde die Bildmatrix von 256 x 256 auf 160 x 160 Pixel gesenkt um eine noch höhere Geschwindigkeit bei der Bildakquisition zu erzielen. Die beschriebene Technik wird schon seit mehreren Jahren in der kardiovaskulären Bildgebung am Menschen angewendet (H. Jin et al. 2009; Wintersperger et al. 2003).

## 6.4 Messprotokoll

### 6.4.1 Aorta

Beide Sequenzen wurden im rechten Winkel zur Gefäßachse der Aorta ascendens auf Höhe des Truncus pulmonalis in identischer Position akquiriert. Der Navigator wurde in gleicher Orientierung und Position mit geringem Flip-Winkel platziert, um Sättigungseffekte zu vermeiden.

400 Repetitionen wurden während der Akquisition der Rohdaten der RSG-Sequenz durchgeführt. Während der Datenrekonstruktion wurden jedoch nur 70% dieser Daten genutzt, da der Rest aufgrund der Atmung des Tiers unbrauchbar war. Folglich wurden die akquirierten Daten von 280 Repetitionen zur Rekonstruktion von 25 Bildern des Herzzyklus genutzt, somit etwa elf Repetitionen pro Bild.

Mittels der PT-Sequenz wurden 8 Repetitionen pro Schicht aufgenommen.

Auf eine Messung mittels der beschleunigten RSG-FLASH Sequenz wurde in Anbetracht der niedrigen Auflösung verzichtet.

Die Akquisitionszeiten (TA) inklusive Triggerung und Gating wurden für die jeweils durchgeführten Sequenzen festgehalten.

<b>Aorta</b>	<b>TR</b>	<b>TE</b>	<b>Flip</b>	<b>FOV</b>	<b>Matrix</b>	<b>Pixel Größe</b>	<b>Schicht- dicke</b>	<b>Cine Bilder</b>
<b>PT</b>	6,2	2,1	10°	(20 mm) <sup>2</sup>	384 <sup>2</sup>	(52 µm) <sup>2</sup>	1 mm	RR / TR
<b>RSG</b>	6,5	2,5	10°	(20 mm) <sup>2</sup>	384 <sup>2</sup>	(52 µm) <sup>2</sup>	1 mm	25

*Tabelle 1:* Verwendete Sequenzparameter bei der Messung der Aortendistensibilität.

## 6.4.2 Linker Ventrikel

Zunächst wurde die korrekte Lage des Versuchstieres mittels einer multiplanaren Planungssequenz überprüft (TriPilot large FOV) und die Lage des Tieres ggf. so angepasst, dass das Herz mittig in Relation zur Spule lag. Im Anschluss erfolgte das manuelle Anpassen des Magnetfeldes zur Maximierung der Feldhomogenität im Messbereich.

Dann wurde eine weitere multiplanaren Planungsuntersuchung durchgeführt.

Anhand der vorherigen Sequenz erfolgte nun die Planung eines ersten 4-Kammerblickes.

Daraufhin erfolgte anhand des 4-Kammerblickes die Planung eines senkrecht darauf stehenden Kurzachsenblickes und anschließend des hierzu senkrecht stehenden 2-Kammerblickes.

Anhand der vorherigen Untersuchungen wurden die benötigten Kurzachsenschnitte identischer Geometrie für die PT, RSG und accRSG Sequenzen geplant und jeweils noch 2-Kammerblicke erstellt. Der Sättigungspuls lag in der jeweiligen Ebene.

Darüber hinaus wurden während der Akquisition jeder Schicht jeder Sequenz (PT, RSG und accRSG) die Herzfrequenz (HF) und die Atemfrequenz (AF) bestimmt und festgehalten. Hierzu wurde die als Trigger dienende Software zur Überwachung physiologischer Parameter genutzt. Des Weiteren wurde die Dauer der jeweiligen Messungen (TA) und des gesamten Untersuchungsganges festgehalten.

Ventrikel	TR	TE	Flip	FOV	Matrix	Pixel Größe	Schicht Dicke	Parallele Bildgebung	Cine Bilder
PT	5,7	2,1	20°	(25 mm) <sup>2</sup>	256 <sup>2</sup>	98 µm <sup>2</sup>	1 mm	1	20
RSG	5,6	1,5	20°	(25 mm) <sup>2</sup>	256 <sup>2</sup>	98 µm <sup>2</sup>	1 mm	1	20
accRSG	5,6	1,6	20°	(25 mm) <sup>2</sup>	160 <sup>2</sup>	156 µm <sup>2</sup>	1 mm	2	20

*Tabelle 2:* Verwendete Sequenzparameter bei der Messung der Ventrikelfunktion für die drei getesteten Sequenzen.

## **6.5 Auswertung**

### **6.5.1 Aorta**

#### **6.5.1.1 Quantitative Auswertung**

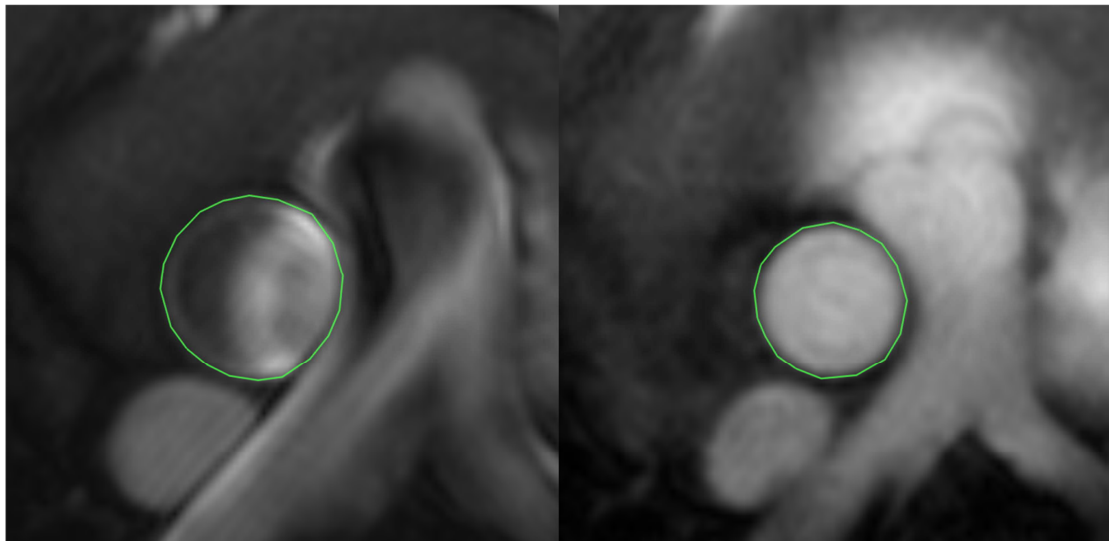
Nach Transfer der DICOM-Daten auf einen externen Computer wurde mittels Osirix 3.8.1 32 Bit (Pixmeo Sarl, Bernex, Swizerland) und des "Closed Polygon" Werkzeugs die Begrenzung der Aortenwand gegen das Aortenlumen eingezeichnet. Die Software erlaubte dann über ein Histogramm der ROI die absolute Zahl der Voxel und somit die endoluminale Fläche der Aorta in der Diastole (AED) und der Systole (AES) zu bestimmen (siehe Abbildung 2). Die Änderung ( $\Delta A$ ) der Fläche zwischen beiden Herzzyklusphasen mittels der Formel  $\Delta A = AED - AES$  berechnet (siehe Abbildung 2).

Die jeweilige ROI wurde von zwei unabhängigen, zur angewandten Untersuchungstechnik verblindeten Untersuchern unabhängig voneinander eingezeichnet und die mittels Histogramm ermittelte Fläche zur weiteren Auswertung notiert. Die Untersucher waren zwei erfahrene Radiologen aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Die Messungen wurden an denselben Bilddatensätzen von jedem der beiden Auswerter unabhängig voneinander zweimal, jeweils im Abstand von sechs Wochen, durchgeführt, um eine Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität der jeweiligen Methode zu ermöglichen.

#### **6.5.1.2 Qualitative Auswertung**

Bezüglich der Aorta ascendens wurde die Bildqualität durch die beiden Untersucher bezüglich Flussartefakten (Q1) und derer Beeinflussung der Abgrenzbarkeit von Blut/Gefäßwand (Q2) bewertet. Die gleichen Bewertungen wurden bezüglich Trigger-Artefakten (Q3) und derer Beeinflussung der Abgrenzbarkeit von Blut/Gefäßwand (Q4) durchgeführt. Des Weiteren wurden von beiden Untersuchern Irregularitäten bei der Darstellung des Herzzyklus (Q5) und die Eignung der Sequenz zur Bestimmung der Aortendistensibilität (Q6) bewertet. Die Bewertungen erfolgten jeweils anhand einer 5-stufigen Ordinalskala, wobei 1 für den besten und 5 für den

schlechtesten Bildeindruck stand. Sowohl die diastolische als auch die systolische Phase wurden auf diese Weise ausgewertet.



*Abbildung 2a/b:* Endsystolische (links) und enddiastolische (rechts) Region of Interest (ROI) in der Aortenwurzel derselben Schicht, wie sie von den Untersuchern während der Auswertung in der RSG-FLASH Sequenz eingezeichnet wurden. Die Linie markiert die Grenze zwischen Blut und Aortenwand.

### **6.5.2 Linker Ventrikel**

Nach Transfer der DICOM-Daten auf einen externen Computer wurde manuell mittels der Software Osirix 3.8.1 32 Bit (Pixmeo Sarl, Bernex, Swizerland) und dem “Closed Polygon” Werkzeug die äußere und innere Begrenzung des Myokards des linken Ventrikels eingezeichnet. Mit Hilfe eines durch die Software erstellten Histogramms konnte die absolute Zahl der Voxel innerhalb des linken Ventrikels und des Myokards des linken Ventrikels in jeder akquirierten Schicht in Endsystole- und Enddiastole gemessen werden (siehe Abbildung 3). Die Enddiastole und Endsystole wurden anhand der subjektiv größten, respektive der kleinsten Ausdehnung des linken Ventrikels festgelegt.

Diese Evaluation erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher und zu zwei Zeitpunkten mit 6 Wochen Abstand. Die doppelte Durchführung der Auswertung diente zur Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität. Bei diesen

Untersuchern handelte es sich jeweils um einen radiologischen Assistenzarzt und einen Facharzt für Radiologie.

Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV), Schlagvolumen (SV), Ejektionsfraktion (EF), Auswurfleistung (cardiac output, CO) und myokardiale Masse (MyoM) wurden für alle akquirierten Sequenzen mittels folgender Formeln berechnet. Das X entspricht der jeweiligen Schicht.

$$LVEDV = \left( \frac{FOV}{Matrix} \right) * \text{Anzahl der Voxel im linken Ventrikel enddiastolisch} * 1 \text{ mm}$$

$$LVESV = \left( \frac{FOV}{Matrix} \right) * \text{Anzahl der Voxel im linken Ventrikel endsystolisch} * 1 \text{ mm}$$

$$SV = LVEDV - LVESV$$

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} * 100$$

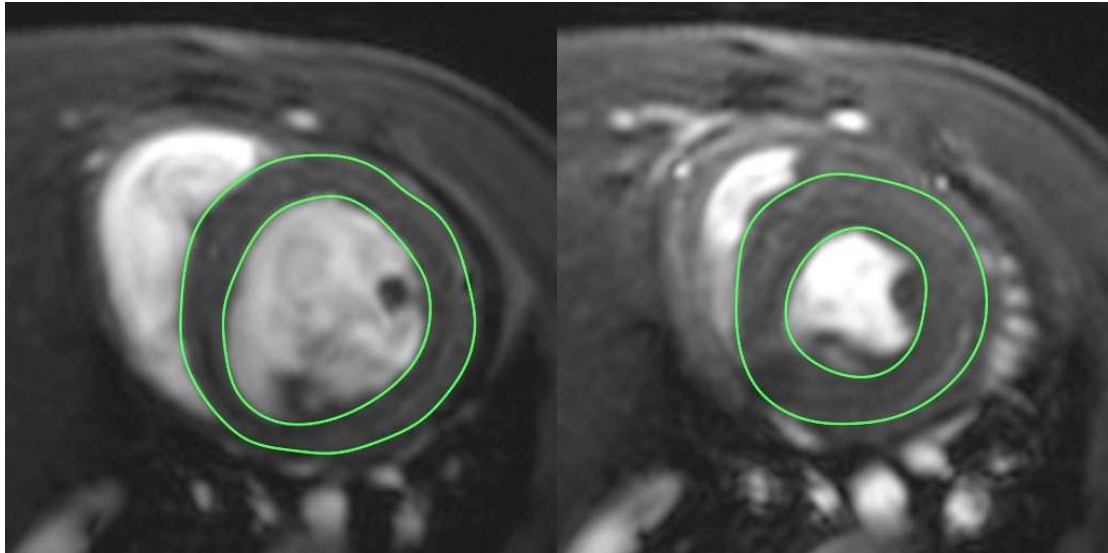
$$CO = \sum_{x=1}^6 SV_x * \text{Herzfrequenz}_x$$

$$VolMyoSys = \left( \frac{FOV}{Matrix} \right) * \text{Anzahl der Voxel Myocard in der Endsystole} * 1 \text{ mm}$$

$$VolMyoDia = \left( \frac{FOV}{Matrix} \right) * \text{Anzahl der Voxel Myocard in der Enddiastole} * 1 \text{ mm}$$

$$MyoM = \frac{(VolMyoSys + VolMyoDia)}{2} * 1.05 \quad (\text{Young et al. 2009})$$

Diese physiologischen Daten wurden mittels einer eigens angefertigten Microsoft Excel 2008 für Mac Tabelle (Microsoft Corporation, Redmont, USA) mittels der oben genannten Formeln automatisch aus den von den Untersuchern gemessenen Voxelzahlen pro Schicht und der während der jeweiligen Aufnahme gemessenen Herzfrequenz errechnet.



*Abbildung 3a/b:* Enddiastolische und endsystolische Region of Interest (ROI) im linken Ventrikel derselben Schicht in der RSG-Sequenz, wie sie von den Untersuchern während der Auswertung eingezeichnet wurden. Die Linien markieren das Myokard mit seiner inneren und äußeren Kontur.

## **6.6 Statistik**

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels GraphPad Prism 5.00 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA), einer kommerziell verfügbaren Software durchgeführt.

### **6.6.1 Aorta**

Zunächst wurden die ermittelten Messwerte mittels eines D'agostino und Pearson omnibus normality tests hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung überprüft. In allen Fällen konnte mit Hilfe des Tests eine Normalverteilung nachgewiesen werden. Anschließend wurden die statistischen Unterschiede zwischen mittlerer Gefäßfläche beider Sequenzen jeder Auswertung und  $\Delta A$  aller Messungen beider Untersuchungen mittels Students T-test (gepaarter T-Test) ausgewertet.

Die Unterschiede der qualitativen Bewertungen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bewertet.



Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Untersuchungen wurde eine Bland-Altman Analyse der ermittelten Gefäßquerschnittsflächen in Enddiastole (AED, Endsystole (AES) und der Aortendistensibilität ( $\Delta A$ ) für beide Untersucher und Sequenzen durchgeführt.

Als signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen.

### **6.6.2 Linker Ventrikel**

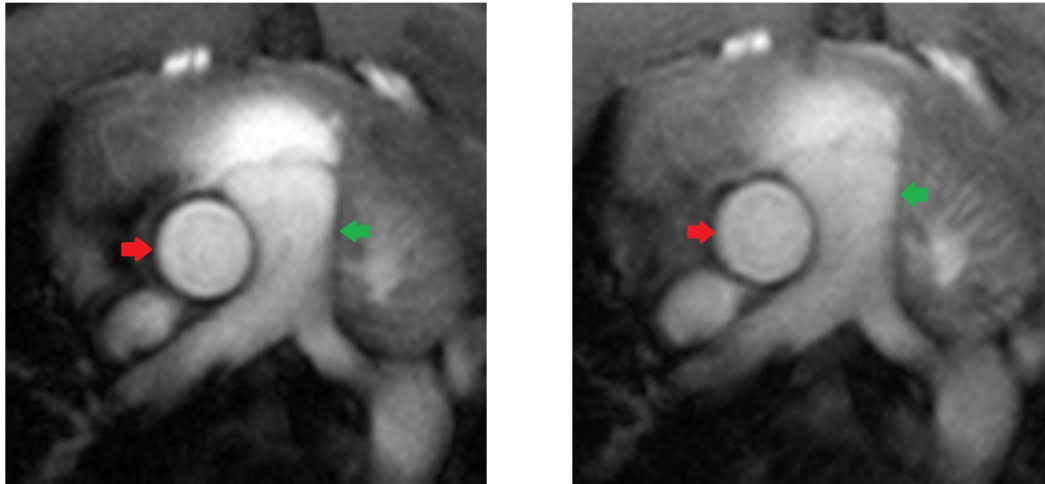
Zunächst wurden die Messwerte mittels eines D'agostino und Pearson omnibus normality tests hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung überprüft. Da eine Normalverteilung vorlag und es sich um einen statistischen Vergleich von 10 Messungen in 3 Gruppen handelt, wurde die statistische Auswertung mittels eines One-way ANOVA und eines post-hoc Bonferroni multi-comparison Test durchgeführt. Als signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen.

Zusätzlich wurde wie bei der Aorta eine Bland-Altman Analyse der LVEDV, LVESV, SV und EF zur Beurteilung der Intra- und Interobservervariabilität für beide Untersucher und beide Sequenzen durchgeführt.

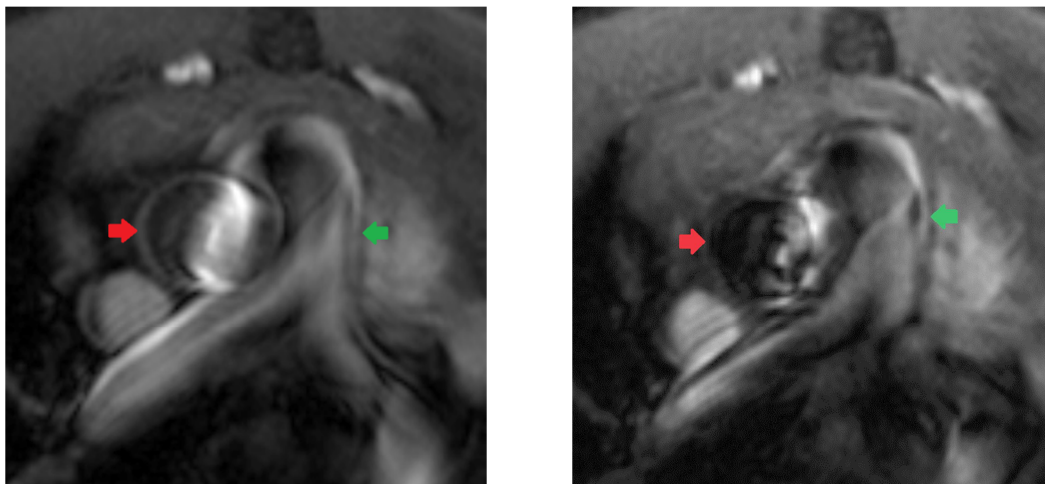
## 7. Ergebnisse

### 7.1 **Bildergebnisse**

#### 7.1.1 **Aorta**

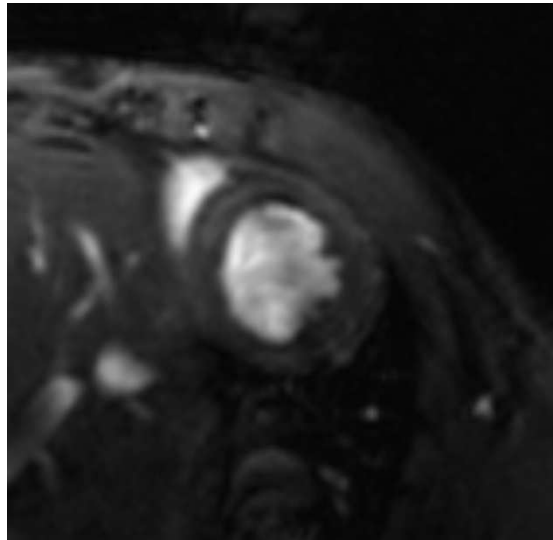


*Abbildung 4a/b:* Diese Abbildung zeigt die Aorta ascendens während der Diastole. Links die IntraGate® und rechts die prospektiv getriggerte Technik. Die Aortenwand lässt sich in beiden Abbildungen vergleichbar gut abgrenzen. Der rote Pfeil markiert die Aorta ascendens, der grüne Pfeil den Truncus pulmonalis.

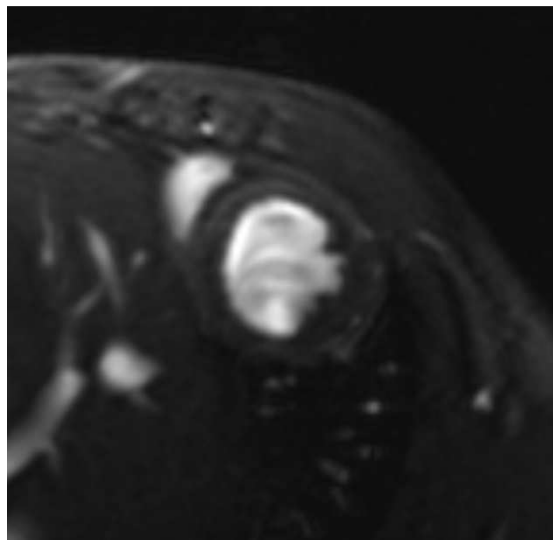


*Abbildung 5a/b:* Die Aorta ascendens in der Systole, links die IntraGate® und rechts die prospektiv getriggerte Technik. Wenngleich beide Untersuchungstechniken deutliche Flussartefakte aufweisen, so sind diese bei der mit retrospektivem Gating akquirierten IntraGate® Sequenz (linkes Bild) geringer ausgeprägt und die Aortenwand ist besser abgrenzbar als bei der prospektiv getriggerten Sequenz (rechtes Bild).

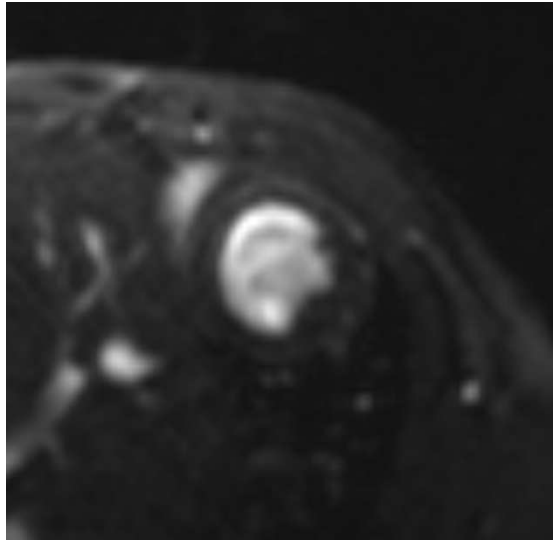
### 7.1.2 Linker Ventrikel



*Abbildung 6:* Diese Abbildung zeigt den linken Ventrikel einer Maus im Kurzachsenschnitt, welcher mit der prospektiv getriggerten Technik erstellt wurde. Man beachte die gute Abgrenzbarkeit des Blutes (hell) von der Herzmuskulatur (dunkel).



*Abbildung 7:* Diese Abbildung zeigt den linken Ventrikel einer Maus im Kurzachsenschnitt, welcher mit der IntraGate® Technik und identischen Sequenzparametern wie Abbildung 6 erstellt wurde. Man beachte auch hier die gute Abgrenzbarkeit des Blutes (hell) von der Herzmuskulatur (dunkel).



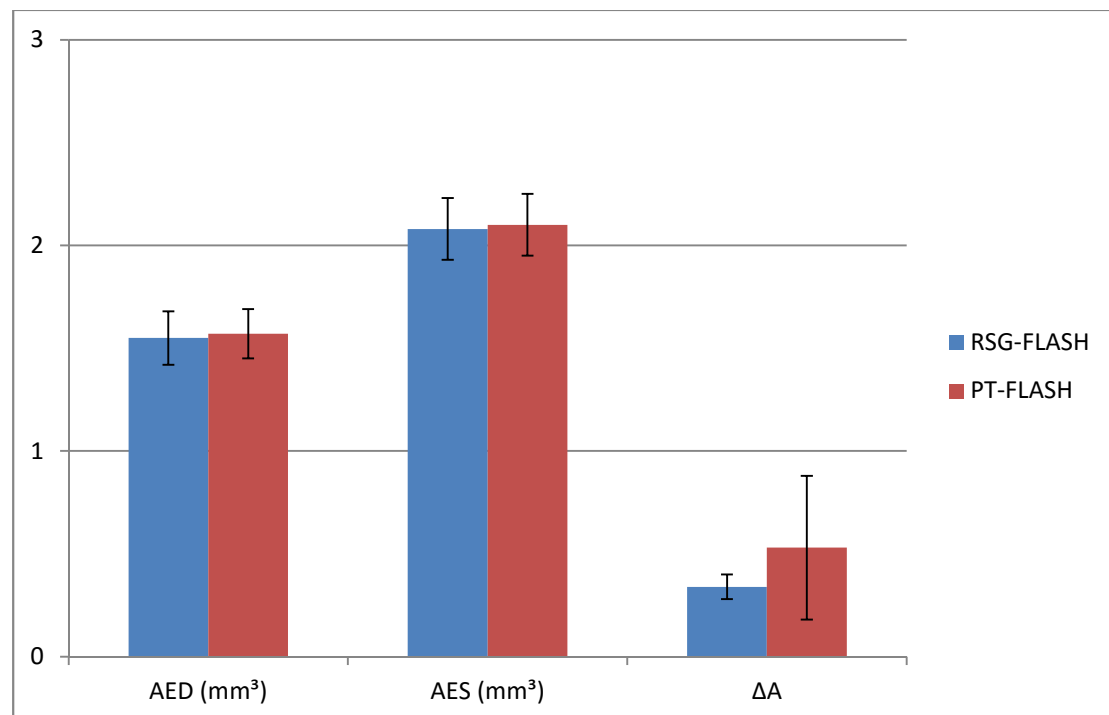
*Abbildung 8:* Diese Abbildung zeigt den linken Ventrikel einer Maus im Kurzachsenschnitt, welcher mit der beschleunigten IntraGate® Technik unter Nutzung paralleler Bildgebung erstellt wurde. Man beachte auch hier trotz deutlich verringerter Auflösung gegenüber Abbildung 6 und 7 die gute Abgrenzbarkeit des Blutes (hell) von der Herzmuskulatur (dunkel).

## 7.2 Quantitative Ergebnisse

### 7.2.1 Aorta:

	<b>AED</b> <b>(mm<sup>3</sup>)</b>	<b>AES</b> <b>(mm<sup>3</sup>)</b>	<b>ΔA</b> <b>(mm<sup>3</sup>)</b>
<b>RSG-FLASH</b>	1,55 ±0,13	2,08± 0,15	0,34±0,06
<b>PT-FLASH</b>	1,57±0,12	2,10±0,15	0,35±0,07
<b>p-Wert</b>	0,08	0,11	0,47

*Tabelle 3:* Ergebnisse der quantitativen Auswertung beider Sequenzen beider Auswerter und aller durchgeführten Auswertungen mit einem gepaarten T-Test. Unter Berücksichtigung des kleinen Stichprobenumfangs ergibt sich für keinen der ermittelten Parameter der Aortenfläche ein signifikanter Unterschied zwischen den Messesequenzen.



*Abbildung 9:* Quantitative Auswertung aller durchgeführten Messungen in beiden Sequenzen, die schwarzen Markierungen zeigen die Standardabweichung.

### 7.2.1.1 Intraobserver-Analyse

Die Messung der Aortendistensibilität wurde von jedem der beiden Auswerter zweimal durchgeführt, um eine Berechnung der Intraobservariabilitäten zu ermöglichen. Hierzu wurden die Verfahren nach Bland-Altman angewendet und die Ergebnisse bezüglich der AED, AES und  $\Delta A$  in Tabelle 4 aufgetragen.

	AED			AES			$\Delta A$		
	Bias (%)	Agreement		Bias (%)	Agreement		Bias (%)	Agreement	
		Limits	IA (%)		Limits	IA (%)		Limits	IA (%)
<b>RSG vs PT (R1)</b>	-0,001 (-0,006)	-0,084 0,082	0,166 (10,78)	-0,005 (-0,25)	-0,125 0,114	0,239 (11,94)	-0,01 (-2,97)	-0,0092 0,072	0,164 (45,24)
<b>RSG vs PT (R2)</b>	-0,028 (-1,8)	-0,159 0,103	0,262 (16,74)	-0,045 (-2,09)	-0,198 0,108	0,306 (14,83)	-0,004 (-1,23)	-0,143 0,135	0,278 (81,95)
<b>RSG R1 intra</b>	0,016 (1,02)	-0,055 0,087	0,142 (8,89)	0,022 (1,03)	-0,039 0,083	0,122 (5,74)	0,001 (-0,67)	-0,082 0,084	0,166 (51,02)
<b>RSG R2 intra</b>	-0,001 (-0,1)	-0,065 0,062	0,127 (7,83)	0,001 (0,07)	-0,054 0,056	0,11 (5,3)	0,002 (1,20)	-0,05 -0,053	0,103 (34,18)
<b>PT R1 intra</b>	0,024 (1,43)	-0,113 0,161	0,274 (17,8)	-0,03 (-1,59)	-0,168 0,105	0,273 (13,37)	-0,019 (-3,57)	-0,15 0,112	0,262 (75,2)
<b>PT R2 intra</b>	-0,039 (-2,22)	-0,224 0,146	0,37 (24,21)	-0,016 (-0,57)	-0,248 0,216	0,464 (22,4)	0,024 (5,34)	-0,175 0,222	0,397 (113,1)

Tabelle 4: Ergebnisse der Intraobservariabilität bei der Messung von AED, AES und  $\Delta A$ .

### 7.2.1.2 Interobserver-Analyse

Zusätzlich zu der unter 7.2.1.1 dargestellten Intraobserverauswertung wurde zusätzlich ein Vergleich der Messwerte der beiden Auswerter durchgeführt, um eine Interobservervariabilität zu berechnen. Hierzu wurden wiederum die Verfahren nach Bland-Altman angewendet und die Ergebnisse bezüglich der AED, AES und  $\Delta A$  in Tabelle 5 aufgetragen.

	AED			AES			$\Delta A$		
	Bias (%)	Agreement		Bias (%)	Agreement		Bias (%)	Agreement	
		Limits	IA (%)		Limits	IA (%)		Limits	IA (%)
<b>RSG inter</b>	0,016 (1,02)	-0,047 0,078	0,125 (7,86)	0,01 (0,47)	-0,056 0,075	0,131 (6,33)	-0,008 (-1,98)	-0,073 0,058	0,131 (39,72)
<b>PT inter</b>	-0,011 (-0,72)	-0,156 0,134	0,29 (18,24)	-0,03 (-1,38)	-0,226 0,167	0,393 (19,12)	-0,002 (-0,37)	-0,170 0,167	0,337 (96,63)

Tabelle 5: Ergebnisse der Berechnung der Intraobservervariabilität bei der Messung von AED, AES und  $\Delta A$ .

### 7.2.2 Linker Ventrikel

Die volumetrischen Ergebnisse der Auswertung der linksventrikulären Volumina durch beide Auswerter sind in der Folge tabellarisch und als Diagramm dargestellt.

	LVEDV (ml)	LVESV (ml)	SV (ml)	EF (%)	CO (ml/min)	MyoM (mg)
<b>PT</b>	49,7±7,7	18,5±6,0	31,2±3,1	63,3±6,6	12,6±1,6	68,2±4,9
<b>RSG</b>	52,5±6,4	17,8±6,0	34,8±2,7	66,8±7,2	14,0±1,9	64,9±3,6
<b>accRSG</b>	49,8±5,0	16,8±4,0	33,1±4,0	66,5±6,0	14,4±1,9	64,8±3,2
<b>P-Wert</b>	0,06	0,76	0,06	0,45	0,07	0,10

Tabelle 6: Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Ventrikelfunktion beider Auswerter über alle durchgeführten Messungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Sequenzen ist nicht erkennbar.

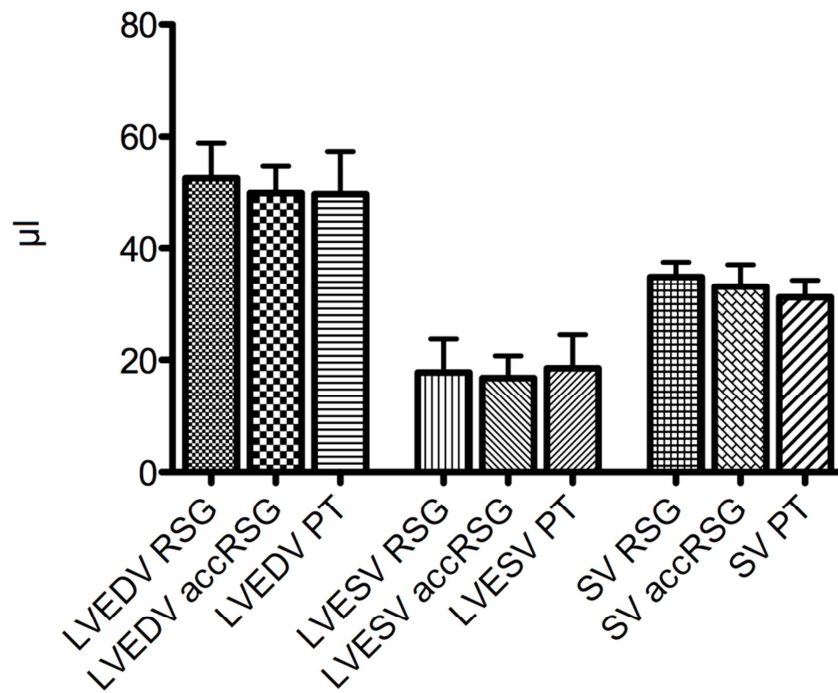


Abbildung 10: Vergleich der ventrikulären Funktionsparameter LVEDV, LVESV und SV in den verschiedenen Sequenzen.

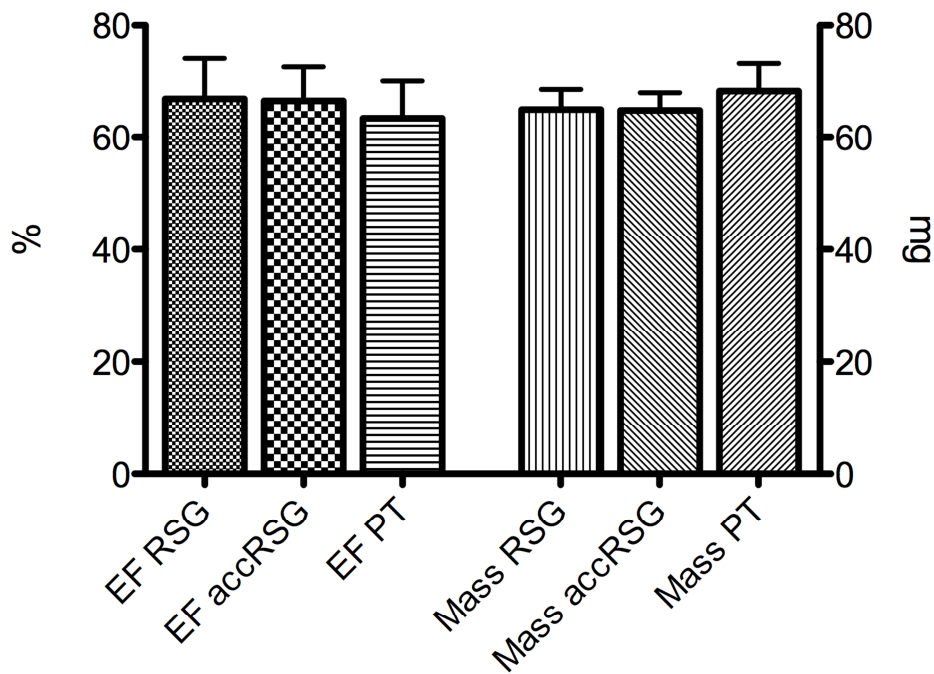


Abbildung 11: Vergleich der ventrikulären Funktionsparameter EF und MyoM in den verschiedenen Sequenzen.



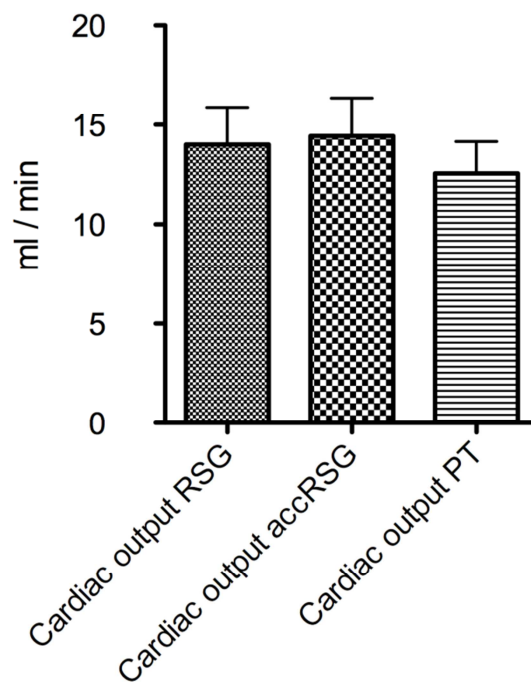


Abbildung 12: Vergleich der kardialen Auswurfleistung (CO) in den verschiedenen Sequenzen.

Bezüglich der kardialen Funktionsparameter LVEDV, LVESV, SV, EF und CO ergab sich im durchgeführten ANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen den drei verwendeten Sequenzen.

### 7.2.2.1 Intraobserver-Analyse

Jeder Messung wurde von jedem Auswerter zweimal durchgeführt, um eine Berechnung der Intraobservariabilitäten zu ermöglichen. Diese wurden mittels eines Bland-Altman Plots aufgetragen. Bei den Bland-Altman Plots zeigt die durchgezogene Linie den Bias an, der im Idealfall bei null liegen sollte. Die gepunkteten Linien zeigen die obere und untere Begrenzung der Intervalamplitude, nämlich den Bias und jeweils zwei Standardabweichungen nach oben oder unten. Diese Linien sollten folglich bei einer sehr guten Intraobservervariabilität möglichst dicht beieinander liegen. Hier erkennt man, dass der erfahrene zweite Auswerter gegenüber dem unerfahrenen ersten Auswerter eine etwas geringere Intraobservervariabilität zwischen der ersten und der zweiten Auswertung zeigt.

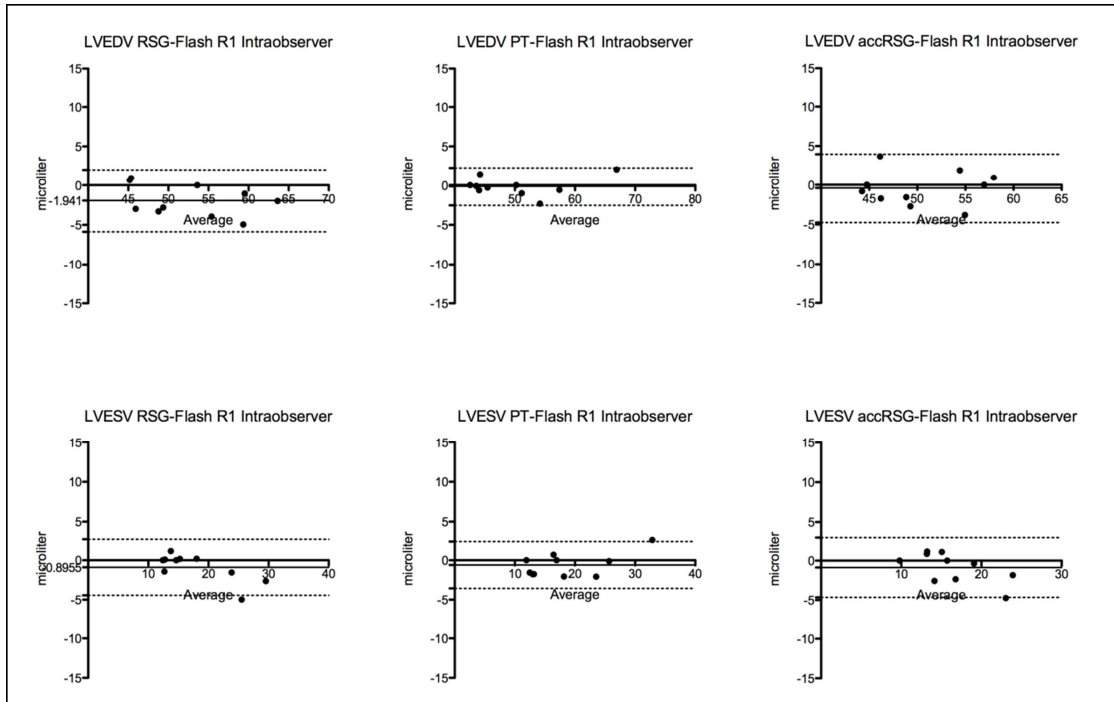


Abbildung 13: Bland-Altman-Plot der Werte für LVEDS und LVESV von beiden Messungen des ersten Auswerters.

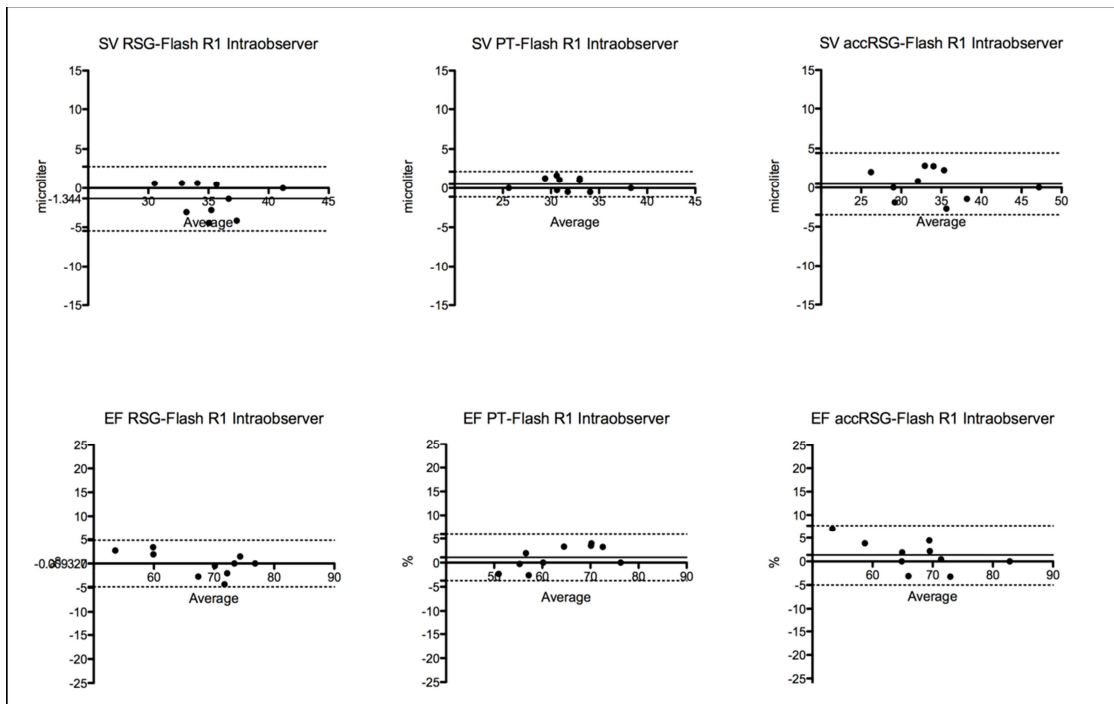


Abbildung 14: Bland-Altman Plot der Werte für SV und EF von beiden Messungen des ersten Auswerters.

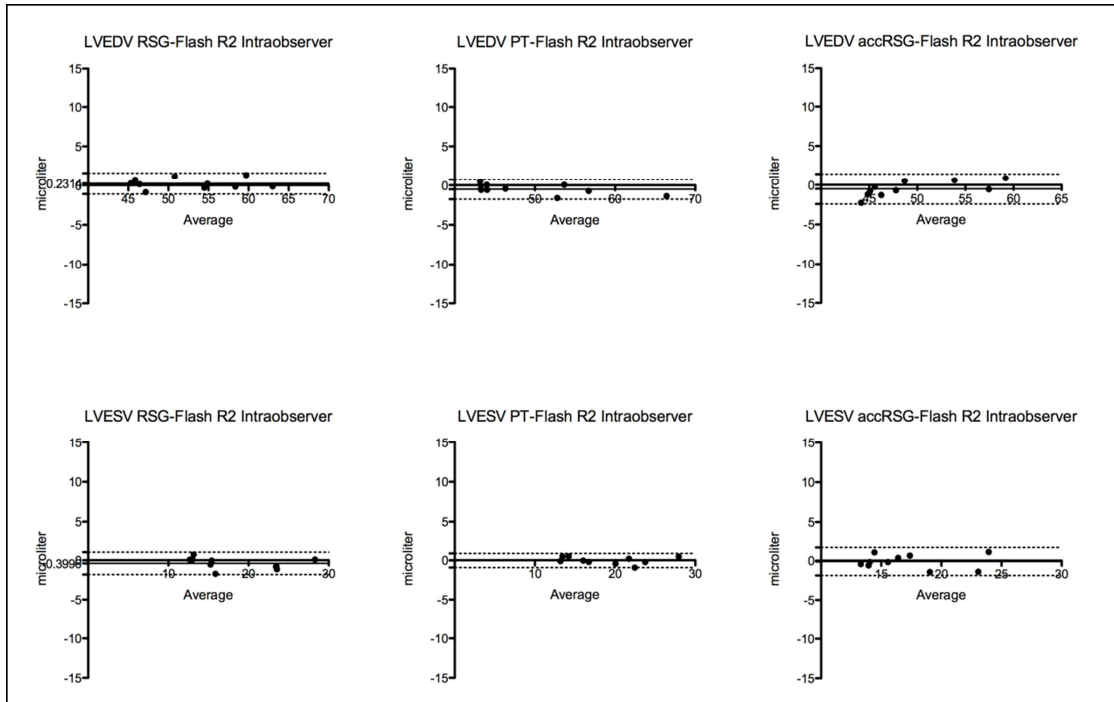


Abbildung 15: Bland-Altman Plot der Werte für LVEDS und LVESV von beiden Messungen des zweiten Auswerters.

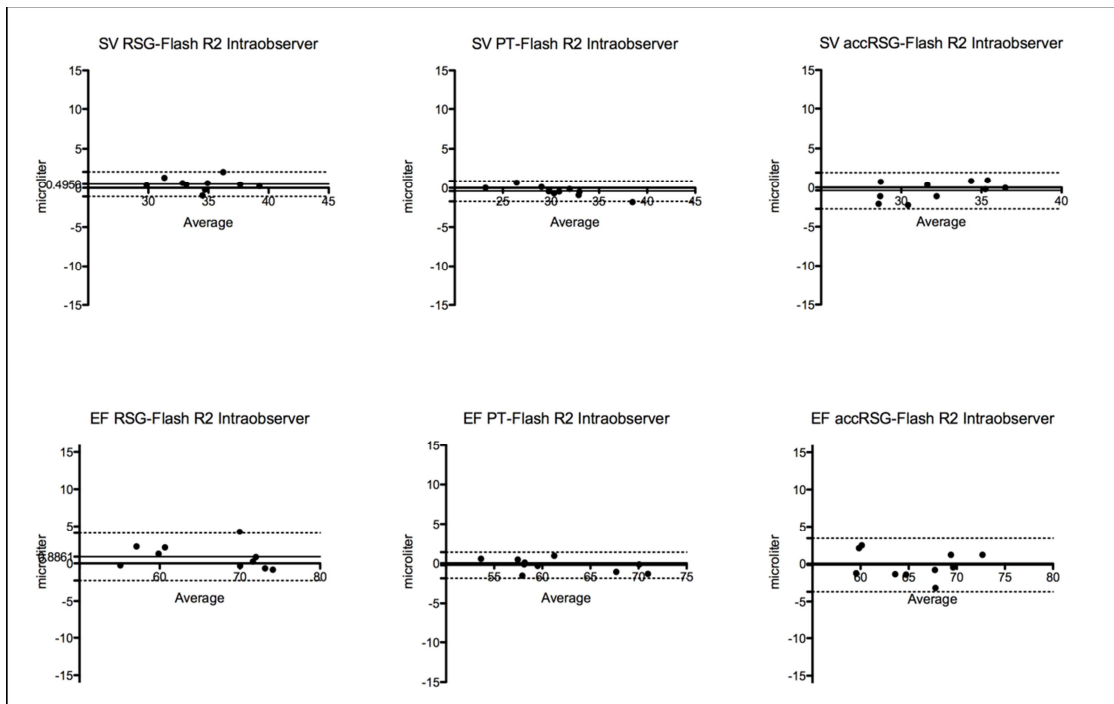


Abbildung 16: Bland-Altman Plot der Werte für SV und EF von beiden Messungen des zweiten Auswerters.

	LVEDV			LVESV			SV		
		Agreement			Agreement			Agreement	
	Bias (%)	Limits	IA (%)	Bias (%)	Limits	IA (%)	Bias (%)	Limits	IA (%)
RSG R1 intra	-1,941 (-3,574)	-5,881 1,999	4,010 (7,658)	-0,5970 (-2,271)	-3,033 1,839	2,486 (12,558)	-1,344 (-3,747)	-5,467 2,779	4,208 (11,976)
PT R1 intra	-0,1497 (-0,3367)	-2,547 2,247	2,446 (4,484)	-0,6618 (-5,128)	-3,542 2,218	2,940 (15,284)	0,5121 (1,656)	-1,127 2,151	1,6728 (5,348)
accRSG vs RSG R1 intra	-0,4053 (-0,8012)	-4,756 3,945	4,440 (8,892)	-0,8740 (-3,977)	-4,661 2,913	3,864 (21,30)	0,4687 (1,563)	-3,488 4,425	4,038 (12,284)
RSG R2 intra	0,2314 (0,4389)	-1,111 1,574	1,3698 (2,628)	-0,2565 (-1,020)	-1,351 0,8375	1,1164 (6,140)	0,4950 (1,455)	-1,105 2,095	1,8230 (4,718)
PT R2 intra	-0,5150 (0,9657)	-1,766 0,7361	1,2766 (2,378)	-0,1011 (-0,4798)	-1,089 0,8870	1,0082 (5,802)	- 0,4139 (-1,161)	-1,738 0,9107	1,3516 (4,002)
accRSG PT R2 intra	-0,5029 (1,161)	-2,418 1,412	1,9542 (4,152)	-0,1123 (-0,6094)	-1,890 1,666	1,8144 (9,784)	- 0,3906 (-1,385)	-2,832 1,951	2,390 (7,856)

**Tabelle 7:** Ergebnisse der Intraobservervariabilität bei der Messung von LVEDV, LVESV und SV

### 7.2.2.2 Interobserver-Analyse

Zur Berechnung der Interobservervariabilität wurde zunächst der Mittelwert der ersten und zweiten Messung eines jeden Auswerters gebildet und dieser Wert als Messwert des jeweiligen Auswerters definiert. Diese Mittelwerte beider Auswerter wurden daraufhin mittels eines Bland-Altman Plots aufgetragen und so miteinander verglichen. Hier zeigt sich ein geringer Bias und eine schmale Verteilung der Messwerte entsprechend einer zu vernachlässigenden, weil geringen Interobservervariabilität.

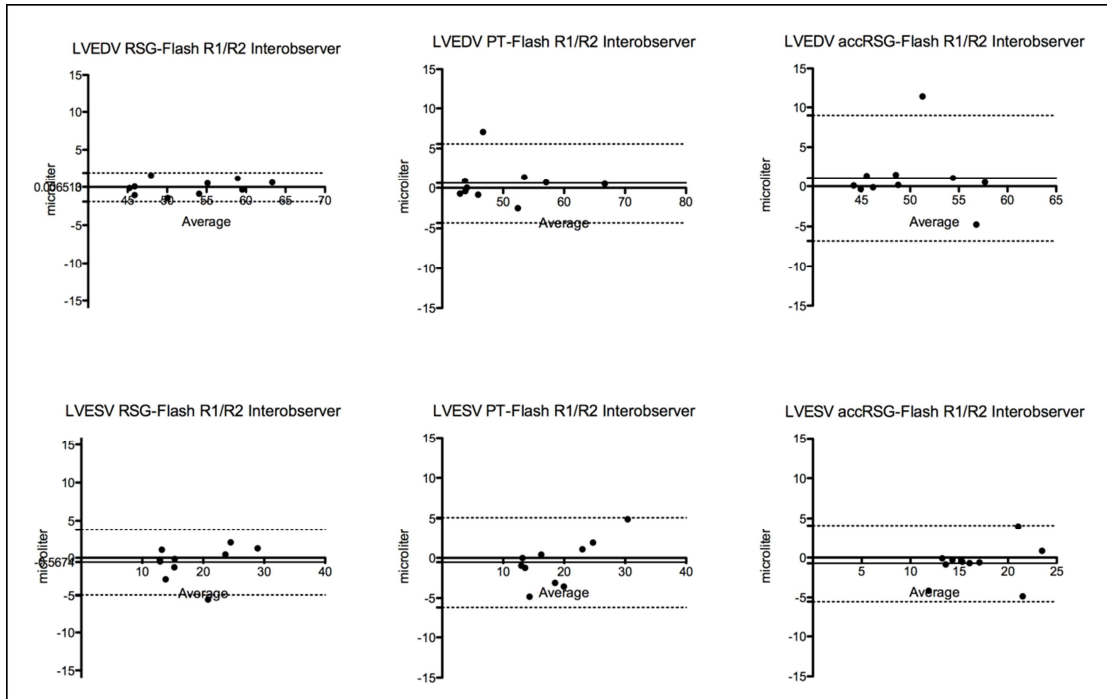


Abbildung 17: Bland-Altman Plot der Werte für LVEDV und LVESV von beiden Auswertern.

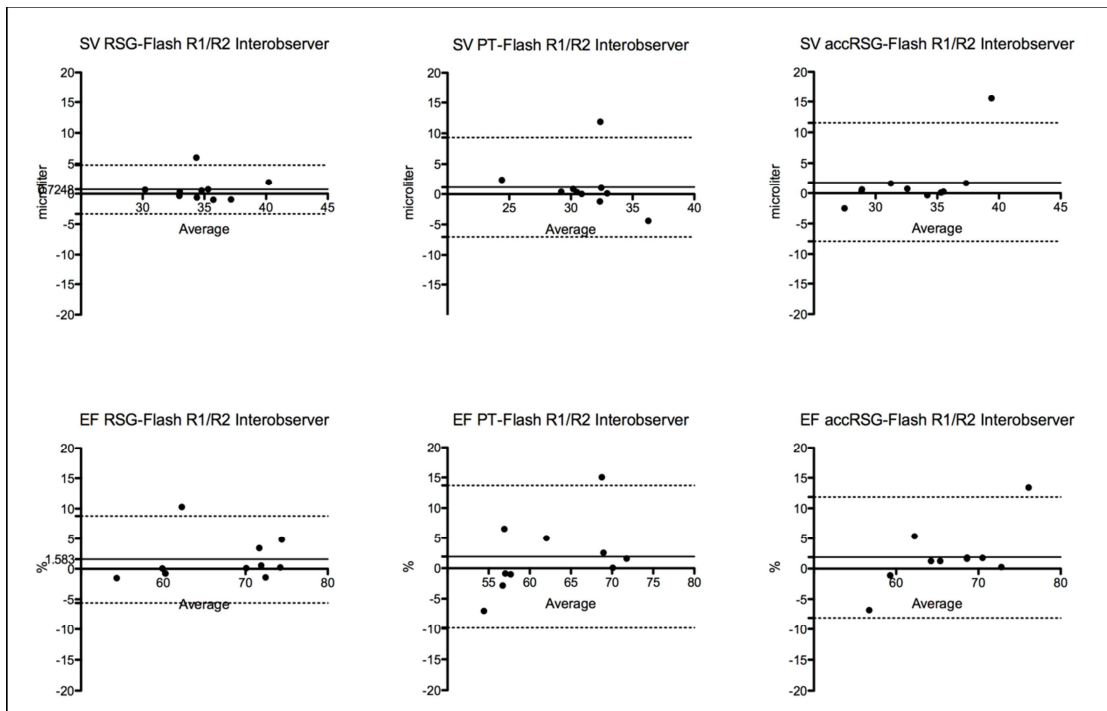


Abbildung 18: Bland-Altman Plot der Werte für SV und EF von beiden Auswertern.

	LVEDV			LVESV			SV		
		Agreement			Agreement			Agreement	
	Bias (%)	Limits	IA (%)	Bias (%)	Limits	IA (%)	Bias (%)	Limits	IA (%)
<b>RSG inter</b>	0,0065 (0,040)	-1,921	1,966	-0,5674 (-324)	-4,912	4,434	0,7248 (2,078)	-3,329	4,136
		1,934	(3,866)		3,777	(23,24)		4,779	(11,890)
<b>PT inter</b>	0,6089 (1,257)	-4,339	5,048	-0,5426 (-5,404)	-6,172	5,744	1,137 (3,938)	-7,046	8,350
		5,556	(5,332)		5,087	(29,30)		9,321	(25,52)
<b>accRSG inter</b>	1,086 (2,228)	-6,808	8,056	-0,7227 (-5,525)	-5,536	4,912	1,809 (4,574)	-7,920	9,928
		8,981	(7,725)		4,091	(11,50)		11,54	(25,72)

*Tabelle 8:* Ergebnisse der Interobservervariabilität bei der Messung von LVEDV, LVESV und SV

### 7.3 Messzeiten

#### 7.3.1 Aorta

Während die Akquisitionszeit für die RSG-FLASH Sequenz konstant bei 371 Sekunden lag, war die Akquisitionszeit der PT-FLASH Sequenz insgesamt signifikant länger (Mean  $\pm$  SD:  $442 \pm 129$  sec, Spannweite 353-783 sec,  $p=0,04$ ). Die gemessenen Herz- und Atemfrequenzen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Herzfrequenz RSG-FLASH  $446,5 \pm 45,7$  /sec, PT-FLASH  $451,9 \pm 46,6$  sec,  $p=0,06$ ; Atemfrequenz: RSG-FLASH  $34,5 \pm 6,1$ /sec, PT-FLASH:  $33,5 \pm 4,4$  /sec,  $p=0,24$ ).

	TA [s]	Herzfrequenz[1/s]	Atemfrequenz [1/s]
<b>RSG</b>	$371 \pm 0$	$446 \pm 46$	$34 \pm 6$
<b>PT</b>	$442 \pm 129$	$452 \pm 47$	$34 \pm 4$
<b>p-Wert</b>	0,04	0,06	0,42

Tabelle 9: Messzeiten und physiologische Parameter während der Akquisition der Sequenzen im Bereich der Aortenwurzel

#### 7.3.2 Linker Ventrikel

Die Messzeiten betragen für die PT-FLASH  $19:24 \pm 4:41$  min, für die RSG-FLASH  $16:45 \pm 0:10$  min und für die accRSG-FLASH  $8 \pm 0:05$  min. Die statistische Auswertung ergab, dass die Akquisitionszeit der accRSG-FLASH signifikant kürzer war als für die anderen beiden Sequenzen ( $p > 0,001$ ). Die Messzeiten mittels PT-FLASH und RSG-FLASH waren nicht signifikant unterschiedlich, wobei jedoch die PT-FLASH eine deutlich größere Streuung der Messzeiten zeigte.

	TA [s]	Herzfrequenz [1/s]	Atemfrequenz [1/s]
<b>RSG</b>	$1005 \pm 10$	$397 \pm 41$	$35 \pm 10$
<b>PT</b>	$1164 \pm 281$	$436 \pm 39$	$34 \pm 8$
<b>accRSG</b>	$480 \pm 5$	$403 \pm 33$	$37 \pm 9$
<b>p-Wert</b>	<0,0001	0,062	0,71

Tabelle 10: Akquisitionszeiten (TA), Herzfrequenzen und Atemfrequenz der Tiere während der Messungen.

## 7.4 Qualitative Ergebnisse Aorta

In Tabelle 7 sind in den Spalten die 6 Kategorien aufgetragen, die in der qualitativen Analyse zu bewerten waren. Jede dieser Spalten ist wiederum zwei Spalten aufgeteilt, die die Ergebnisse der jeweiligen Auswerter (R1/R1) darstellen. In den Reihen sind zunächst die beiden angewandten Sequenzen (RSG/PT) und in der untersten Reihe der jeweilige P-Wert dargestellt, der in jedem Fall einen signifikanten Unterschied der Qualität zeigt, jeweils zu Gunsten der RSG-FLASH-Sequenz. Die von den Auswertern beurteilten Qualitätsmerkmale waren:

Q1 - Bildeindruck bezüglich Flussartefakten

Q2 - Beeinflussung der Abgrenzbarkeit von Blut/Gefäßwand durch diese Artefakte

Q3 – Bildeindruck bezüglich Trigger-Artefakte

Q4 - Beeinflussung der Abgrenzbarkeit von Blut/Gefäßwand durch diese Artefakte

Q5 - Irregularitäten bei der Darstellung des Herzzyklus

Q6 - Eignung der Sequenz zur Bestimmung der Aortendistensibilität

	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5		Q6	
	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
<b>RSG</b>	2,5 ± 0,53	2,6 ± 0,52	2,2 ± 0,42	2,6 ± 0,52	2,2 ± 0,42	2,1 ± 0,32	2,2 ± 0,42	2,1 ± 0,32	2,1 ± 0,32	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,42	2,4 ± 0,52
<b>PT</b>	3,2 ± 0,42	3,3 ± 0,67	3,2 ± 0,42	3,1 ± 0,57	3,0 ± 0,67	3,4 ± 0,52	2,9 ± 0,74	3,2 ± 0,42	3,4 ± 0,70	3,3 ± 0,67	3,4 ± 0,51	3,2 ± 0,42
<b>P</b>	0,01	0,03	0,004	0,04	0,01	0,004	0,03	0,003	0,01	0,007	0,007	0,01

Tabelle 11: Ergebnisse der qualitativen Auswertung beider Sequenzen (RSG, PT) und beider Auswerter (R1 und R2).



## **8. Diskussion**

Die Maus eignet sich hervorragend als Modell für die präklinische Forschung, da sie einfach in der Handhabung ist, eine kurze Generationszeit von 8-9 Wochen hat und pro Wurf mehrere (8-12) Nachkommen bildet. An Mäusen gemessene Ergebnisse können (allerdings nicht ohne Ausnahmen) gute Indikatoren für zu erwartende Ergebnisse an Menschen sein, da ihr Genom hoch konserviert ist und eine deutliche Homologie mit der Aminosäuresequenz des menschlichen Genoms aufweist. Die Maus bietet somit eine gute Basis um pathogenetische Mechanismen zu erforschen und neue Therapien zu erproben. Mittlerweile existiert eine Vielzahl von Modellen zu kardiovaskulären Erkrankungen, welche für Therapie- und Ursachenforschung verwendet werden können.

Typischerweise werden im Verlauf einer tierexperimentellen Studie die Versuchstiere zu definierten Zeitpunkten getötet, um die Tiere pathologisch zu untersuchen. Die MRT ermöglicht es, einen Teil der morphologischen und physiologischen Parameter zu erheben, ohne das Tier zu töten, so dass es möglich ist, längere zeitliche Verläufe von Erkrankungen im Tiermodell nachzuvollziehen. Hier liegt einer der wesentlichen Vorteile der nichtinvasiven Bildgebung, da beispielsweise die Atherosklerose als chronische Erkrankung lange Untersuchungszeiträume erfordert und man sogar einen eventuellen Therapieerfolg messen könnte.

Da viele Modelle zur Entstehung und Therapie der Atherosklerose vor Einführung in die klinische Routine an Tiermodellen erprobt werden, ist eine Messung der Gefäßelastizität und der kardialen Funktionsparameter im Mausmodell im Rahmen der präklinischen Forschung sehr hilfreich. Die MR-Bildgebung ermöglicht es, diese Parameter zu erheben, ohne das Tier töten zu müssen, was längere Beobachtungszeiträume und kleinere Versuchsgruppen ermöglicht. Neben klinischen Studien werden in Zukunft auch weiterhin Tierstudien notwendig sein, um die Diagnostik und Therapie dieser relevanten Erkrankungen weiter zu verbessern und somit langfristig die Morbidität und Mortalität der Menschen zu senken.

Aufgrund des nicht-invasiven Charakters und der Möglichkeit Bilder mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung zu akquirieren, hat die MRT bei Feldstärken oberhalb von 7 Tesla einen festen Platz in der kardiovaskulären Bildgebung von

Nagetieren gefunden (Vandsburger and Epstein 2011). Jedoch gibt es aufgrund der hohen Herz- und Atemfrequenzen der Versuchstiere Probleme, die Bildakquisition an diese physiologischen Gegebenheiten anzupassen. Ein Ansatz, dieses zu beheben ist die prospektive Triggerung, bei der die Bildakquisition mit dem Herzzyklus in der Expiration synchronisiert und während der Inspiration unterbrochen wird um die entstehenden Bewegungsartefakte zu reduzieren (Heijman, Graaf, and Niessen 2007). Die Gewinnung der notwendigen physiologischen Daten, die für Gating und Triggerung notwendig sind, ist anfällig für Artefakte und Fehler, die konsekutiv die Bildqualität merklich verschlechtern können. Beispielsweise können das starke Magnetfeld und die eingestrahlten starken Radiofrequenzpulse mit der EKG-Messung interferieren, da ein Strom in den zur Signalleitung verwendeten metallischen Drähten induziert wird. Darüber hinaus kann die Qualität des abgeleiteten EKGs im Rahmen der Grunderkrankung des Tieres merklich variieren, vor allem in Tiermodellen zum Herzinfarkt (Bovens et al. 2011).

In letzter Zeit wurde ein Ansatz entwickelt, bei dem die Herzfrequenz und die Atemlage ohne die Notwendigkeit externer Sensoren abgeleitet werden können. Beim sogenannten retrospektiven Gating werden die physiologischen Daten parallel zur MR-Pulssequenz akquiriert und die Bilder nach Abschluss der Sequenz rekonstruiert. Während dieser Bildrekonstruktion werden dann die akquirierten Daten dem jeweiligen Herzzyklus zugeordnet und bei deutlichen Bewegungen durch die Atmung als nicht verwertbar verworfen (Bishop et al. 2006). Diese Technik basiert auf einem FLASH Pulsschema bei dem das erste empfangene Echo als Navigatorsignal genutzt wird und lediglich die späteren Echos als Auslese- und Phasenkodierende Echos genutzt werden. Aufgrund der Herz- und Atembewegungen finden Gewebewebungen in der Navigatorschicht statt. Dies führt zu einer Änderung des Signals innerhalb dieser Schicht, was zur Ermittlung physiologischer Informationen des Herz- und Atemzyklus verwendet werden kann. Der große Vorteil dieses Ansatzes ist, dass er nicht auf externe Sensoren angewiesen ist. Hierdurch wird eine Fehlableitung der physiologischen Parameter durch die Sonden vermieden, was dazu führt dass die Akquisition dieser Sequenzen einfacher, zuverlässiger und weniger zeitaufwendig ist als die prospektive Triggerung.

Zunächst einmal ist der Versuchsaufbau bei den Tieren, welche eine prospektiv getriggerte Untersuchung erhalten sollen deutlich aufwendiger als bei beim retrospektiven Gating, es müssen EKG-Elektroden und ein Atemsensor angebracht werden, um die benötigten physiologischen Daten zu erhalten. Zusätzlich muss darauf geachtet werden, dass die benötigten EKG-Kabel so verlegt werden, dass möglichst wenig Artefakte entstehen, welche zu einem Fehltriggern der Sequenz oder zu Bildartefakten führen können. Diese Sonden sind in der retrospektiv gegateten Technik nicht technisch erforderlich, sondern dienen lediglich der Überwachung des Tieres. Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die IntraGate® Technik eine identische Untersuchungsqualität ermöglicht und dass die Untersuchungszeit noch deutlich weiter gesenkt werden kann wenn man parallele Bildgebungstechniken einsetzt. In der Folge können mehr Tiere pro Zeiteinheit untersucht werden, was bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Messzeit an Hochfeld-MRT-Geräten größere Kollektive ermöglicht. Zusätzlich ist die Menge von appliziertem Narkotikum bei kürzerer Untersuchungszeit geringer und es ist davon auszugehen, dass der Stress für das untersuchte Tier verringert wird. Des Weiteren ist aufgrund der geringeren Schwankungsbreite der Untersuchungszeiträume eine vorrausschauende Planung deutlich vereinfacht, der Zeitpunkt um das nächste Tier narkotisieren zu können, kann wesentlich präziser festgelegt werden.

Mehrere Studien haben bereits verschiedene Cine- Sequenzen in verschiedenen Krankheitsmodellen verglichen, unter anderem in Modellen von Herzinfarkten bei Mäusen (Bovens et al. 2011; Bunck, Engelen, and Schnackenburg 2009; Crowe et al. 2004; Hiba et al. 2006; White et al. 1991). Es wurden jedoch bisher keine Untersuchungen an Mäusen mit Cine-Sequenzen durchgeführt, die durch eine Reduktion der Bildmatrix und Anwendung paralleler Bildgebungstechniken hinsichtlich ihrer Akquisitionszeit optimiert worden waren.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte unter Berücksichtigung der geringen Gruppengrößen gezeigt werden, dass die durch Reduktion der Auflösung und die Anwendung paralleler Bildgebungstechniken hinsichtlich der Aquisitionszeit optimierte Sequenz nicht zu signifikant unterschiedlichen Messergebnissen führt als die konventionellen Techniken und darüber hinaus eine suffiziente Reproduzierbarkeit aufweist. Zugleich ist hierdurch eine signifikante Zeitersparnis bei

der Bildakquisition möglich. Dieses Zeitersparnis bedeutet zum einen eine geringere Narkosezeit für die Versuchstiere und damit ein schonenderes Verfahren, zum anderen ist es möglich pro Zeiteinheit mehr Versuchstiere zu untersuchen, was die Durchführung oft aufwendiger präklinischer Studien optimiert. In zukünftigen Studien sollte noch verglichen werden, ob dieser beschleunigte Ansatz zur Bildgebung der Ventrikel auch valide für die Aorta angewandt werden und somit das Einsatzspektrum deutlich vergrößert werden kann. Des Weiteren wäre es interessant zu untersuchen, wie weit man die Auflösung der MRT-Untersuchung reduzieren kann ohne eine Verfälschung der Messwerte der Aortendistensibilität oder der ventrikulären Volumetrie in Kauf nehmen zu müssen.

Bezüglich der Vorzüge und Nachteile der Cine-Bildgebung der Aorta am Mausmodell wurden bislang keine Studien durchgeführt. Die quantitative Auswertung der Aorta in dieser Studie zeigt, dass es unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe der verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den durchgeführten prospektiv und retrospektiv getriggerten Sequenzen in Bezug auf die ausgewerteten Parameter gibt. Dieses entspricht den Ergebnissen unserer Herzfunktionsauswertung sowie mehreren veröffentlichten Studien, die auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LVEDV, LVESV und des Schlagvolumens zeigen konnten (Bovens et al. 2011; Heijman, Graaf, and Niessen 2007). Zusätzlich zeigten die beiden von uns untersuchten Sequenzen eine hohe Reproduzierbarkeit der quantitativen Parameter mit einer geringen Intra- und Interobservervariabilität der Auswerter für beide Techniken. Der durchgeführte Bland-Altman Plot zeigte, dass die PT-FLASH Sequenz eine höhere relative Intervallamplitude für die Inter- und Intraobservervariabilität zeigt als die RSG-FLASH, insbesondere für die Beurteilung der Aortenelastizität.

Die Akquisitionszeit für die RSG-FLASH war signifikant kürzer als die Zeit, die für die prospektiv getriggerte Sequenz benötigt wurde. Da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Herz- und Atemfrequenzen beider Gruppen während der Akquisition bestanden, sind diese Unterschiede in erster Linie auf Fehlregistrierungen während der Akquisition der prospektiv getriggerten Sequenz zurückzuführen. Solche Fehlregistrierungen haben auch einen Einfluss auf die Bildqualität. Dies wurde im Rahmen der Qualitätsbeurteilung der Sequenzen bestätigt. So waren mehr Bilder der

PT-FLASH Sequenzen häufiger von Triggerartefakten betroffen als bei den RSG-FLASH Sequenzen. Die Auswerter beurteilten die RSG-FLASH Sequenz überlegen gegenüber der PT-FLASH bezüglich der Abgrenzbarkeit der Gefäßwand, was durch Triggerartefakte der PT-FLASH Sequenz bedingt sein dürfte. Ein weiterer Nachteil der PT-FLASH Sequenz liegt in der Variation der erforderlichen Aufnahmen pro Herzzyklus (Frames) je nach aktueller Herzfrequenz des Tieres; in dieser Arbeit wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Sequenzen die Repetitionszeiten beider Sequenzen so ähnlich wie möglich gewählt. Für die jeweilige TR muss die Nummer der akquirierten Frames für die PT-FLASH Sequenz an das RR-Intervall angepasst werden. Da die Herzfrequenz von Tier zu Tier und während der Untersuchung variiert, kann dieses zu Inkonsistenzen zwischen den verschiedenen Sequenzen führen. Dieses wird von den Auswertungen der Auswerter gestützt, die signifikant mehr Störungen der PT-FLASH Sequenzen durch Irregularitäten im Herzzyklus fanden. Zusätzlich ist es möglich, dass bei einer Zunahme der Herzfrequenz während der Sequenzakquisition die Anzahl der Frames zu groß sein kann und nicht mehr in ein einzelnes RR-Intervall passt. Dies wiederum kann zu Triggerartefakten führen, die die Bildqualität verringern. Eine Möglichkeit zur Lösung dieses Problems ist eine Anpassung der TR der PT-FLASH Sequenz an die Anzahl der Frames, dieses führt jedoch zu Inkonsistenzen der Parameter der durchgeführten Sequenzen, welche einen Einfluss auf die Ergebnisse der durchgeführten Studie haben.

Ein weiterer Vorteil der RSG-FLASH Sequenz besteht in der Möglichkeit die akquirierten physiologischen Daten nach abgeschlossener Sequenzakquisition im Nachhinein auszuwerten; eine mögliche Fehlregistrierung der physiologischen Daten kann somit ausgeschlossen und eine erneute Bildrekonstruktion kann zur Verbesserung der Bildqualität durchgeführt werden. Diese Möglichkeit lässt die prospektiv getriggerte Methode nicht zu. In dieser Arbeit wurden jedoch nur die primären Rekonstruktionen der RSG-FLASH Sequenz zur Auswertung verwendet.

Zusammenfassend ist die retrospektiv getriggerte FLASH (IntraGate®) die zu bevorzugende Technik zur Bildgebung der Aorta und des Herzens, da sie weniger anfällig für Fluss- und Triggerartefakte ist, während sie die gleichen quantitativen Ergebnisse wie eine prospektiv getriggerte FLASH Sequenz liefert. Die RSG-FLASH erlaubt eine flüssige Darstellung des Herzzyklus, was auf der festen Anzahl

der Frames pro Herzzyklus beruht. Im Gegensatz dazu zeigte die PT-FLASH Irregularitäten in der Darstellung des Herzzyklus, basierend auf der Notwendigkeit, die Anzahl der Frames an das RR-Intervall anzupassen und die daraus folgende Variationsbreite der Anzahl von Frames pro Herzzyklus je rekonstruiertem Film. Des Weiteren war die Akquisitionszeit der RSG-FLASH Sequenz signifikant kürzer als die der PT-FLASH Sequenz und zeigte eine deutlich geringere Schwankungsbreite. Dieses basiert am Ehesten auf Fehlregistrierungen der Atemexkursionen und/oder der EKG-Signale der, für die Durchführung der prospektiv getriggerten Sequenz erforderlichen, externen Sensoren. Diese Effekte könnten bei erkrankten Tieren mit weniger stabilen Herz- und Atemfrequenzen noch ausgeprägter sein.

Die Messung der Aortendistensibilität in der retrospektiv gegateten Technik sollte in Zukunft Eingang in die präklinische Atheroskleroseforschung finden, da sie wesentlich schneller und leichter durchzuführen ist als die prospektive Triggerung und die gleichen Aussagen zur Gefäßsteifheit der Aorta treffen kann. Diese Technik wurde mittlerweile in longitudinal konzipierten Tierstudien mit der Abteilung für Kardiologie in unserer Klinik erfolgreich zum Einsatz gebracht. (Custodis et al. 2012; Reil et al. 2013). Der von uns beschriebene Ansatz mit paralleler Bildgebung zur Messung der Ventrikelfunktion muss sich erst noch am Modell erkrankter Tiere beweisen, liefert aber bei gesunden Tieren vielversprechende Ergebnisse

## 10 Aus dieser Arbeit hervorgegangene Publikationen

### Wissenschaftliche Vorträge

P. Fries, J. Stroeder, A. Müller, A. Maßmann, R. Seidel, G. Schneider, A. Buecker

*Comparison of prospectively triggered and retrospectively self-gated FLASH sequences for accelerated cine imaging of the heart in mice at 9.4 Tesla*

Vortrag auf dem Kongress der “European Society for Magnetic Resonance in Medicine und Biology” (ESMRMB) 2011 in Leipzig (295)

P. Fries, J. Stroeder, A. Mueller, A. Massmann, R. Seidel, G. Schneider, A. Buecker

*Accelerated cine Imaging of the heart in mice at 9.4 T: comparison of retrospectively self-gated and prospectively triggered FLASH sequences*

Vortrag auf dem Kongress der “European Society of Radiology“ (ECR) 2012 in Wien (B-1006)

### Originalarbeit

Fries P, Massmann A, Seidel R, Müller A, Stroeder J, Custodis F, Reil J, Schneider G, Buecker A.

*Comparison of retrospectively self-gated and prospectively triggered FLASH sequences for cine imaging of the aorta in mice at 9.4 Tesla*

Investigative Radiology 2012 Apr; 47(4):259-66

## 11. Literaturverzeichnis

- Achenbach, S, J Barkhausen, M Beer, P Beerbaum, T Dill, J Eichhorn, S Fratz, M Gutberlet, M Hoffmann, A Huber, P Hunold, C Klein, G Krombach, K-F Kreitner, T Kühne, J Lotz, D Maintz, H Mahrholdt, H Marholdt, N Merkle, D Messroghli, S Miller, I Paetsch, P Radke, H Steen, H Thiele, S Sarikouch, and R Fischbach. 2012. "Konsensusempfehlungen Der DRG/DGK/DGPK Zum Einsatz Der Herzbildgebung Mit Computertomografie Und Magnetresonanztomografie." *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 184(4): 345–68.
- Alpert, Joseph S. 2012. "A Few Unpleasant Facts About Atherosclerotic Arterial Disease in the United States and the World." *The American journal of medicine* 125(9): 839–40.
- Amirbekian, Smbat, Robert C Long, Michelle a Consolini, Jin Suo, Nick J Willett, Sam W Fielden, Don P Giddens, W Robert Taylor, and John N Oshinski. 2009. "In Vivo Assessment of Blood Flow Patterns in Abdominal Aorta of Mice with MRI: Implications for AAA Localization." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 297(4): H1290–5.
- De Bazelaire, Cedric M J, Guillaume D Duhamel, Neil M Rofsky, and David C Alsop. 2004. "MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured in Vivo at 3.0 T: Preliminary Results." *Radiology* 230(3): 652–59.
- Berry, Christopher J, Daniel R Thedens, KellyAnn Light-McGroary, Jordan D Miller, William Kutschke, Kathy a Zimmerman, and Robert M Weiss. 2009. "Effects of Deep Sedation or General Anesthesia on Cardiac Function in Mice Undergoing Cardiovascular Magnetic Resonance." *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 11(1): 16.
- Bishop, Jonathan, Akiva Feintuch, Nicholas a. Bock, Brian Nieman, Jun Dazai, Lorinda Davidson, and R. Mark Henkelman. 2006. "Retrospective Gating for Mouse Cardiac MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 55(3): 472–77.
- Bjørnstad, J L, B Skrbic, I Sjaastad, S Bjørnstad, G Christensen, and T Tønnessen. 2012. "A Mouse Model of Reverse Cardiac Remodelling Following Banding-Debanding of the Ascending Aorta." *Acta physiologica (Oxford, England)* 205(1): 92–102.
- Bovens, Sandra M, Bernard C M te Boekhorst, Krista den Ouden, Kees W a van de Kolk, Arno Nauerth, Marcel G J Nederhoff, Gerard Pasterkamp, Michiel ten Hove, and Cees J a van Echteld. 2011. "Evaluation of Infarcted Murine Heart Function: Comparison of Prospectively Triggered with Self-Gated MRI." *NMR in biomedicine* 24(3): 307–15.
- Brau, Anja C S, and Jean H Brittain. 2006. "Generalized Self-Navigated Motion Detection Technique: Preliminary Investigation in Abdominal Imaging." *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 55(2): 263–70.



- Buecker, Arno, Elmar Spuentrup, Ralph Grabitz, Franz Freudenthal, Eberhard G Muehler, Tobias Schaeffter, Joop J van Vaals, and Rolf W Günther. 2002. "Magnetic Resonance-Guided Placement of Atrial Septal Closure Device in Animal Model of Patent Foramen Ovale." *Circulation* 106(4): 511–15.
- Bunck, AC, MA Engelen, and B Schnackenburg. 2009. "Feasibility of Functional Cardiac MR Imaging in Mice Using a Clinical 3 Tesla Whole Body Scanner." *Investigative Radiology* 44(12): 749–56.
- Crowe, Mark E, Andrew C Larson, Qiang Zhang, James Carr, Richard D White, Debiao Li, and Orlando P Simonetti. 2004. "Automated Rectilinear Self-Gated Cardiac Cine Imaging." *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 52(4): 782–88.
- Custodis, Florian, Peter Fries, Andreas Müller, Christoph Stamm, Markus Grube, Heyo K Kroemer, Michael Böhm, and Ulrich Laufs. 2012. "Heart Rate Reduction by Ivabradine Improves Aortic Compliance in Apolipoprotein E-Deficient Mice." *Journal of vascular research* 49(5): 432–40.
- Doevendans, P a, M J Daemen, E D de Muinck, and J F Smits. 1998. "Cardiovascular Phenotyping in Mice." *Cardiovascular research* 39(1): 34–49.
- Ebersberger, U., U.J. Schoepf, E. Hoffmann, and W.a. Leber. 2012. "Aktueller Stellenwert von CT Und MRT in Der Koronardiagnostik." *Der Kardiologe* 6(2): 163–75.
- Edelstein, W a, G H Glover, C J Hardy, and R W Redington. 1986. "The Intrinsic Signal-to-Noise Ratio in NMR Imaging." *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 3(4): 604–18.
- Frahm, J, a Haase, and D Matthaei. 1986. "Rapid NMR Imaging of Dynamic Processes Using the FLASH Technique." *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 3(2): 321–27.
- Gao, Xiao-Ming, Helen Kiriazis, Xiao-Lei Moore, Xin-Heng Feng, Karen Sheppard, Anthony Dart, and Xiao-Jun Du. 2005. "Regression of Pressure Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy in Mice." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 288(6): H2702–7.
- Giannattasio, Cristina, Felice Achilli, Monica Failla, Anna Capra, Antonella Vincenzi, Franco Valagussa, and Giuseppe Mancina. 2002. "Radial, Carotid and Aortic Distensibility in Congestive Heart Failure: Effects of High-Dose Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Low-Dose Association with Angiotensin Type 1 Receptor Blockade." *Journal of the American College of Cardiology* 39(8): 1275–82.
- Griswold, Mark a, Peter M Jakob, Robin M Heidemann, Mathias Nittka, Vladimir Jellus, Jianmin Wang, Berthold Kiefer, and Axel Haase. 2002. "Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA)." *Magnetic resonance*

- in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 47(6): 1202–10.
- Heijman, Edwin, W De Graaf, and Petra Niessen. 2007. “Comparison Between Prospective and Retrospective Triggering for Mouse Cardiac MRI.” *NMR in Biomedicine* 20(November 2006): 439–47.
- Herold, Volker, Jeremy Wellen, Christian H. Ziener, Thomas Weber, Karl-Heinz Hiller, Peter Nordbeck, Eberhard Rommel, Axel Haase, Wolfgang R. Bauer, Peter M. Jakob, and Susanta K. Sarkar. 2009. “In Vivo Comparison of Atherosclerotic Plaque Progression with Vessel Wall Strain and Blood Flow Velocity in apoE<sup>-/-</sup> Mice with MR Microscopy at 17.6 T.” *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 22(3): 159–66.
- Hiba, Bassem, Nathalie Richard, Marc Janier, and Pierre Croisille. 2006. “Cardiac and Respiratory Double Self-Gated Cine MRI in the Mouse at 7 T.” *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 55(3): 506–13.
- Itskovich, V V, R P Choudhury, J G S Aguinaldo, J T Fallon, S Omerhodzic, E a Fisher, and Z a Fayad. 2003. “Characterization of Aortic Root Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice: High-Resolution in Vivo and Ex Vivo MRM with Histological Correlation.” *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 49(2): 381–85.
- Jin, Hang, Meng-Su Zeng, Mei-Ying Ge, Shan Yang, Cai-Zhong Chen, Ji-Zhang Shen, and Ren-Chen Li. 2009. “A Study of in Vitro and in Vivo MR of Free-Breathing Whole-Heart 3D Coronary Angiography Using Parallel Imaging.” *The international journal of cardiovascular imaging* 25 Suppl 1: 121–29.
- Jin, Ning, Robert J Lewandowski, Reed A Omary, and Andrew C Larson. 2009. “Respiratory Self-Gating for Free-Breathing Abdominal Phase-Contrast Blood Flow Measurements.” *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 29(4): 860–68.
- Joosten, Michel M, Jennifer K Pai, Monica L Bertoia, Eric B Rimm, Donna Spiegelman, Murray A Mittleman, and Kenneth J Mukamal. 2012. “Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men.” *JAMA : the journal of the American Medical Association* 308(16): 1660–67.
- Kass, David A, Joshua M Hare, and Dimitrios Georgakopoulos. 1998. “Murine Cardiac Function: a Cautionary Tail.” *Circulation research* 82(4): 519–22.
- Kleinman, L H, A S Wechsler, J C Rembert, J M Fedor, and J C Greenfield. 1978. “A Reproducible Model of Moderate to Severe Concentric Left Ventricular Hypertrophy.” *The American journal of physiology* 234(5): H515–9.
- Kramer, Klaas, Saskia a.B.E. van Acker, Hans-Peter Voss, Joop a. Grimbergen, Wim J.F. van der Vijgh, and Aalt Bast. 1993. “Use of Telemetry to Record

- Electrocardiogram and Heart Rate in Freely Moving Mice.” *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 30(4): 209–15.
- Krombach, Gabriele a, Joachim G Pfeffer, Sylvia Kinzel, Markus Katoh, Rolf W Günther, and Arno Buecker. 2005. “MR-Guided Percutaneous Intramyocardial Injection with an MR-Compatible Catheter: Feasibility and Changes in T1 Values after Injection of Extracellular Contrast Medium in Pigs.” *Radiology* 235(2): 487–94.
- Kylintireas, Ilias, Cheerag Shirodaria, Justin M S Lee, Colin Cunningon, Alistair Lindsay, Jane Francis, Matthew D Robson, Stefan Neubauer, Keith M Channon, and Robin P Choudhury. 2011. “Multimodal Cardiovascular Magnetic Resonance Quantifies Regional Variation in Vascular Structure and Function in Patients with Coronary Artery Disease: Relationships with Coronary Disease Severity.” *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 13(1): 61.
- Lee, Justin M S, Cheerag Shirodaria, Clare E Jackson, Matthew D Robson, Charalambos Antoniades, Jane M Francis, Frank Wiesmann, Keith M Channon, Stefan Neubauer, and Robin P Choudhury. 2007. “Multi-Modal Magnetic Resonance Imaging Quantifies Atherosclerosis and Vascular Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.” *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 4(1): 44–48.
- Lewis, C E, F S Prato, D J Drost, and R L Nicholson. 1986. “Comparison of Respiratory Triggering and Gating Techniques for the Removal of Respiratory Artifacts in MR Imaging.” *Radiology* 160(3): 803–10.
- Mattace-Raso, Francesco U S, Tischa J M van der Cammen, Albert Hofman, Nicole M van Popele, Michiel L Bos, Maarten a D H Schalekamp, Roland Asmar, Robert S Reneman, Arnold P G Hoeks, Monique M B Breteler, and Jacqueline C M Witteman. 2006. “Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study.” *Circulation* 113(5): 657–63.
- Meaume, S, a Benetos, O F Henry, a Rudnichi, and M E Safar. 2001. “Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects >70 Years of Age.” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 21(12): 2046–50.
- Van Mierop, L H, and I H Gessner. 1970. “The Morphologic Development of the Sinoatrial Node in the Mouse.” *The American journal of cardiology* 25(2): 204–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4905014> (November 29, 2012).
- Moghadasian, Mohammed H. 2002. “Experimental Atherosclerosis: a Historical Overview.” *Life sciences* 70(8): 855–65.
- Nagueh, Sherif F, Christopher P Appleton, Thierry C Gillebert, Paolo N Marino, Jae K Oh, Otto a Smiseth, Alan D Waggoner, Frank a Flachskampf, Patricia a Pellikka, and Arturo Evangelisa. 2009. “Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography.” *European journal of*

- echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 10(2): 165–93.
- National Center for Health Statistics. 2012. *2010 Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health*. Hyattsville, MD.
- O'Donnell, David H, Suhny Abbara, Vithaya Chaithiraphan, Kibar Yared, Ronan P Killeen, Ramon Martos, David Keane, Ricardo C Cury, and Jonathan D Dodd. 2012. "Cardiac MR Imaging of Nonischemic Cardiomyopathies: Imaging Protocols and Spectra of Appearances." *Radiology* 262(2): 403–22.
- Ohayon, Jacques, Ahmed M Gharib, Alberto Garcia, Julie Heroux, Saami K Yazdani, Mauro Malvè, Philippe Tracqui, Miguel-angel Martinez, Manuel Doblare, Gérard Finet, and Roderic I Pettigrew. 2011. "Is Arterial Wall-Strain Stiffening an Additional Process Responsible for Atherosclerosis in Coronary Bifurcations?: An in Vivo Study Based on Dynamic CT and MRI." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 301(3): H1097–106.
- Razavi, Reza, Derek L G Hill, Stephen F Keevil, Marc E Miquel, Vivek Muthurangu, Sanjeet Hegde, Kawal Rhode, Michael Barnett, Joop van Vaals, David J Hawkes, and Edward Baker. 2003. "Cardiac Catheterisation Guided by MRI in Children and Adults with Congenital Heart Disease." *Lancet* 362(9399): 1877–82.
- Reda, S., L.J. Motloch, and U.C. Hoppe. 2011. "Herzinsuffizienz Mit Erhaltener Pumpfunktion." *Der Kardiologe* 5(3): 237–44.  
<http://www.springerlink.com/index/10.1007/s12181-011-0346-y> (November 28, 2012).
- Redheuil, Alban, Wen-Chung Yu, Colin O Wu, Elie Mousseaux, Alain de Cesare, Raymond Yan, Nadja Kachenoura, David Bluemke, and Joao a C Lima. 2010. "Reduced Ascending Aortic Strain and Distensibility: Earliest Manifestations of Vascular Aging in Humans." *Hypertension* 55(2): 319–26.
- Reil, Jan-Christian, Mathias Hohl, Gert-Hinrich Reil, Henk L Granzier, Mario T Kratz, Andrey Kazakov, Peter Fries, Andreas Müller, Matthias Lenski, Florian Custodis, Stefan Gräber, Gerd Fröhlig, Paul Steendijk, Hans-Ruprecht Neuberger, and Michael Böhm. 2013. "Heart Rate Reduction by If-Inhibition Improves Vascular Stiffness and Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in a Mouse Model of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction." *European heart journal* 34(36): 2839–49.
- Rose, S E, S J Wilson, F O Zelaya, Stuart Crozier, and D M Doddrell. 1994. "High Resolution High Field Rodent Cardiac Imaging with Flow Enhancement Suppression." *Magnetic resonance imaging* 12(8): 1183–90.
- Ruff, Jan, Frank Wiesmann, Karl-Heinz Hiller, Sabine Voll, Markus von Kienlin, Wolfgang R. Bauer, Eberhard Rommel, Stefan Neubauer, and Axel Haase. 1998. "Magnetic Resonance Microimaging for Noninvasive Quantification of Myocardial Function and Mass in the Mouse." *Magnetic Resonance in Medicine* 40(1): 43–48.

- Russell, James C, and Spencer D Proctor. 2006. "Small Animal Models of Cardiovascular Disease: Tools for the Study of the Roles of Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Atherosclerosis." *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 15(6): 318–30.
- Schick, Fritz. 2005. "Whole-Body MRI at High Field: Technical Limits and Clinical Potential." *European radiology* 15(5): 946–59.
- Sechtem, Udo, Peter W Pflugfelder, Richard D White, Robert G Gould, W Holt, Martin J Lipton, and Charles B Higgins. 1987. "Cine MR Imaging: Potential for the Evaluation of Cardiovascular Function." *AJR. American journal of roentgenology* 148(2): 239–46.
- Shokawa, Tomoki, Michinori Imazu, Hideya Yamamoto, Mamoru Toyofuku, Naohito Tasaki, Tomokazu Okimoto, Kiminori Yamane, and Nobuoki Kohno. 2005. "Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality: Findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study." *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 69(3): 259–64.
- Spuentrup, Elmar, Alexander Ruebben, Tobias Schaeffter, Warren J Manning, Rolf W Günther, and Arno Buecker. 2002. "Magnetic Resonance--Guided Coronary Artery Stent Placement in a Swine Model." *Circulation* 105(7): 874–79.
- Sutton-Tyrrell, Kim, Samer S Najjar, Robert M Boudreau, Lakshmi Venkitachalam, Varant Kupelian, Eleanor M Simonsick, Richard Havlik, Edward G Lakatta, Harold Spurgeon, Stephen Kritchevsky, Marco Pahor, Douglas Bauer, and Anne Newman. 2005. "Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults." *Circulation* 111(25): 3384–90.
- Täng, M Scharin, B Redfors, M Lindbom, J Svensson, T Ramunddal, C Ohlsson, Y Shao, and E Omerovic. 2012. "Importance of Circulating IGF-1 for Normal Cardiac Morphology, Function and Post Infarction Remodeling." *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 22(6): 206–11.
- Tzifa, Aphrodite, Gabriele a Krombach, Nils Krämer, Sascha Krüger, Adrian Schütte, Matthias von Walter, Tobias Schaeffter, Shakeel Qureshi, Thomas Krasemann, Eric Rosenthal, Claudia a Schwartz, Gopal Varma, Alexandra Buhl, Antonia Kohlmeier, Arno Buecker, Rolf W Günther, and Reza Razavi. 2010. "Magnetic Resonance-Guided Cardiac Interventions Using Magnetic Resonance-Compatible Devices: a Preclinical Study and First-in-Man Congenital Interventions." *Circulation. Cardiovascular interventions* 3(6): 585–92.
- Vandsburger, Moriel H, and Frederick H Epstein. 2011. "Emerging MRI Methods in Translational Cardiovascular Research." *Journal of cardiovascular translational research* 4(4): 477–92.
- Versluis, Maarten J, Wouter M Teeuwisse, Hermien E Kan, Mark a van Buchem, Andrew G Webb, and Matthias J van Osch. 2012. "Subject Tolerance of 7 T MRI Examinations." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 000: 1–4.

- Webb, Sandra, Nigel A Brown, and Robert H Anderson. 1996. "The Structure of the Mouse Heart in Late Fetal Stages." *Anatomy and embryology* 194(1): 37–47.
- White, R D, C B Paschal, M E Clampitt, T A Spraggins, and G W Lenz. 1991. "Electrocardiograph-Independent, 'Wireless' Cardiovascular Cine MR Imaging." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 1(3): 347–55.
- Wiesmann, Frank, Michael Szimtenings, Alex Frydrychowicz, Ralf Illinger, Andreas Hunecke, Eberhard Rommel, Stefan Neubauer, and Axel Haase. 2003. "High-Resolution MRI with Cardiac and Respiratory Gating Allows for Accurate in Vivo Atherosclerotic Plaque Visualization in the Murine Aortic Arch." *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 50(1): 69–74.
- Willum-Hansen, Tine, Jan a Staessen, Christian Torp-Pedersen, Susanne Rasmussen, Lutgarde Thijs, Hans Ibsen, and Jørgen Jeppesen. 2006. "Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population." *Circulation* 113(5): 664–70.
- Wintersperger, Bernd J, Konstantin Nikolaou, Olaf Dietrich, Johannes Rieber, Matthias Nittka, Maximilian F Reiser, and Stefan O Schoenberg. 2003. "Single Breath-Hold Real-Time Cine MR Imaging: Improved Temporal Resolution Using Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition (GRAPPA) Algorithm." *European radiology* 13(8): 1931–36.
- Wood, M L, Val M Runge, and R M Henkelman. 1988. "Overcoming Motion in Abdominal MR Imaging." *AJR. American journal of roentgenology* 150(3): 513–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257601> (August 26, 2013).
- Wu, Kenneth K, and Youming Huan. 2007. "Diabetic Atherosclerosis Mouse Models." *Atherosclerosis* 191(2): 241–49.
- Xiangdong, Li, Liu Yuanwu, Zhang Hua, Ren Liming, Li Qiuyan, and Li Ning. 2011. "Animal Models for the Atherosclerosis Research: a Review." *Protein & Cell* 2(3): 189–201.
- Young, Alistair a, Hannah Barnes, Dan Davison, Stefan Neubauer, and Jurgen E Schneider. 2009. "Fast Left Ventricular Mass and Volume Assessment in Mice with Three-Dimensional Guide-Point Modeling." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 30(3): 514–20.
- Zhang, Hongyu, Xiongwen Chen, Erhe Gao, Scott M MacDonnell, Wei Wang, Mikhail Kolpakov, Hiroyuki Nakayama, Xiaoying Zhang, Naser Jaleel, David M Harris, Yingxin Li, Mingxin Tang, Remus Berretta, Annarosa Leri, Jan Kajstura, Abdelkarim Sabri, Walter J Koch, Jeffery D Molkentin, and Steven R Houser. 2010. "Increasing Cardiac Contractility after Myocardial Infarction Exacerbates Cardiac Injury and Pump Dysfunction." *Circulation research* 107(6): 800–809.

## **12. Abkürzungsverzeichnis**

$\Delta A$	Änderung der Aortenfläche zwischen Systole und Diastole
accRSG	Accelerated Retrospective Self Gating (Beschleunigte retrospektiv getriggerte Sequenz)
AED	Fläche der Aorta in der Enddiastole
AES	Fläche der Aorta in der Endsystole
AF	Atemfrequenz
CO	Cardiac Output (Auswurfleistung des Herzens)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FID	Free Induction Decay (Freier Induktionsabfall)
FLASH	Fast Low Angle SHot
FOV	Field of View
HF	Herzfrequenz
LVEDV	Linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres, endsystolisches Volumen
MRT	Magnetresonanztomographie / Magnetresonanztomograph
MyoM	Myokardiale Masse
PT	Prospective Triggering (Prospektiv getriggerte Sequenz)
ROI	Region of Interest
RSG	Retrospective Self Gating (Retrospektiv gegatete Sequenz)
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
TA	Time of Acquisition (Messdauer)
TE	Time to Echo
TR	Time to Repeat

### **13. Danksagungen**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Bücken für die Vergabe dieses Themas.

Ich danke Dr. med. Peter Fries für die gute Zusammenarbeit bei der Entstehung dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung bei der Anfertigung dieser Niederschrift.

Ich danke Christa Isaacs und Dr. rer. med. Andreas Müller für die freundliche, problemlose Zusammenarbeit und die Hilfe beim Umgang mit den Tieren sowie bei der Durchführung der Messungen.

Ich danke meinen Eltern, weil sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglichen haben.