

**Aus der Klinik für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Magnetresonanztomographie des fetalen kardiovaskulären
Systems und angeborener Herzfehler**

**Magnetic Resonance Imaging of the fetal cardiovascular system
and congenital heart disease**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Schulz

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABSTRACT (ENGLISCH)	4
ABSTRACT (DEUTSCH)	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 KLASSIFIKATION UND GENESE VON ANGEBORENEN HERZFEHLERN	7
1.2 KLINISCHE BEDEUTUNG ANGEBORENER HERZFEHLER UND DEREN DIAGNOSESTELLUNG	7
1.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	9
2 STAND DER ENTWICKLUNG	9
2.1 TECHNISCHE GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	9
2.2 TECHNISCHE GRUNDLAGEN DER PHASENKONTRASTBILDGEBUNG	10
2.3 GRUNDLAGEN DER ANATOMISCHEN MRT-DARSTELLUNG DES FETALEN HERZENS	10
2.4 GRUNDLAGEN DER PHASENKONTRAST-FLUSSMESSUNG IM FETALEN HERZKREISLAUFSYSTEM	13
3 METHODEN	15
3.1 PUBLIKATION 1 ZUR ANATOMISCHEN BILDGEBUNG: „THREE-DIMENSIONAL VISUALISATION OF THE FETAL HEART USING PRENATAL MRI WITH MOTION-CORRECTED SLICE-VOLUME REGISTRATION: A PROSPECTIVE, SINGLE-CENTRE COHORT STUDY“	15
3.1.1 <i>Ziel der Studie</i>	15
3.1.2 <i>Rekrutierung der Patientinnen</i>	15
3.1.3 <i>Technische Methoden</i>	16
3.1.4 <i>Grundlegende Validierung des Rekonstruktionsalgorithmus</i>	16
3.1.5 <i>Datenauswertung</i>	16
3.1.6 <i>Klinische Verwendung der gewonnen Daten</i>	17
3.1.7 <i>Statistische Auswertung</i>	18
3.2 PUBLIKATION 2 ZUR FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG DES FETALEN HERZKREISLAUFSYSTEMS: „STRUCTURED ANALYSIS OF THE IMPACT OF FETAL MOTION ON PHASE-CONTRAST MRI FLOW MEASUREMENTS WITH METRIC OPTIMIZED GATING“	18
3.2.1 <i>Ziel der Studie</i>	18
3.2.2 <i>Rekrutierung der Proband*innen</i>	18
3.2.3 <i>Technische Methoden</i>	19
3.2.4 <i>Sicherstellung von Grundvoraussetzungen</i>	19
3.2.5 <i>Definition der fetalen Bewegung</i>	20
3.2.6 <i>Simulation der fetalen Bewegung</i>	22
3.2.7 <i>Durchführung der Messungen</i>	25
3.2.8 <i>Objektivierung und Quantifizierung der Bewegungsartefakte in den erhobenen Bilddaten</i>	26
3.2.9 <i>Anwendung auf fetale Daten</i>	28
3.2.10 <i>Statistische Auswertung</i>	28
4 ERGEBNISSE	29
4.1 PUBLIKATION 1 ZUR ANATOMISCHEN BILDGEBUNG: „THREE-DIMENSIONAL VISUALISATION OF THE FETAL HEART USING PRENATAL MRI WITH MOTION-CORRECTED SLICE-VOLUME REGISTRATION: A PROSPECTIVE, SINGLE-CENTRE COHORT STUDY“	29
4.1.1 <i>Quantitative Messungen</i>	29
4.1.2 <i>Qualitative Messungen</i>	30
4.1.3 <i>Klinische Verwendung – Vergleich mit postnatalen Erkenntnissen</i>	32
4.2 PUBLIKATION 2 ZUR FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG DES FETALEN HERZKREISLAUFSYSTEMS: „STRUCTURED ANALYSIS OF THE IMPACT OF FETAL MOTION ON PHASE-CONTRAST MRI FLOW MEASUREMENTS WITH METRIC OPTIMIZED GATING“	32
4.2.1 <i>Analyse des Messprotokolls und der Inter- und Intraobserver-Variabilität</i>	32
4.2.2 <i>Validierung der Bewegungssimulation</i>	35
4.2.3 <i>Flussmessungen in den erwachsenen Proband*innen als Referenzstandard</i>	35
4.2.4 <i>Qualitative Analyse der Bilddaten mittels des Scoring-Systems</i>	36
4.2.5 <i>Anwendung auf fetale Daten</i>	37

5	DISKUSSION	39
5.1	LIMITATIONEN	41
6	WEITERFÜHRENDE WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN	42
6.1	VALIDIERUNGSARBEIT, TECHNISCHE WEITERENTWICKLUNG UND PRAKTISCHE BEDEUTUNG BZW. KLINISCHER ZUSATZNUTZEN	42
6.2	VERSTÄNDNIS VON KRANKHEITEN, IHRER PATHOPHYSIOLOGIE UND IHRER EMBRYOLOGISCHEN ENTSTEHUNG	43
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	44
	REFERENZEN	45
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	51
	EIGENER ANTEIL/BEITRAG	52
	PUBLIKATION 1 ZUR ANATOMISCHEN BILDGEBUNG: „THREE-DIMENSIONAL VISUALISATION OF THE FETAL HEART USING PRENATAL MRI WITH MOTION-CORRECTED SLICE-VOLUME REGISTRATION: A PROSPECTIVE, SINGLE-CENTRE COHORT STUDY“	52
	PUBLIKATION 2 ZUR FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG DES FETALEN HERZKREISLAUFSYSTEMS: „STRUCTURED ANALYSIS OF THE IMPACT OF FETAL MOTION ON PHASE-CONTRAST MRI FLOW MEASUREMENTS WITH METRIC OPTIMIZED GATING“	54
	PUBLIKATION 1 ZUR ANATOMISCHEN BILDGEBUNG: „THREE-DIMENSIONAL VISUALISATION OF THE FETAL HEART USING PRENATAL MRI WITH MOTION-CORRECTED SLICE-VOLUME REGISTRATION: A PROSPECTIVE, SINGLE-CENTRE COHORT STUDY“	56
	AUSZUG AUS DER JOURNAL-SUMMARY-LIST	56
	DRUCKEXEMPLAR	57
	PUBLIKATION 2 ZUR FUNKTIONELLEN BILDGEBUNG DES FETALEN HERZKREISLAUFSYSTEMS: „STRUCTURED ANALYSIS OF THE IMPACT OF FETAL MOTION ON PHASE-CONTRAST MRI FLOW MEASUREMENTS WITH METRIC OPTIMIZED GATING“	67
	AUSZUG AUS DER JOURNAL-SUMMARY-LIST	67
	DRUCKEXEMPLAR	68
	LEBENS LAUF	80
	PUBLIKATIONS LISTE	81
	DANKSAGUNG	82

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Parameter zur Definition fetaler Bewegung, S. 21
- Tabelle 2:** Bewertungskriterien zur Objektivierung fetaler Bewegung mittels eines Bewertungssystems, S. 27
- Tabelle 3:** Überblick über die Diagnosen der Feten in der Studienkohorte, S. 33
- Tabelle 4:** Überblick über die Nutzbarkeit von Aufnahmen der einzelnen fetalen Gefäße, S. 34
- Tabelle 5:** Überblick über Inter- und Intraobserver-Variabilität der Messungen in verschiedenen fetalen Gefäßen, S. 34
- Tabelle 6:** Messunterschiede zweier Untersucher in Abhängigkeit des Bild-Scores bei Messungen in Erwachsenen und Feten, S. 39

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Unbearbeitete Rohbilddaten eines Fetus mit mutmaßlich rechtsseitigem Aortenbogen, S. 11
- Abbildung 2:** Rekonstruiertes Volumen desselben Patienten, S. 12
- Abbildung 3:** 3D Modell des Herzens desselben Patienten, S. 13
- Abbildung 4:** Beispiel des Vorgangs des MOG, S. 14
- Abbildung 5:** Konstruktion des Motion Device V1, S. 22
- Abbildung 6:** Konstruktion des Motion Device V2, S. 24
- Abbildung 7:** Planung der Schichtpositionierung zur Darstellung der A. carotis und der V. jugularis, S. 25
- Abbildung 8:** Darstellung des Scan-Protokolls erwachsener Proband*innen, S. 26
- Abbildung 9:** Beispiele zur Bewertung der ungegateten Rohbilddaten, S. 27
- Abbildung 10:** Vergleich der Messungen unterschiedlicher anatomischer Strukturen durch zwei unabhängige Untersucher für fetale Echokardiographie und MRT, S. 30
- Abbildung 11:** Ergebnisse einer Qualitätsbeurteilung verschiedener anatomischer Strukturen durch zwei unabhängige Untersucher, S. 31
- Abbildung 12:** Bewegungskorrigiertes 3D MRT Volumen eines Fetus mit doppeltem Aortenbogen im Alter von 32 Wochen, S. 32
- Abbildung 13:** Messabweichungen des Blutflusses zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Bewegung, S. 35
- Abbildung 14:** Vergabehäufigkeiten der Scores, S. 36
- Abbildung 15:** Aufnahmen einer fetalen MPA mit drei verschiedenen Scores aufgrund eines unterschiedlichen Bewegungsausmaßes, S. 37
- Abbildung 16:** Aufnahmen einer fetalen MPA im selben Fetus bewertet mit drei verschiedenen Scores aufgrund eines unterschiedlichen Bewegungsausmaßes, S. 38

Abkürzungsverzeichnis

CHD – Congenital Heart Disease

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MRT – Magnetresonanztomographie

ASD – Atriumseptumdefekt

VSD – Ventrikelseptumdefekt

CT – Computertomographie

HASTE – Half Fourier single shot turbo spin echo

BTFE – Balanced steady state free precession

ROI – Region of Interest

MOG – Metric Optimized Gating

ICC – Intra Class Coefficient

CoV – Coefficient of Variation

AAO – Aorta ascendens

DAO – Aorta descendens

SVC – V. cava superior

DA – Ductus arteriosus botalli

UV – V. umbilicalis

MPA – Truncus Pulmonalis

FOV – Field of View

CI – Confidence Interval

Abstract (englisch)

An early diagnosis of congenital heart diseases (CHD) has important prognostic impact. Prenatal echocardiography is an indispensable part of prenatal screening in many countries. However, it might provide poor diagnostic quality in some cases. Complementary diagnostic methods for postnatal life are missing prenatally. This work aims to investigate the use of fetal cardiovascular magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to fetal echocardiography.

This manuscript is divided into the anatomical visualization of CHD and the quantification of the impact of fetal motion on cardiovascular flow-measurements.

101 singleton pregnant women carrying fetus with suspected CHD in fetal echocardiography were prospectively recruited for fetal cardiac MRI. In 85 participants 2D and 3D MRI data could be reconstructed successfully and compared to echocardiographic and postnatal data.

Furthermore, 10 pregnant women from the first sub study and 10 adult volunteers were recruited. The impact of simulated fetal motion in the adult volunteers was investigated. The artifacts observed during this study were compared to the artefacts in fetal flow-measurements by a three-point scoring system.

MRI reconstructions of vascular structures showed a good agreement with 2D-echocardiography, while 3D-MRI reconstructions were superior to 2D-MRI data regarding their quality and diagnostic accuracy. Additional anatomic structures were identified in 10 cases with MRI and could be confirmed postnatally.

Flow-measurements corrupted by simulated fetal motion within the middle third of an acquisition showed significant errors in contrast to measurements under motion corruption during the first and last third of the acquisition. The velocity of motion did not have a major impact. A three-point scoring system could readily identify the amount and impact of fetal motion on the later acquisition.

3D fetal cardiac MRI is a reliable imaging method with potential complementary use to fetal echocardiography. Additionally, valid fetal cardiovascular flow-measurements under the face of fetal motion can be reliably identified at the point of their acquisition, already.

Abstract (deutsch)

Die frühe Diagnose angeborener Herzfehler hat eine prognostische Bedeutung. Eine pränatale Echokardiographie ist in vielen Ländern unverzichtbarer Standard pränataler Screening Untersuchungen. Dennoch müssen oft Abstriche bei der Bildqualität gemacht werden. Während postnatal ergänzende Bildgebungstechniken zur Verfügung stehen, fehlen diese Alternativen pränatal. Die vorliegende Arbeit soll die Möglichkeiten der fetalen kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MRT) als ergänzende Diagnostik zur fetalen Echokardiographie untersuchen.

Die vorliegende Arbeit ist untergliedert in die anatomische Darstellung angeborener Herzfehler mittels der MRT und die Untersuchung des Einflusses fetaler Bewegung auf kardiovaskuläre Flussmessungen.

101 schwangere Teilnehmerinnen mit Feten mit dem V.a. einen angeborenen Herzfehler in der fetalen Echokardiographie wurden prospektiv für eine fetale Kardio-MRT rekrutiert. 2D und 3D Bilddatenrekonstruktionen von 85 Feten der Teilnehmerinnen konnten mit den echokardiographischen, sowie postnatalen Daten verglichen werden.

Weiterhin wurden 10 erwachsene Proband*innen, sowie 10 schwangere Teilnehmerinnen aus der ersten Substudie rekrutiert. Einflüsse simulierter fetaler Bewegung in den erwachsenen Proband*innen wurden untersucht. Beobachtete Artefakte in den gewonnenen Flussmessungen wurden mittels eines Bewertungssystems mit denen der fetalen Messungen verglichen.

Vaskuläre Strukturen in MRT-Datensätzen zeigten eine gute Übereinstimmung mit Messungen in echokardiographischen 2D-Datensätzen, wobei 3D-MRT Datensätze hinsichtlich Qualität und diagnostischer Genauigkeit den 2D-MRT Daten überlegen waren. In 10 Fällen gelang die Darstellung zusätzlicher anatomischer Gegebenheiten in der MRT, welche postnatal bestätigt werden konnten.

Flussmessungen, welche durch simulierte fetale Bewegung im mittleren Drittel einer Aufnahme verzerrt wurden, wiesen signifikante Fehler auf. Dies konnte bei Messungen unter dem Einfluss fetalen Bewegungen im ersten oder letzten Drittel der Aufnahme nicht beobachtet werden. Die Geschwindigkeit der Bewegungen spielte eine untergeordnete Rolle. Das Ausmaß fetaler Bewegung während einer Aufnahme, sowie ihr Einfluss auf die Flussmessungen kann mittels eines Drei-Punkte-Bewertungssystems zuverlässig identifiziert werden.

Fetale Kardio-MRT bietet eine zuverlässige Möglichkeit mittels 3D-Darstellung der fetalen Gefäße die pränatale Echokardiographie als bildgebende Methode zu ergänzen. Zudem können valide Flussmessungen trotz Einfluss fetaler Bewegung zuverlässig zum Zeitpunkt der Aufnahme identifiziert werden.

1 Einleitung

1.1 Klassifikation und Genese von angeborenen Herzfehlern

Angeborene Herzfehler sind mit einem Auftreten bei 1% aller Geburten weltweit die häufigste Ursache angeborener Fehlbildungen [1] und gleichzeitig eine der häufigsten Todesursachen von Kindern unter einem Jahr [2]. Während angeborene Herzfehler nur für 4,4% aller Hospitalisierungen von Kindern verantwortlich sind, stellen sie mit einem Anteil von 23% der globalen Kosten von Hospitalisierungen im Kindesalter eine unverhältnismäßig höhere sozioökonomische Belastung dar [3].

Aufgrund der Vielfältigkeit und der nicht vollständig verstandenen Embryologie des Herzens gibt es verschiedene Ansätze der Klassifikation der angeborenen Herzfehler [4]. Eine der etabliertesten Klassifikationen ist die „International Heart Surgery Nomenclature“ [5] welche die angeborenen Herzfehler in zyanotisch und azyanotisch unterteilt.

Innerhalb dieser Kategorien wird bei den azyanotischen Herzfehlern weiter unterteilt in Herzfehler mit Links-Rechts Shunt (z.B. Atriumseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD)) und Herzfehler mit linksseitiger Obstruktion (z.B. Aortenisthmusstenose).

Bei den zyanotischen Herzfehlern wird in drei weitere Subkategorien unterteilt: Defekte mit verringertem pulmonalem Blutfluss (z.B. Fallot Tetralogie, Pulmonalstenose), Defekte mit erhöhtem pulmonalem Blutfluss (z.B. Transposition der großen Gefäße, „Double outlet right Ventricle“) und Defekte mit einem univentrikulären System (z.B. Hypoplastisches Linksherzsyndrom).

Angeborene Herzfehler können beispielsweise sowohl durch Gendefekte als auch durch Umwelteinflüsse entstehen. Hierbei liegen bis zu 20% der Herzfehler innerhalb von genetischen Syndromen vor [6]. Bezüglich der Umwelteinflüsse stehen maternale Erkrankungen während der Schwangerschaft, aber auch parentaler Alkoholkonsum im Vordergrund und sind entsprechend mit einem vermehrten Auftreten angeborener Herzfehler assoziiert [7] [8]. In vielen Fällen verbleibt die endgültige Ursache des Herzfehlers jedoch ungeklärt [9].

1.2 Klinische Bedeutung angeborener Herzfehler und deren Diagnosestellung

Während Herzfehler wie ein ASD oder VSD asymptomatisch sein können und deshalb mitunter sogar unerkannt bleiben, spielen Herzfehler wie das hypoplastische Linksherzsyndrom eine erhebliche Rolle für die neonatale Hämodynamik. Damit ist das hypoplastische

Linksherzsyndrom zugleich auch die häufigste kardiogene Todesursache bei Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche [10].

Diese letztgenannte Gruppe der lebensbedrohlichen Herzfehler spielt mit einem Anteil von bis zu 25% aller Herzfehler eine besondere Rolle, da sie einer Operation oder Intervention innerhalb des ersten Lebensjahres bedürfen, um das weitere Überleben zu sichern [6]. Eine frühzeitige Diagnostik hat somit große Bedeutung zur Abschätzung der Prognose und Planung von möglichen Therapien.

In vielen Ländern gilt es entsprechend als Standard, im Rahmen der pränatalen Diagnostik auch nach kongenitalen Herzfehlern zu suchen und sie zu diagnostizieren. Die frühe Diagnose angeborener Herzfehler hat einerseits prognostische Bedeutung für das Kind [11] [12] [13] [14] [15] aber auch eine psychologische Bedeutung für die Eltern der Kinder, um sich adäquat auf mögliche Herausforderungen einzustellen [16].

Der bislang wesentliche Bestandteil auf diagnostischer Seite ist die pränatale Echokardiographie zur frühzeitigen Erkennung von Anomalien. Durch ihre breite Verfügbarkeit, ihre Sicherheit, sowie der einfachen Handhabung ist sie zur Zeit der Goldstandard und am weitesten verbreitet. Sie wird typischerweise zwischen der 18. – 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Eine frühere Untersuchung ist bei vorhandenen Risikofaktoren möglich, jedoch müssen in solchen Fällen Abstriche bei der Bildqualität gemacht werden [17].

Durch Einschränkungen wie der mütterlichen Konstitution bei z.B. adipösen Patientinnen, Überlagerung von Luft oder Knochen, oder durch z.B. Bewegungen des Fetus kann die Aussagekraft der Echokardiographie eingeschränkt sein [18] [19]. Dies führt dazu, dass im Schnitt zwar 60-85% Prozent der Herzfehler erkannt werden, jedoch immer wieder Unsicherheiten bezüglich der genauen Anatomie verbleiben [18] [20]. Insbesondere bei komplexen Abzweigungs- oder Gefäßverläufen kann eine reine 2D Darstellung ungenügend sein [13] [21] [22].

Während postnatal ergänzende diagnostische Optionen wie die Computertomographie (CT) oder die MRT zur Verfügung stehen, werden diese in der pränatalen Diagnostik aktuell nicht in der klinischen Routine eingesetzt. Aus diesem Grund ist bei mangelhafter Aussagekraft des pränatalen Ultraschalls eine genauere Darstellung mittels ergänzender Bildgebung erst nach der Geburt möglich. Bei einigen Erkrankungen kann dies die Therapie verzögern, was entsprechende Konsequenzen für das Neugeborene nach sich ziehen kann [20].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen der zur Dissertation vorgelegten Publikationen wurde untersucht, ob die fetale Kardio-MRT als Bildgebungsmethode die fetale Echokardiographie ergänzen kann. Weiterhin sollen fetale kardiovaskuläre Flussmessungen in der MRT als wichtige Messmethode zur Quantifizierung der Hämodynamik bezüglich ihrer Reliabilität analysiert werden. Hierbei wird insbesondere die Validität der fetalen Flussmessungen unter dem Einfluss fetaler Bewegung geprüft.

2 Stand der Entwicklung

2.1 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die MRT ist eine Form der Schnittbildgebung, bei der Protonen bzw. Wasserstoffkerne (Spins) in einem starken Magnetfeld durch Erzeugung magnetischer Wechselfelder im Radiofrequenzbereich resonant angeregt werden, wodurch ein elektrisches Signal erzeugt wird, eine sogenannte Kernspinresonanz. Das elektrische Signal, welches im Rahmen der Anregung eines Protons entsteht, kann digital in Bilddaten umgerechnet werden.

Die Kernspins, also die Protonen, befinden sich im magnetischen Feld in einem Gleichgewichtszustand und werden durch Radiofrequenzimpulse aus diesem Zustand ausgelenkt. Die Auslenkung geschieht hierbei sowohl entlang der Longitudinalachse als auch entlang der Transversalachse. Nach Beendigung eines Radiofrequenzimpulses kehren die Protonen wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück. Die Zeit, die hierfür benötigt wird, wird als Relaxationszeit bezeichnet, wobei die longitudinale und die transversale Relaxationszeit unterschiedlich sind und getrennt voneinander gemessen werden. Ein weiterer Faktor, welcher maßgeblich die Relaxationszeiten beeinflusst, ist die chemische Bindung, in der sich das Wasserstoffatom befindet, sowie der Wasserstoffgehalt des untersuchten Gewebes. Somit haben wasserhaltige Gewebe andere Relaxationszeiten als fetthaltige Gewebe und erzeugen unterschiedlich starke elektrische Signale, welche sich in unterschiedlichen Helligkeitsintensitäten im Bild darstellen lassen. Die MRT ist somit frei von ionisierender Strahlung [23].

Eine spezielle Form der MRT, die Phasenkontrastbildgebung, spielt im Rahmen dieser Promotion eine besondere Rolle. Sie wird insbesondere zur Flussdarstellung und Quantifizierung genutzt.

2.2 Technische Grundlagen der Phasenkontrastbildgebung

Die Phasenkontrastbildgebung beruht auf der Tatsache, dass die Spins in stationärem Gewebe bei Anregung anderen Effekten unterliegen als die Spins, welche sich in Bewegung befinden. Wenn man entsprechend zwei Impulse direkt hintereinanderschaltet, welche die Protonen des Gewebes in einem 3D Koordinatensystem zuerst in die eine Richtung und anschließend genau in die entgegengesetzte Richtung auslenken, ist der Nettoeffekt gleich null. Das stationäre Gewebe gibt somit kein Signal. Hingegen ist das bewegte Gewebe, oder z.B. das Blut in einem Gefäß in der Zwischenzeit weitergeflossen, sodass hier eine gewisse Signalintensität verbleibt. Hieraus kann sowohl die Flussgeschwindigkeit als auch die Flussrichtung errechnet werden [24].

Im Gegensatz zu „real-time“ Messungen wird bei Phasenkontrast-Flussmessungen nicht der Fluss eines kompletten Herzzyklus (bestehend aus Systole und Diastole) innerhalb eines Herzschlags gemessen. Anstelle dessen werden die einzelnen Phasen eines Herzzyklus über mehrere Herzschläge hinweg gemessen und anschließend zu einem „gemittelten“ Herzzyklus zusammengesetzt [24]. Hierbei ist das „Gating“ bzw. eine Triggerung mittels EKG von großer Bedeutung. Durch ein gleichzeitig zur Aufnahme abgeleitetes EKG sind die Messungen zu den einzelnen Herzphasen mit einem Zeitstempel versehen und können sowohl prospektiv, als auch retrospektiv aneinandergefügt werden, um schlussendlich einen vollständigen Herzzyklus abzubilden [24].

2.3 Grundlagen der anatomischen MRT-Darstellung des fetalen Herzens

Im Rahmen der fetalen Bildgebung ist zur Darstellung anderer fetaler Organe, wie zum Beispiel des Gehirns, die MRT bereits als sichere und strahlungsfreie Bildgebungsmethode etabliert [25].

Bei der Erhebung statischer und dynamischer Bilder in der kardialen Bildgebung stellt jedoch die nicht kontrollierbare fetale Bewegung ein zusätzliches Problem bei der Implementierung dar. Diese Bewegung lässt sich in zwei Komponenten aufteilen: Das ist die freie kindliche Bewegung im Uterus an sich und die kontinuierliche Eigenbewegung des Herzens selbst. Bezüglich der fetalen Bewegung liegt das Problem darin, dass im Rahmen der Schnittbildgebung sich die einzelnen Schichten des erzeugten Bildes durch die grobe Bewegung des Untersuchungsobjektes gegeneinander verschieben (Abb. 1). Aus der experimentellen Darstellung anderer fetalen Organe wie z.B. der Lunge oder des Gehirns [26]

[27] [28] etablierte post-processing Algorithmen wurden zur Korrektur der Bewegung verwendet und modifiziert, um eine 3D Darstellung des Herzens zu ermöglichen.

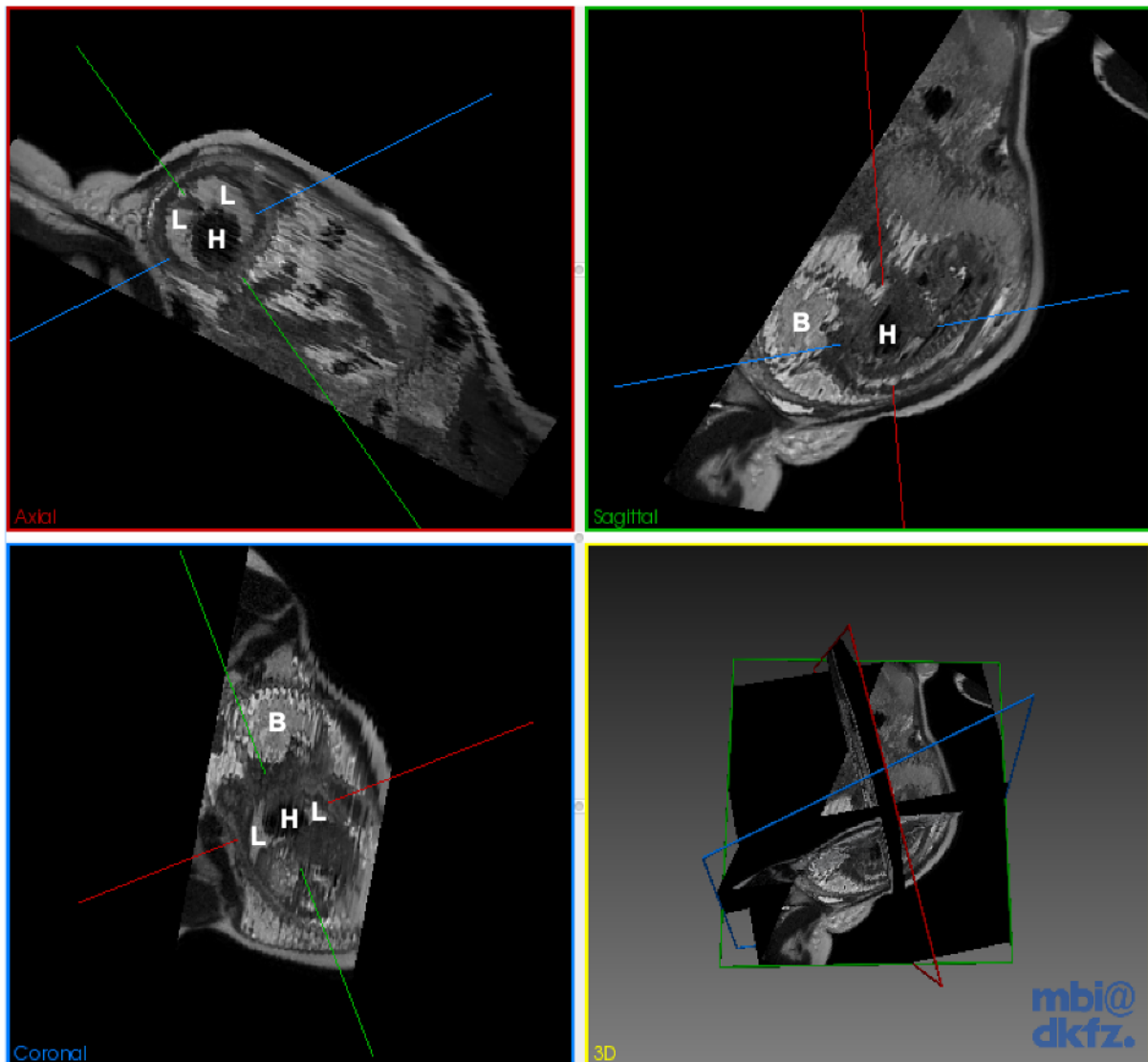


Abbildung 1: Unbearbeitete Rohbilddaten eines Fetus in der 32 + 3 Schwangerschaftswoche mit mutmaßlich rechtsseitigem Aortenbogen. Drei Schnittebenen (axial – rot; sagittal – grün, koronar – blau) durch den fetalen Thorax. Im Zentrum des Fadenkreuzes ist das Herz (H) zu sehen umgeben von den fetalen Lungen (L). Das fetale Gehirn (B) ist ebenfalls eindeutig abzugrenzen. Nicht publizierte Bilddaten. Programm: ITK-Snap Version 3.6.0 (<https://sourceforge.net/projects/itk-snap/>). Eigene Darstellung: Alexander Schulz

Hierbei werden verschieden schnelle MRT-Sequenzen genutzt. Dazu gehören im Falle der fetalen kardialen MRT die „half Fourier single shot turbo spin echo“ (HASTE) Sequenzen sowie die „balanced steady state free precession“ (BTSE) Sequenzen.

Mittels eines retrospektiven Algorithmus kann in den gewonnenen Bilddaten anhand der Pixelwerte der einzelnen Bilder die Bewegung korrigiert werden [26] [27]. Dafür wird aus allen aufgenommenen Bilddaten ein Referenzvolumen mit dem geringsten Bewegungsartefakt und zum anderen eine „Region of Interest“ (ROI) auf diesem Referenzvolumen festgelegt. Das

Volumen besteht aus multiplen 2D Bildern, welche bereits eine 3D Raumzuordnung zueinander besitzen. Innerhalb der ROI werden nun Pixelwerte der potenziell angrenzenden Schichten angenommen, um im Anschluss zu versuchen, die tatsächlich aufgenommenen Bilder anhand ihrer Übereinstimmung aneinander zu reihen und Artefakte herauszurechnen. In anderen Worten, es werden alle individuellen 2D Bilder innerhalb eines 3D Volumens in dieselbe Orientierung gebracht, während gleichzeitig Bewegungs- oder Artefakt verzerrte Bilder oder Bildabschnitte herausgerechnet werden (Abb. 2) [26] [27].

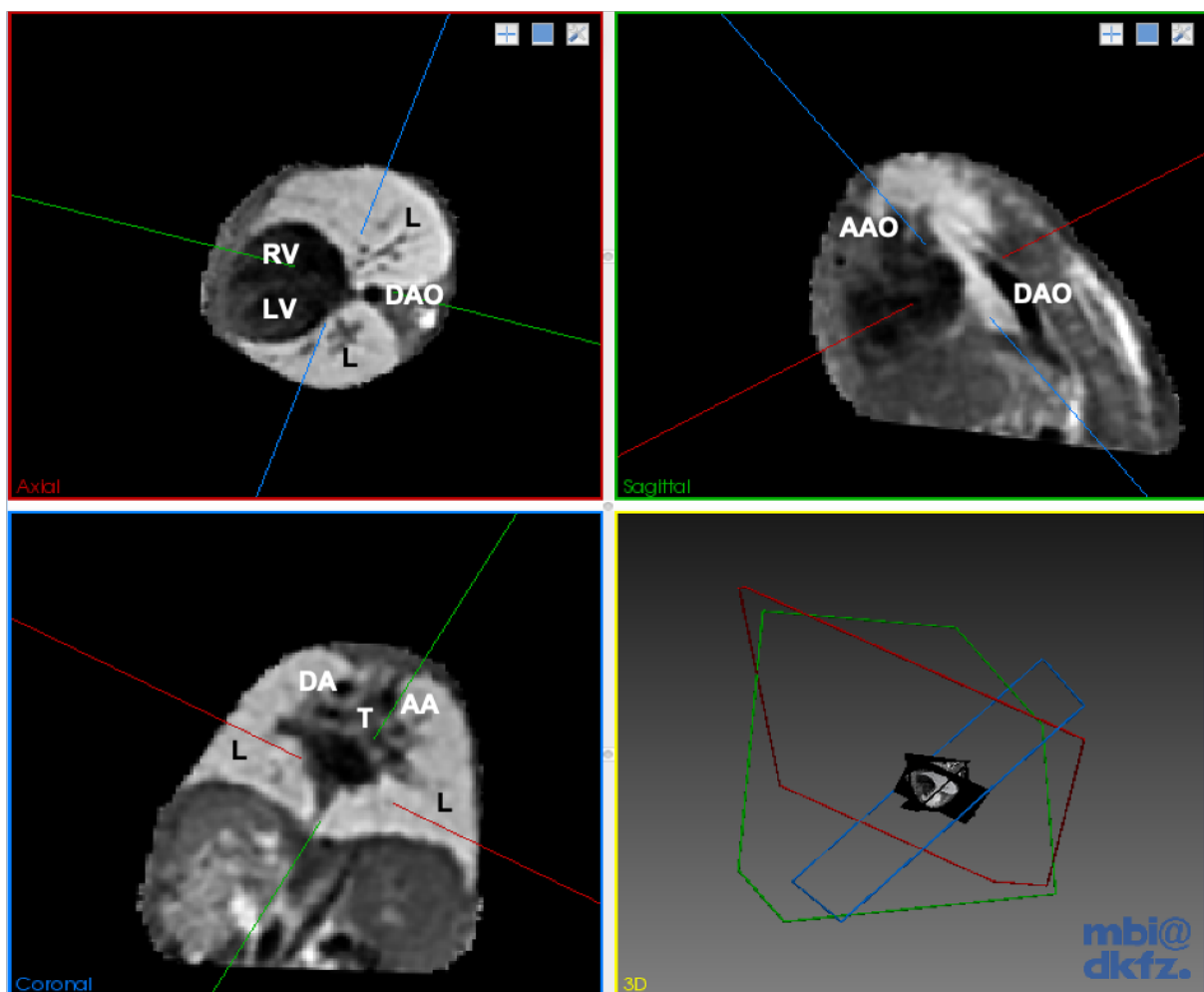


Abbildung 2: Rekonstruiertes Volumen desselben Patienten. Axialer (links oben), sagittaler (rechts oben) und koronarer (links unten) Schnitt durch den fetalen Thorax. Rechts unten ist die räumliche Zuordnung der Schnitte zueinander dargestellt. In der axialen Schnittführung ist linker (LV) vom rechten (RV) Ventrikel abgrenzbar, umgeben von beiden Lungen des Feten (L). Ebenfalls deutlich zu erkennen ist der Verlauf der Aorta descendenz (DAO). In sagittaler Schnittführung ist ergänzend die Aorta ascendenz zu sehen. In der koronaren Ansicht ist bereits der rechtsseitige Verlauf des Aortenbogens (AA) abgrenzbar. Linksseitig der Trachea (T) verläuft der Ductus arteriosus (DA). Nicht publizierte Bilddaten. Programm: ITK-Snap Version 3.6.0 (<https://sourceforge.net/projects/itk-snap/>). Eigene Darstellung: Alexander Schulz

Die korrigierten Volumina können im Anschluss dafür genutzt werden, 3D Modelle des Herzens anzufertigen, welche speziell im Hinblick auf die extrakardialen, insbesondere vaskulären Strukturen eine gute Beurteilbarkeit bieten (Abb. 3a und 3b).

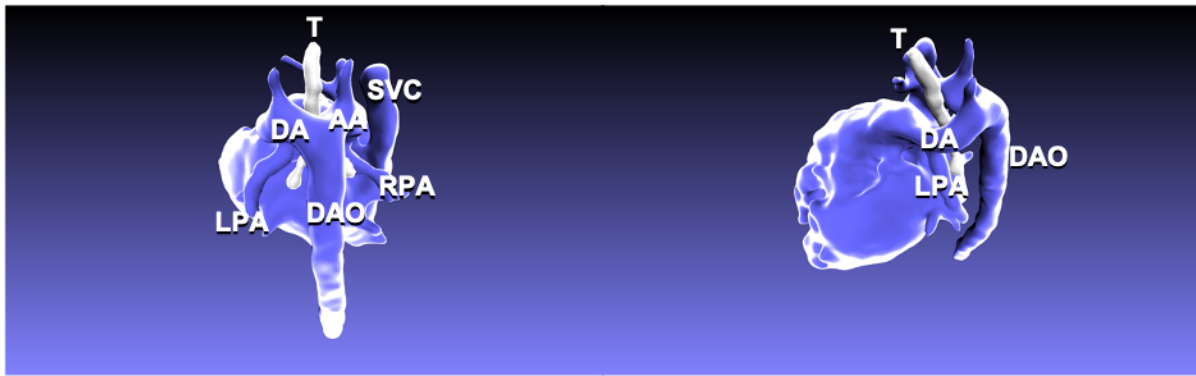


Abbildung 3a (links) und 3b (rechts): 3D Modell des Herzens desselben Patienten. Links ist eine dorsale Ansicht des Herzens dargestellt und rechts eine links-superiore Ansicht. Gefäßstrukturen einschließlich der V. cava superior (SVC) und der beidseitigen Pulmonalarterien (linke Pulmonalarterie – LPA; rechte Pulmonalarterie – RPA) sind eindeutig abgrenzbar. Zudem kann die Verdachtsdiagnose des rechtsseitigen Aortenbogens (AA) bestätigt werden. Dieser bildet gemeinsam mit dem Ductus arteriosus (DA) eine ringförmige Struktur um die weiß dargestellte Trachea (T) aus, bevor der Ductus arteriosus in die Aorta descendens (DAO) mündet. Diese ringförmige Gefäßkonfiguration kann postnatal eine Ursache für potenzielle Verengungen der Trachea darstellen. Nicht publizierte Bilddaten. Programm: Meshlab Version 2016.12 (<https://github.com/cnr-isti-vclab/meshlab>). Eigene Darstellung: Alexander Schulz

2.4 Grundlagen der Phasenkontrast-Flussmessung im fetalen Herzkreislaufsystem

Das zweite Problem, die Kontraktion des Herzens selbst, kommt unter anderem bei der Messung von Blutflüssen zum Tragen. Die Flussmessungen durch Phasenkontrastbildgebung sind jedoch gleichzeitig ein großer Vorteil der kardialen MRT, da mit ihrer Hilfe dynamische Herzkreislaufparameter und Funktionen erfasst und quantifiziert werden können [29] [30].

Bei Erwachsenen wird die Eigenbewegung des Herzens mithilfe des EKG getriggerten Gatings korrigiert, wobei das EKG als zeitliche Steuerung dient, um die einzelnen Phasen eines Kontraktionszyklus über mehrere Herzschläge hinweg zu akquirieren [24]. Die Anlage eines Oberflächen-EKG ist beim Fetus jedoch nicht möglich. Bei den Feten kommen erschwerend die schnellere Herzfrequenz sowie der kleinere Gefäßdurchmesser hinzu.

Um das Fehlen der EKG-Ableitmöglichkeit beim Feten zu kompensieren, werden aktuell verschiedene Methoden angewandt, das Metric Optimized Gating (MOG) [31], das Gating mittels eines Doppler Ultraschalls [32], real-time Darstellungen [33] und das sogenannte „self-gating“ [34]. Zwei der genannten Möglichkeiten werden auch zum Gaten der fetalen Flussmessungen verwendet. Dies ist zum einen das sogenannte MOG, eine retrospektive Gating-Methode [31] [35] und zum anderen die Methode mittels Doppler Ultraschall des fetalen Herzens [32] [36]. Beide Methoden haben eine gute Übereinstimmung gezeigt [37], ebenso wie Doppler Ultraschall gatede Flussmessungen eine gute Korrelation der Spitzen-Flussgeschwindigkeiten mit der fetalen Echokardiographie aufzeigen [38].

Zwar ist eine Validierung der fetalen Flussmessungen anhand eines Goldstandards aktuell nicht möglich, dennoch konnten zahlreiche Experimente MOG als Referenzstandard der fetalen Flussmessungen etablieren [37] [39] [40] [41] [42].

Beim MOG werden die Rohbilddaten für den k-Raum, mit einer Aquisitionslänge, die länger als das längste zu erwartende RR-Intervall ist, aufgenommen. Dies entspricht einer Aufnahmezeit von 545 ms bei einer Herzfrequenz mit einem erwarteten Minimum von 110 Schlägen/Minute. Im Anschluss an die eigentliche Bildgewinnung erfolgt das MOG im Rahmen des Postprocessings. Das MOG ordnet die Daten des k-Raums anhand von potenziell möglichen Herzfrequenzen, bis der Phasenfehler gemessen an der Entropie der Daten, welche durch Fehlgating mit einer falschen Herzfrequenz entsteht, minimiert ist. Die Entropie wird dabei an einem zuvor auf dem Bild ausgewählten pulsatilem Gefäß gemessen [31] (Abb. 4).

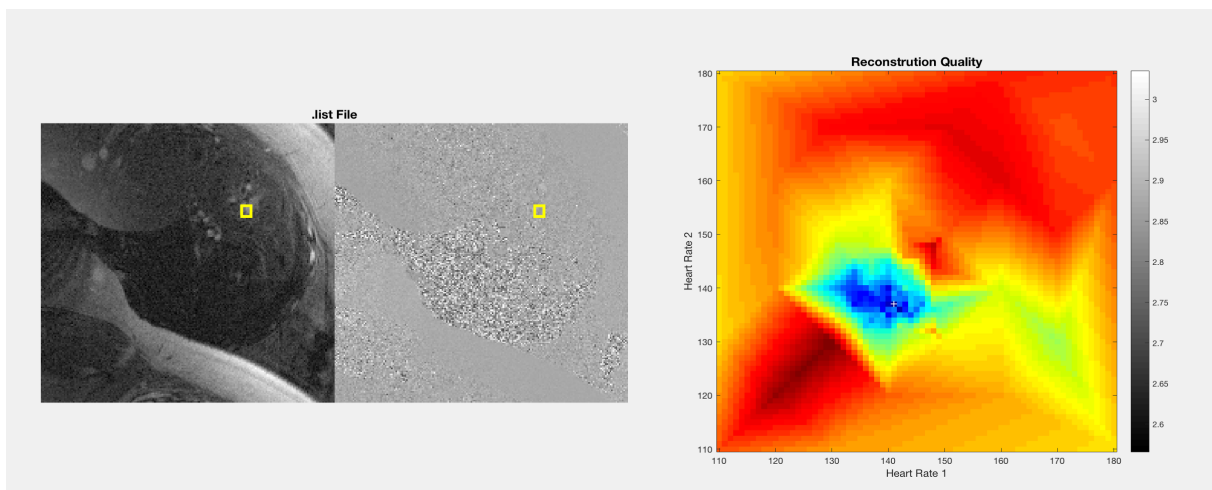


Abbildung 4a (links), 4b (rechts): Beispiel des Vorgangs des MOG. In Abb. 4a wird das Magnituden und das Velocity Bild der Phasenkontrast-Messung dargestellt. Weiterhin ist die ROI (gelbes Kästchen, linkes Bild) des zum Gating herangezogenen pulsatilem Gefäßes zu erkennen (in diesem Fall die descendierende Aorta). In Abb. 4b ist das Ergebnis des MOG dargestellt. Im Bereich der blauen Pixel liegt die angenommene Herzfrequenz, bei der in zwei Zyklen hintereinander die geringste Entropie der k-Raum Daten festgestellt werden konnte. Eigene Abbildung: Alexander Schulz

Die entsprechende Herzfrequenz, welche die geringste Entropie erzeugt, wird als wahr angenommen und mit ihrer Hilfe können retrospektiv die Bilddaten arrangiert und zur eigentlichen Flussmessung verwendet werden.

Auch im Rahmen fetaler Flussmessungen stellen die spontanen und zufälligen Bewegungen des Fetus eine Herausforderung dar. In experimentellen Methoden konnte gezeigt werden, dass, wenn eine Bildgebung schnell genug erfolgt um fetale Bewegung „einzufrieren“, diese Artefakte minimierbar sind [43]. Dennoch kann fetale Bewegung in praktisch genutzten Bildgebungsvarianten, in denen der Datenraum, der k-Raum, aus Einzelmessungen mehrerer

Herzschläge zusammengesetzt wird, Rekonstruktionen unvorhersehbar verzerren und somit zu Fehlmessungen führen.

Da fetale Bewegung nur sporadisch während des Scans auftritt kann sie vom Untersucher in der MRT nicht sicher detektiert werden, sodass oftmals unnötig viele Wiederholung einer Aufnahme durchgeführt werden, um einen suffizienten Datensatz zu erfassen. Hinzukommt, dass bislang eine abschließende Qualitätsbeurteilung nur nach zeitaufwendigem Postprocessing möglich ist.

Entsprechend fehlen zum jetzigen Zeitpunkt Daten, wann eine erneute Aufnahme indiziert ist, oder wann die gewonnenen Daten für eine Flussmessung verwendet werden können und bis zu welchem Grad von Bewegung die Messungen valide sind.

3 Methoden

3.1 Publikation 1 zur anatomischen Bildgebung: „Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study“

3.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die fetale Kardio-MRT mit bewegungskorrigierten 3D Volumina eine Ergänzung zur fetalen Echokardiographie in der Diagnosestellung angeborener Herzfehler darstellen kann.

3.1.2 Rekrutierung der Patientinnen

Im Rahmen zweier Studien, die sich auf die Entwicklung von fetalem Kardio-MRT fokussieren (REC 07/H0707/105, REC 14/LO/1806), wurden 101 Schwangere über die Kinderkardiologie des Evelina London Children's Hospital prospektiv rekrutiert, bei deren Fetus der Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler bestand. In Fällen, in denen angenommen wurde, dass eine 3D Darstellung der anatomischen Verhältnisse nützlich sein könnte, erfolgte nach vorherigem Einverständnis der Einschluss in die Studie zur Durchführung einer fetalen Kardio-MRT im Rahmen der weiteren Diagnostik.

3.1.3 Technische Methoden

Echokardiographische Daten wurden mittels eines Philips EPIC 7 (Philips Healthcare, Bothell, WA, USA) erhoben. Die MRT erfolgten innerhalb von 72h nach der Echokardiographie an einem Philips Ingina 1.5T (Philips, Best, Niederlande).

Im MRT wurde jeweils ein Datensatz aus 6 bis 12 Bildserien aufgenommen, der aus 2D Bildern des fetalen Thorax in drei orthogonalen Schichten bestand. Wie im Absatz 2.3. beschrieben, wurden diese Datensätze mittels eines frei verfügbaren Algorithmus zu einem bewegungskorrigierten 3D Datensatz rekonstruiert.

Die durchschnittliche Rekonstruktionszeit betrug 5-10 Minuten und wurde an einem Computer mit einer GeForce GTX TITAN X® Graphikkarte (Nvidia Corporation, Santa Clara, Kalifornien, USA) durchgeführt [16].

3.1.4 Grundlegende Validierung des Rekonstruktionsalgorithmus

Um den Rekonstruktionsalgorithmus vor der Anwendung zu testen, wurden Daten eines eintägigen Neugeborenen, sowie des Feten einer gesunden Schwangeren in der 38. SSW verwendet.

Hierbei wurde ein 3D Volumen des neonatalen Herzens generiert. Die Daten wurden anschließend mittels artifizieller Bewegung verzerrt, um übliche fetale Bewegung in utero zu simulieren.

Um zuvor sicherzustellen, dass die künstlich simulierte Bewegung der eines Fetus entspricht, wurden neun 2D Bilder des Thorax des 38-Wochen alten gesunden Feten aufgenommen. Diese wurden mit dem oben beschriebenen Algorithmus rekonstruiert und dabei die räumlichen Koordinaten vor und nach der Rekonstruktion notiert. Mittels dieser Daten über die relative Verschiebung der einzelnen Bilder wurde das unverzerrte neonatale Volumen verändert und eine identische Verschiebung simuliert. Nach einer verblindeten Rekonstruktion des künstlich verzerrten Volumens ohne vorheriges Wissen um den originalen Datensatz wurde ein 3D Volumen erstellt, welches anatomisch identisch zum Originalbild war [16].

3.1.5 Datenauswertung

3.1.5.1 *Quantitative Auswertung*

Zum Vergleich der echokardiographischen Bilder mit den aus der MRT gewonnenen Bildern wurden sowohl quantitative als auch qualitative Messungen durchgeführt.

Im Rahmen der quantitativen Messungen wurden sowohl die echokardiographischen als auch die MRT Daten durch jeweils zwei unabhängige Untersucher ausgewertet.

Hierbei wurde der Durchmesser der Aorta descendens auf Höhe des linken Atriums, der Durchmesser der V. cava superior in einem hohen Transversalschnitt und der Durchmesser des Aortenbogens in derselben Schicht gemessen.

In den echokardiographischen Bildern wurde der jeweilige Schnitt durch jeden Untersucher individuell bestimmt und der jeweils größte Innendurchmesser bestimmt.

In den MRT Daten wurde ebenfalls durch jeden Untersucher individuell die Schicht zur Messung in einem rekonstruierten 3D Volumen herausgesucht [16].

3.1.5.2 Qualitative Auswertung

Im Rahmen der qualitativen Beurteilung der Bilddaten haben zwei Untersucher mit Erfahrung in kardialer MRT angeborener Herzfehler sowohl in 2D-, als auch in 3D MRT Daten beurteilt. Hierbei erfolgte eine anatomische Beurteilung von vier Regionen einschließlich des systemvenösen Rückstroms, des pulmonalarteriellen Zustroms, des pulmonalvenösen Rückstroms und der Anatomie des Ductus arteriosus sowie des Aortenbogens.

Beide Untersucher haben hierbei bewertet, ob die Struktur überhaupt dargestellt ist und wenn ja, wurde die diagnostische Qualität der Darstellung mittels Scores von 1 (schlechte Qualität) bis 5 (hohe Qualität) bewertet. Beide Untersucher haben die Bewertung voneinander unabhängig durchgeführt und waren gegenüber den Erkenntnissen aus post-natalen Untersuchungen verblindet.

3.1.6 Klinische Verwendung der gewonnenen Daten

Unabhängig der Untersuchungen im Rahmen der Studie wurde zu jedem Scan ein klinischer Bericht durch Ärzt*innen mit Erfahrungen in Bildgebung angeborener Herzfehler erstellt. Da im Rahmen dieser Studie die Nutzbarkeit der MRT als ergänzendes diagnostisches Mittel untersucht werden sollte, wurden die generierten Berichte in einer interdisziplinären Konferenz in der Zusammenschau mit den zuvor gewonnenen echokardiographischen Bildern diskutiert. Die anschließend festgehaltenen neuen oder bekannten Diagnosen, die in der MRT dargestellt werden konnten, wurden archiviert und mit Erkenntnissen aus postnatalen Untersuchungen verglichen [16].

3.1.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) vorgenommen. Wie durch Lloyd et al [16] beschrieben, wurden sowohl die Interobserver-Variabilität, als auch die Mittelwerte der Ultraschall- und MRT-Messung mittels des Intra-Class-Coefficient (ICC) verglichen. Die durchschnittliche Differenz zwischen beiden Untersuchungsmethoden wurden mittels eines Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung geprüft und anschließend durch einen Bland-Altman-Plot miteinander verglichen. Die Bewertungspunkte wurden durch einen t-test miteinander verglichen, während Unterschiede zwischen 2D und 3D Datensätzen mit einem Wilcoxon-Rang-Test auf Unterschiedlichkeit geprüft wurden [16].

3.2 Publikation 2 zur funktionellen Bildgebung des fetalen Herzkreislaufsystems: „Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating“

3.2.1 Ziel der Studie

Zielsetzung der Studie war es, den Einfluss fetaler Bewegung auf Phasenkontrast-Flussmessungen mit MOG zu untersuchen und ein System zu entwickeln, bewegungsverzerrte Daten frühzeitig zu erkennen. Aufgrund des unbekanntes Ausmaßes der fetalen Bewegung zum Zeitpunkt der Messung wurden Daten von erwachsenen Proband*innen zur initialen Validierung verwendet.

3.2.2 Rekrutierung der Proband*innen

Im Rahmen der unter 3.1.1. genannten Studien wurden 49 Schwangere im Anschluss an eine ausführliche Aufklärung für die Durchführung einer MRT rekrutiert.

Zudem wurden 10 gesunde erwachende Proband*innen ebenfalls nach vorausgehender Zustimmung einer Ethikkommission unter der REC: 01/11/12/ in die Studie eingeschlossen, um nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung eine MRT-Untersuchung der Halsgefäße durchzuführen [44].

3.2.3 Technische Methoden

Wie in der vorliegenden Publikation beschrieben [44] wurden die Daten an einem 1.5T Ingenia MRT (Philips, Best, Niederlande) aufgenommen.

Das Gating wurde mittels der frei verfügbaren MOG-Public Software 2.6 (<https://github.com/MetricOptimizedGating/MOG-Public>) durchgeführt. Anschließend wurden die Bilder mit einer eigens für dieses Projekt entwickelte Software in ein DICOM Format umgewandelt um anschließend eine standardisierte Auswertung in einer kommerziell verfügbaren Software (CVI42, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Version 5.6.4) durchführen zu können.

3.2.4 Sicherstellung von Grundvoraussetzungen

3.2.4.1 Vereinheitlichung der Messdurchführung/ Optimierung des Postprocessings

Um die Effekte fetaler Bewegung beurteilen und auch messen zu können, mussten zuvor Grundvoraussetzungen sichergestellt werden, um einem möglichen Bias oder Fehlerquellen für falsche Effekte zu minimieren.

Hierbei liegt das Hauptaugenmerk auf einer Validierung und Optimierung der eigentlichen Auswertung der fetalen Flussmessungen, sowie ihrer Messgenauigkeit.

Zu Beginn des Experimentes war es lediglich möglich, Flussmessung in einer MATLAB Applikation durchzuführen, welche Messungen mit einer starren ROI erlaubt. Dies gestattet keine Berücksichtigung von Schwankungen des Gefäßdurchmessers im Lauf des kardialen Zyklus durch die Pulskurve. Damit kann es insbesondere bei pulsatilen Gefäßen zu Fehlern kommen.

Um ein dynamisches Tracking der Gefäßwände während der Flussmessung zu erlauben, wurde als Grundvoraussetzung des Experimentes eine Messdurchführung in einer kommerziell verfügbaren Postprocessing Software definiert, die ein dynamisches Tracking des Gefäßes durch alle Herzphasen hindurch erlaubt. Dies garantiert zudem, dass lediglich bereits validierte softwarebasierte Methoden verwendet werden. Hierfür wurde eigens in Zusammenarbeit mit Ingenieuren des King's College London und mit Entwicklern von Circle Cardiovascular Imaging ein Programm konzipiert, welches die Konversion, der mittels MOG-Tool gegateten Bilddaten in ein DICOM-Format erlaubt. Anschließend können die Daten in die Auswertungssoftware CVI42 (CVI42, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary) zur Durchführung der weiteren Messungen eingespeist werden.

3.2.4.2 Analyse des Scanprotokolls zur Optimierung der Intra- und Interobserver-Variabilität

In einem zweiten Schritt sollte sichergestellt werden, dass bei der Beurteilung der Effekte von fetaler Bewegung auf die entsprechenden Flussmessungen die Beobachtungen auf die Bewegung und nicht auf Messfehler zurückgeführt werden können.

Zu diesem Zweck wurden mögliche Fehlerquellen im Rahmen des Selektionsprozesses und der Auswertung von gewonnenen MRT-Bildern untersucht. Hierfür wurden fetale Flussmessungen von 49 Schwangeren verwendet. Diese wurden in sechs verschiedenen fetalen Gefäßen (Aorta ascendens (AAO); Aorta descendens (DAO); V. cava superior (SVC); Ductus arteriosus botalli (DA); V. umbilicalis (UV); Truncus Pulmonalis (MPA)) angefertigt. Die Phasenkontrast-Bilder wurden in den von Janz et al [31] vorgeschlagenen Schichtpositionen aufgenommen.

Im Rahmen des Selektionsprozesses wurde in erster Linie aus den zur Verfügung stehenden Wiederholungen, die benötigt wurden, um ein Gefäß suffizient darzustellen, die Übereinstimmung der Auswahl einer Aufnahme aus den gewonnen Datensätzen für Messungen in einem Gefäß zwischen zwei unabhängigen Untersuchern beurteilt. Zudem wurde abschließend die Nutzbarkeit anhand von Kriterien wie des richtigen Anschnitts des Gefäßes, dem Vorhandensein von Aliasing oder Einfaltungen und der allgemeinen Qualität der Aufnahme im Hinblick auf das zu messende Gefäß beurteilt. Ergänzend wurden bei zehn zufällig ausgewählten Scans die Interobserver-Variabilität zwischen drei Untersucher*innen berechnet und die Intraobserver-Variabilität eines Untersuchers bestimmt. Zu diesem Zweck wurde zuvor ein einheitliches Protokoll zur Datenauswertung definiert.

3.2.5 Definition der fetalen Bewegung

3.2.5.1 Übersicht

Zur Definition typischer fetaler Bewegung wurden aus der Literatur bereits vorhandene Daten herangezogen. Fetale Bewegung wurde über ihre Geschwindigkeit, ihren Versatz und ihre Auftretenshäufigkeit (Frequenz) definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Parameter zur Definition fetaler Bewegung. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

<i>Parameter</i>	<i>Wert</i>
<i>Geschwindigkeit</i>	0,25 cm/s – 2 cm/s [27]
<i>Versatz</i>	2,8 mm – 15,5 mm [45]
<i>Frequenz</i>	Weniger als 9 mal pro 60 Sekunden [46]

3.2.5.2 Häufigkeit fetaler Bewegung während eines MRT-Scans

Bei einer Frequenz von $< 9/\text{min}$ wurden eine einzelne Phasenkontrast-Aufnahme in drei gleichlange Zeitperioden geteilt und die Bewegung für die Dauer eines vollständigen Untersuchungsdrittels durchgeführt. Aufgrund der Eigenschaften einer Kartesischen Aufnahme entsprechen das erste und das letzte Drittel der Aufnahme den äußeren Anteilen des k-Raums und das mittlere Drittel den zentralen Anteilen [44].

3.2.5.3 Skalierung der Bewegungsgeschwindigkeit

Die Bewegungsgeschwindigkeit musste in Abhängigkeit der Herzfrequenz des Erwachsenen skaliert werden, sodass der Versatz pro RR-Intervall dem eines fetalen Scans entspricht. Dieser Zusammenhang kann durch die folgende Formel beschrieben werden [44]:

$$\frac{110/\text{min}}{\text{Herzfrequenz des adulten Scans}} = \frac{\text{Bewegungsgeschwindigkeit in fetalen Scans}}{\text{Bewegungsgeschwindigkeit in adulten Scans}}$$

Hierbei wurde ein RR-Intervall von 545ms als Referenzwert genutzt, entsprechend einer Herzfrequenz von 110/min. Diese Herzfrequenz wird in den fetalen Scans als niedrigste Herzfrequenz eines Fetus angenommen und somit als virtuelle Herzfrequenz während der Flussmessungen im Fetus genutzt, um ein Oversampling der Daten zu gewährleisten [44].

Mittels des Simulators unter 3.2.6.2 wurde anhand dieser Berechnung fetale Bewegung mit den Geschwindigkeiten von 0.25cm/s und 0.5cm/s simuliert. Obwohl der simulierte Versatz stets derselbe war, wurde unter Beachtung individueller Anatomie und Herzfrequenz der Proband*innen retrospektiv eine korrigierte Geschwindigkeit errechnet, welche fetalen Werten in den prädefinierten Bereichen entspricht [44].

3.2.6 Simulation der fetalen Bewegung

Die Geschwindigkeit sowie das Ausmaß der Bewegung wurden mithilfe eines eigens konstruierten „Motion Device“ (NHS-Workshop, St Thomas‘ Hospital, King’s College London, nach gemeinsamen Entwürfen mit Alexander Schulz) simuliert.

3.2.6.1 Erster Entwurf des „Motion Device“

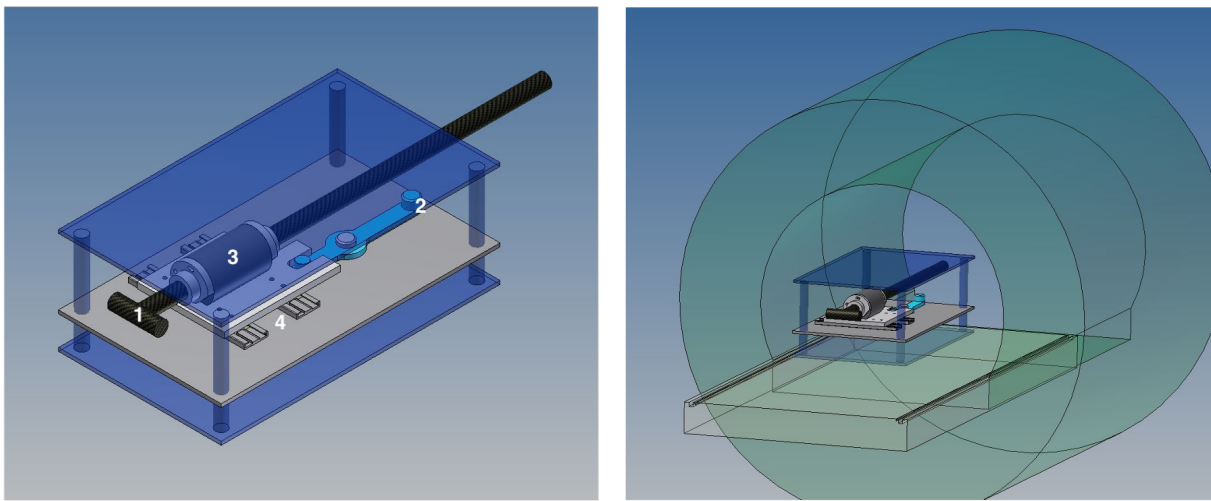


Abbildung 5a (links) und 5b (rechts): Konstruktion des Motion Device V1. Abbildung 5a: Detaillierte Übersicht der Hauptkomponenten des Motion Device: Der Proband umfasst in Bauchlage den Handgriff (1) welcher mittels eines Hebels (2) von links nach rechts entlang vorgefertigter Schienen (4) bewegt werden kann. Das Ausmaß der transversalen Bewegung kann durch integrierte, verstellbare Stopper in den Schienen kontrolliert werden. Durch eine Trommel (3) ist zusätzlich eine Rotationsbewegung des Armes möglich. Auch hier ist durch integrierte, verstellbare Stopper in der Trommel das Ausmaß der Rotation individuell einstellbar. Abbildung 5b: Platzierung des Motion Device im MRT-Scanner. Die Deckplatte (dunkelblau) stabilisiert die anteriore Körperspule und simuliert die Bauchdecke der schwangeren Frau, während sie gleichzeitig dafür sorgt, dass die anteriore Spule stationär verbleibt, während unter ihr die Bewegung durchgeführt wird (4). Eigene Darstellung: Alexander Schulz

Da die Studie an einem in-vivo Modell stattfinden sollte, wurden initiale Versuche an der A. brachialis der freiwilligen Probanden durchgeführt. Die Bewegung mittels des konzipierten Motion Device V1 (Abb. 5) erlaubt sowohl transversale Bewegungen als auch eine Rotation des entsprechenden Gefäßes.

Bereits in ersten Machbarkeitsstudien zeigte sich eine starke spontane Variabilität des Blutflusses in der A. brachialis, die allerdings auch in anderen Veröffentlichungen bei Untersuchungen peripherer Gefäße in ähnlichem Ausmaß beschrieben wird [47].

Zudem erzeugte die Positionierung in Bauchlage mit überstrecktem Arm im Schultergelenk ein starkes Unbehagen der Proband*innen und induzierte durch den zusätzlichen Stress im Arm eine nicht kalkulierbare Variabilität in den Blutflüssen.

3.2.6.2 Optimierung des „Motion-Devices“

Für eine alternative in-vivo Modellierung wurden deshalb die A. carotis sowie die V. jugularis interna herangezogen, die bereits in Publikationen zur Validierung des MOG genutzt wurden. Die A. carotis wurde in diesen Experimenten gewählt, da aufgrund ihrer zerebralen Versorgungsaufgabe nur eine geringe Variabilität des Blutflusses zu erwarten ist. Zudem ist ihr Durchmesser äquivalent zu dem einer fetalen Aorta [40].

Das Grundkonzept der ersten Version des Motion Device wurde angepasst, um mit minimalem physikalischen Stress planare fetale Bewegung zu simulieren. (Abb. 6)

Die Mechanik des Simulators wurde vor Beginn der Messungen validiert, indem 10 mm große Bewegungen innerhalb von 60 Sekunden mit einer konstanten Bewegung durchgeführt wurden. Hierbei wurden die einzelnen Verschiebungen in 10 Wiederholungen gezählt und ihre Variabilität kalkuliert [44].

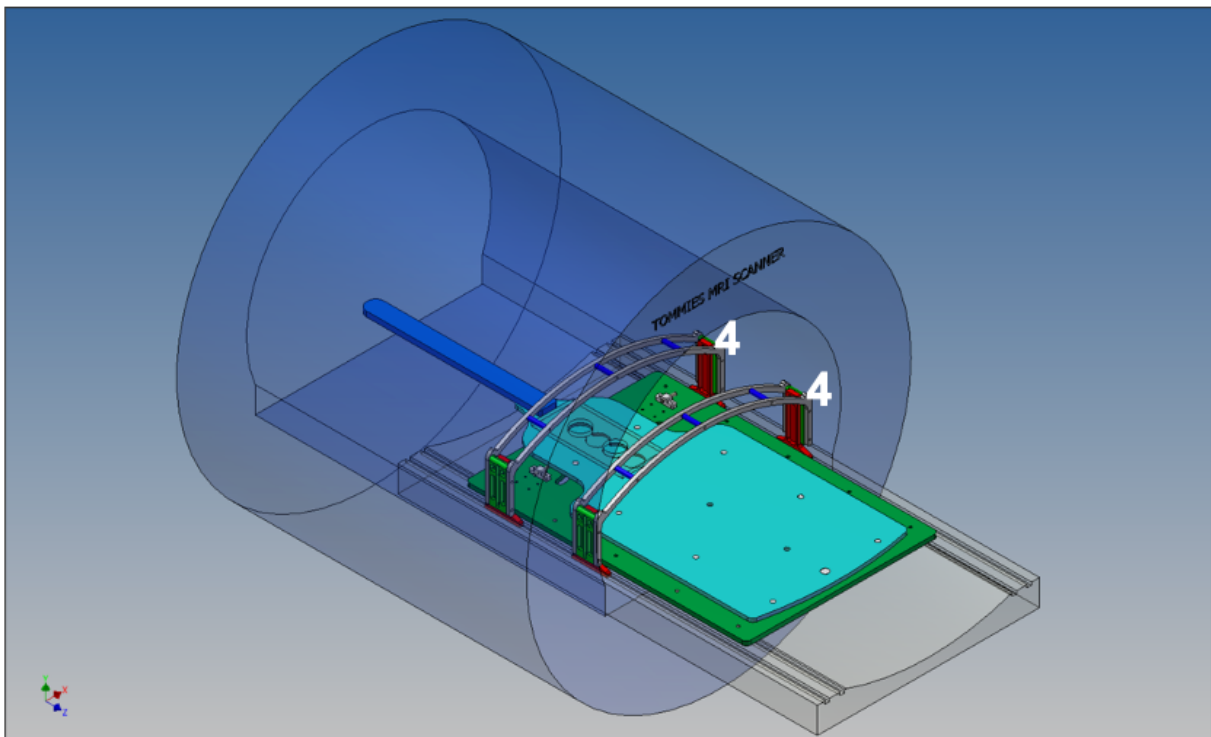
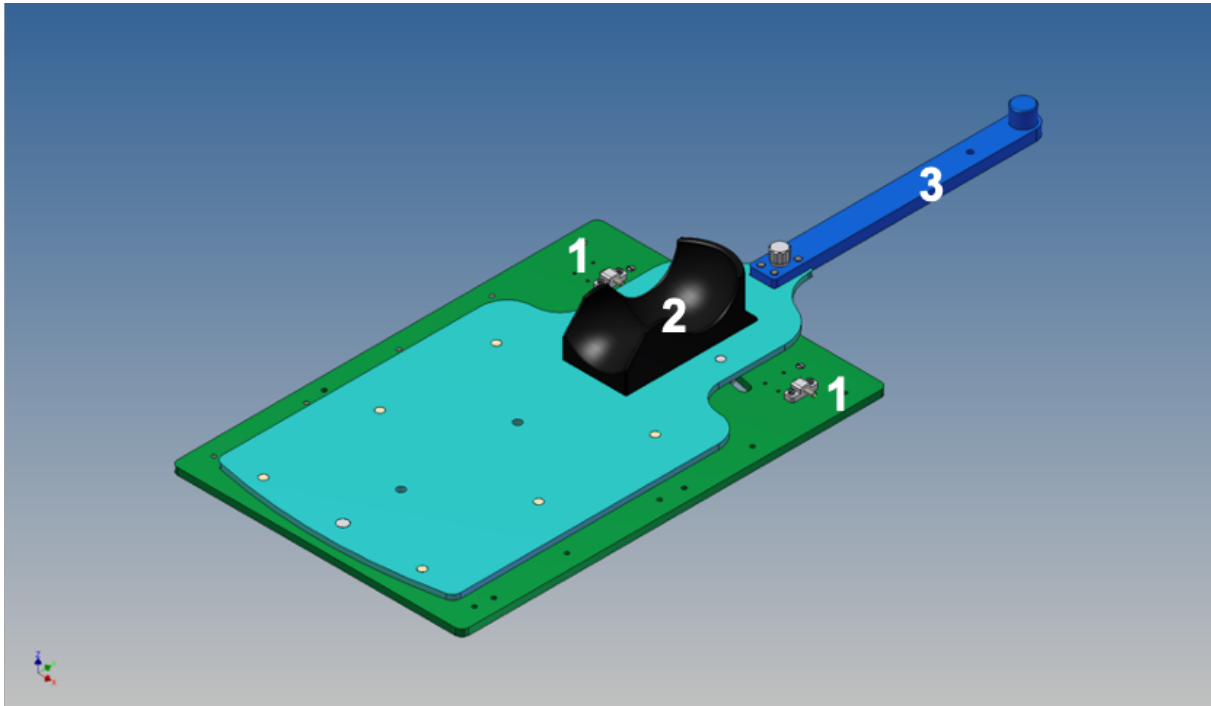


Abbildung 6: 6a (oben) und 6b (unten): Konstruktion des Motion Device V2. Abbildung 6a: Detaillierte Übersicht der Hauptkomponenten des Motion Device: Die obere Platte (hellblau) ist mobil und bewegt den Probanden, welcher auf der Platte positioniert ist. Die untere Platte (grün) ist auf dem Scannertisch befestigt. Verstellbare Schrauben limitieren die transversale Bewegung der oberen Platte (1). Die Kopfstütze immobilisiert den Halsbereich des Probanden (2). Mittels eines Griffs kann die obere Platte bewegt werden (3) während sie auf Schienen geführt wird. Eine zentrale Schraube verbindet die obere mit der unteren Platte und bildet das Zentrum der Rotation. Abbildung 6b: Platzierung des Motion Device im MRT-Scanner. Brücken stabilisieren die anteriore Körperspule und simulieren die Bauchdecke der Schwangeren, während sie gleichzeitig dafür sorgen, dass die anteriore Spule stationär verbleibt, während sich der*die Proband*in darunter bewegt (4). (aus Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

3.2.7 Durchführung der Messungen

3.2.7.1 Schichtpositionierung

In Abbildung 7 ist die Positionierung der Messschicht exemplarisch dargestellt. Hierbei wurde eine Schicht genommen, in der sowohl die A. carotis, als auch die V. jugularis angeschnitten werden konnten, an einer Positionierung unterhalb der Aufteilung der A. carotis communis in A. carotis interna und externa [44].

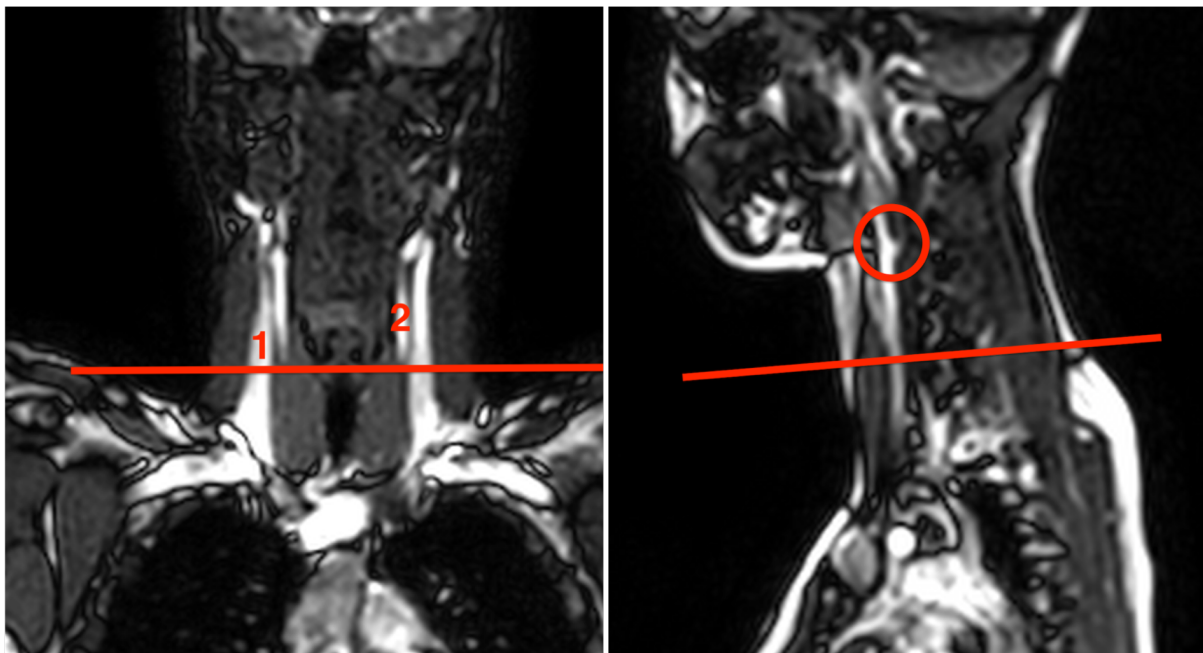


Abbildung 7: Planung der Schichtpositionierung zur Darstellung der A. carotis und der V. jugularis in frontaler (links) und sagittaler (rechts) Projektion. Die gewählte Schicht des Phasenkontrast-Bildes ist mittels der roten Linie dargestellt. Die (1) markiert die V. jugularis, die (2) die A. carotis. Die Aufzweigung der A. carotis communis in A. carotis interna und externa ist durch den roten Kreis in der sagittalen Projektion dargestellt. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

3.2.7.2 Scanprotokoll

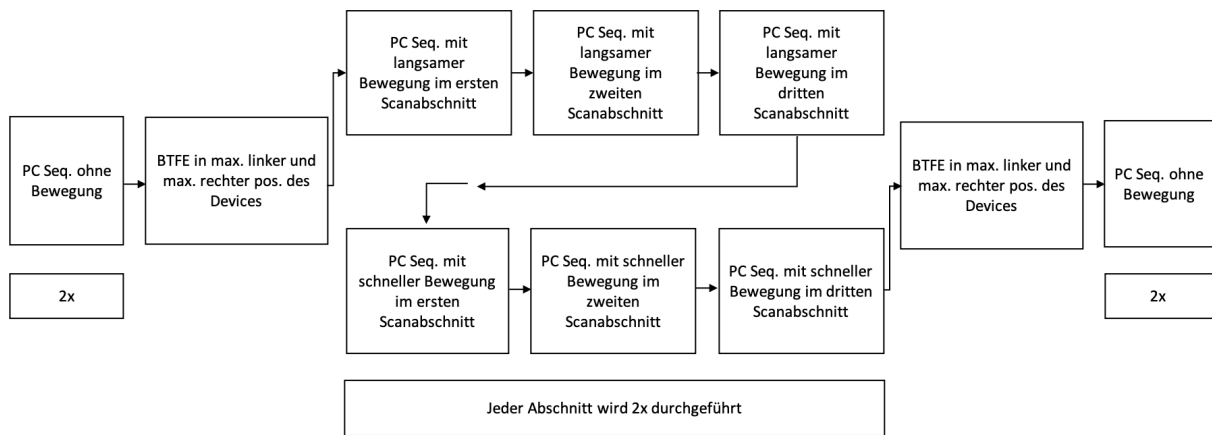


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Scan-Protokolls erwachsener Proband*innen. PC – Phase Contrast; Seq. – Sequenz; BTFE – „Balanced turbo field echo“; pos. – Position. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

Zur Validierung der Flussmessungen wurde ein Scanprotokoll (siehe Abb. 8) definiert. Die Messungen ohne Einfluss von Bewegung am Beginn und Ende des Protokolls dienen als Baseline- und Kontrollmessung.

Aufnahmen zu jedem Zeitpunkt und unter dem Einfluss von Bewegung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, sowie zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Scans wurden jeweils doppelt durchgeführt, um die Wiederholbarkeit der Ergebnisse zu prüfen [44].

Um die tatsächliche Strecke auf Höhe der Schnittebene zu messen, wurden einzelne BTFE Messungen in der am weitesten linken, sowie rechten Position des Motion Device aufgenommen. Anschließend wurde der echte Versatz ausgemessen als Differenz des Abstands vom Rand des Field-of-Views (FOV) und dem Rand des Gefäßes in beiden gewonnenen Bildern. Diese Messung wurde am Ende des Protokolls wiederholt, um einen möglichen nicht einkalkulierten Versatz durch die Proband*innen zu erfassen [44].

Ergänzend wurden für die Messungen bei 5 der 10 Proband*innen die Interobserver-Variabilität bestimmt [44].

3.2.8 Objektivierung und Quantifizierung der Bewegungsartefakte in den erhobenen Bilddaten

Um das Ausmaß der simulierten Bewegung in der eigentlichen Aufnahme objektivieren zu können, wurde ein Scoring System etabliert, das Bewegungsartefakte von 0 (keine Artefakte) bis 2 (stark verzerrtes Bild) klassifiziert. Details über Bewertungskriterien sind in Tabelle 2 dargestellt. Beispiele mit Erklärung der jeweiligen Bewertung sind in Abb. 9 dargestellt.

Tabelle 2: Bewertungskriterien zur Objektivierung fetaler Bewegung mittels eines Bewertungssystems (modifiziert nach Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Score	Bedeutung	Kriterien
0	Keine sichtbare Bewegung	Keine Bewegungsartefakte, klare und gut kontrastierte Gefäßwände
1	Minimale Bewegung, wahrscheinlich korrekte Messwerte	Bewegungsartefakte, klare Gefäßwände/ leicht verwaschene Gefäßwände, jedoch gut abgrenzbar
2	Deutliche Bewegung, unwahrscheinlich korrekte Messwerte	Bewegungsartefakte, Gefäßwände stark verwaschen, schlecht/nicht abgrenzbar

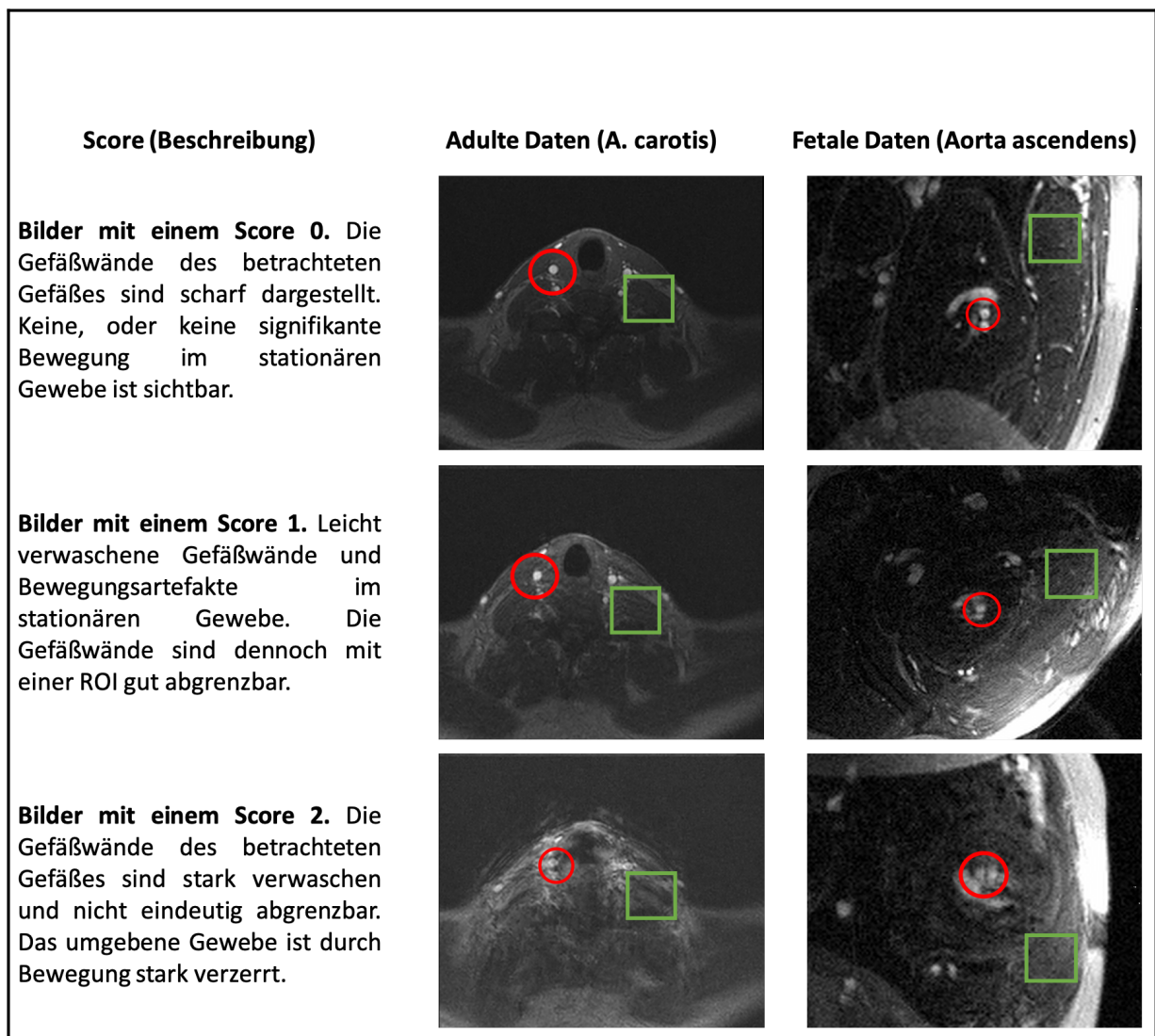


Abbildung 9: Beispiele zur Bewertung der ungegateden Rohbilddaten mit Erklärung der jeweiligen Bewertungsgrundlage zur Vergabe der Scores. Dargestellt sind Beispiele aus Aufnahmen der A. carotis der erwachsenen Proband*innen, sowie Aufnahme der Aorta ascendens im Feten. (modifiziert nach Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Zur Bewertung wurden jeweils ungegatede und nicht prozessierte Bilddaten herangezogen, um die Bewegungsartefakte zu quantifizieren.

Nach Abschluss der Quantifizierung der Bewegungsartefakte aller vorhanden Bilder wurde die Übereinstimmung des Scores mit dem in Wirklichkeit simulierten Bewegungsausmaß verglichen. Ergänzend wurde der prozentuale Unterschied aller Flussmessung zu ihrem Referenzstandard, der Baseline-Aufnahme der Proband*innen, in Relation zu den vergebenen Scores gesetzt [44].

3.2.9 Anwendung auf fetale Daten

Um die Anwendbarkeit des Scoringsystems auf fetale Bilddaten zu prüfen, wurden Phasenkontrast-Bilder sechs verschiedener fetaler Gefäße (AAO; DAO; SVC; DA; UV; MPA) von zehn zufällig ausgewählten Schwangeren aus der ursprünglich rekrutierten Kohorte zur Bestimmung der Inter- und Intraobserver-Variabilität verwendet.

Hierbei dienten die Aufnahme der AAO, DA, MPA und DAO als Äquivalenz eines pulsatilen, arteriellen Gefäßes und Aufnahme der UV und SVC als Äquivalent eines venösen Gefäßes [44].

Da in den fetalen Phasenkontrast-Aufnahmen unbekannt ist, wieviel Bewegung dem Bild in Wirklichkeit zugrunde liegt, wurde die Interobserver-Variabilität als Surrogatparameter für durch Bewegung verursachte Messungenauigkeiten verwendet.

Somit wurde die Interobserver-Variabilität von zwei Untersuchern für alle Flussmessungen kalkuliert und anschließend in Beziehung zu dem jeweilig vergebenen Score gesetzt. Dieser Vergleich wurde sowohl mit den Daten der Erwachsenen als auch mit den Daten der Feten durchgeführt. Als Messgröße wurde ein signifikanter Unterschied der Interobserver-Variabilität von Messungen in Bildern mit unterschiedlichen Bewertungen betrachtet. Zudem wurde untersucht, ob sich in den Daten der erwachsenen Proband*innen ähnliche Tendenzen abzeichnen wie in den fetalen Daten [44].

3.2.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Kalkulationen wurden in SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) sowie in GraphPad Prism

(Version 9.0.0. for Mac, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com) durchgeführt.

Mittels eines Shapiro-Wilk-Test wurde auf Normalverteilung geprüft.

Der Einfluss von Bewegung auf die Messgenauigkeit ist dargestellt als relative Differenz in % zwischen der Aufnahme unter Bewegungseinfluss und ihres jeweiligen Referenzscans ohne Bewegung. Auf signifikante Unterschiede wurde mittels eines ANOVA Tests mit Dunett's multiple comparison getestet. Differenzen zwischen einzelnen Wiederholungen einer Aufnahme wurden mittels eines gepaarten t-tests auf Signifikanz überprüft.

Die Interobserver-Variabilität wurde durch die ICC, sowie durch einen Blant-Altman-Plot dargestellt. Der Coefficient of Variation (CoV) wurde berechnet aus der Standardabweichung geteilt durch das Mittel der Differenzen, angegeben in Prozent [44].

4 Ergebnisse

4.1 Publikation 1 zur anatomischen Bildgebung: „Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study“

Es konnten insgesamt 101 Patientinnen für eine MRT Untersuchung eingeschlossen werden, davon verblieben nach Ausschluss noch 85 Patientinnen. Hierbei erfüllten drei Patientinnen die Ausschlusskriterien, vier Patientinnen hatten eine Frühgeburt, bevor der MRT-Scan stattfand und zwei hatten einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch. Zwei weitere Patientinnen wurden zum Zeitpunkt des Scans stationär behandelt und fünf Patientinnen erschienen nicht zum Termin [16].

4.1.1 Quantitative Messungen

Bezogen auf die absoluten Messungen der Größe verschiedener Strukturen zeigten Messungen im Ultraschall nur eine moderate Übereinstimmung mit Messungen aus der MRT (ICC 0,78) Hierbei zeigten MRT-Messungen im Schnitt einen kleinen, jedoch signifikanten Bias von 0,33mm (95% Confidence Interval (CI): -0,46mm - -0,20mm; $p < 0,0001$) kleineren Messwerten [16] (s. Abb. 10).

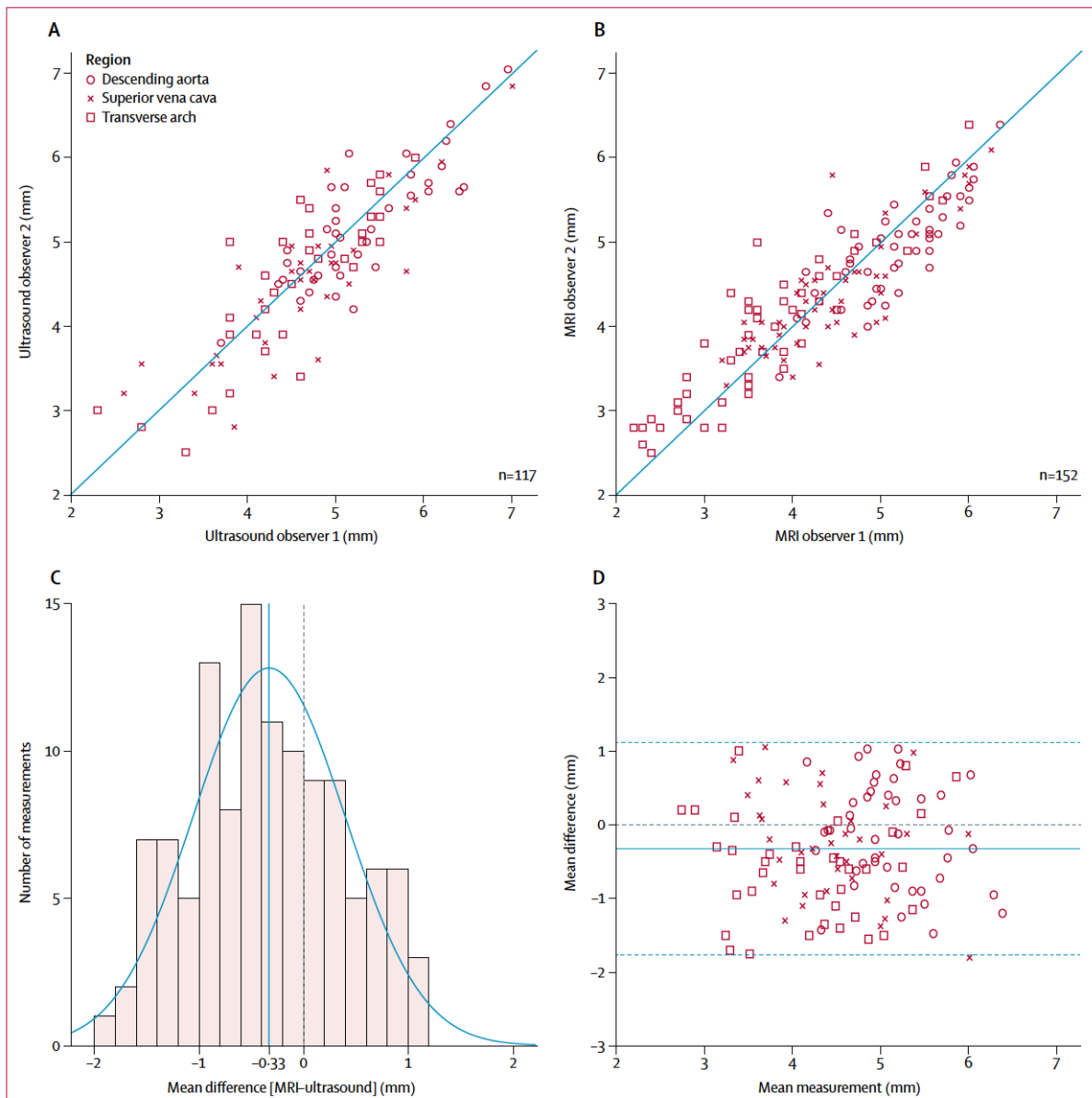


Abbildung 10: Vergleich der Messungen unterschiedlicher anatomischer Strukturen durch zwei unabhängige Untersucher für fetale Echokardiographie (A) und MRT (B): Die blaue Linie zeichnet die Punkte der Übereinstimmung ab in A und B. Die Verteilung der Messunterschiede ist in Abbildung C dargestellt mit dem zugehörigen Bland-Altman Plot in Abbildung D. Aus Lloyd et al., *The Lancet* 2019[16] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

4.1.2 Qualitative Messungen

Im Rahmen des Vergleiches von 2D versus 3D MR-Daten konnten die zu identifizierenden anatomischen Strukturen zu 53% in den 2D Datensätzen und zu 97% in den 3D Datensätze identifiziert werden. Die identifizierten Strukturen wurden in 90% mit einem höheren Score in den 3D Datensätzen beurteilt und in 10% mit demselben Score wie die 2D Daten. Kein einziges Mal erhielt eine 2D Struktur einen höheren Score als eine 3D Struktur. Die durchschnittlichen Scores waren 3,8 für die 3D Datensätze und 2,4 für die 2D Datensätze [16]. Details sind in Abb. 11 dargestellt.

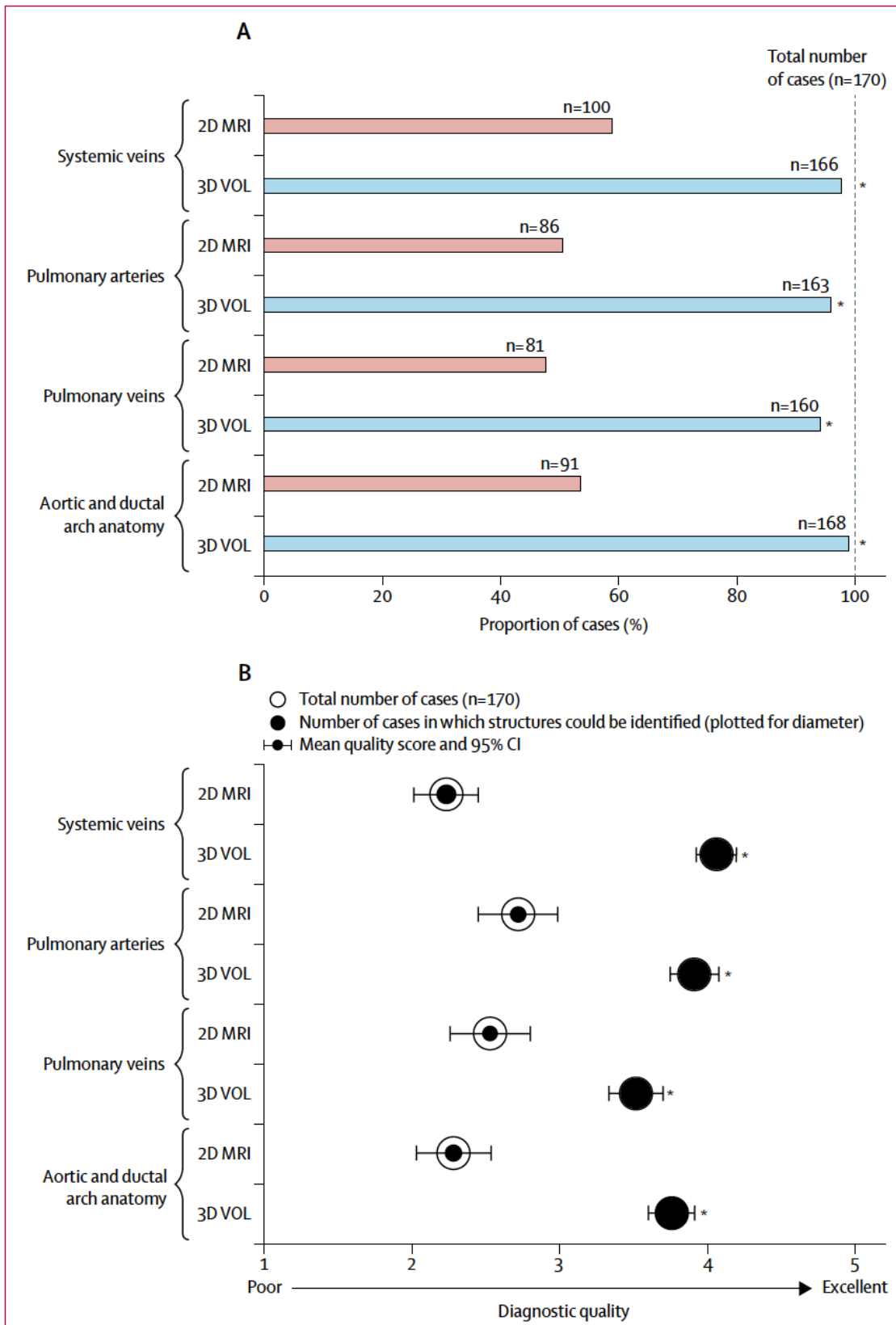


Abbildung 11: Ergebnisse einer Qualitätsbeurteilung verschiedener anatomischer Strukturen durch zwei unabhängige Untersucher. A stellt den relativen Anteil der Scans dar, in denen die gesuchte anatomische Struktur dargestellt werden konnte. In B ist die diagnostische Qualität der gewonnenen Bilder abgebildet. 2DMRI=zwei-dimensionale MRT-Daten. 3DVOL=drei-dimensionales bewegungskorrigiertes MRT-Volumen. * $p < 0,0001$. Aus Lloyd et al., *The Lancet* 2019[16] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

4.1.3 Klinische Verwendung – Vergleich mit postnatalen Erkenntnissen

In 83 Fällen (98%) konnten definitive postnatale Diagnosen gestellt werden.

Hierbei ermöglichte die fetale Kardio MRT in 10 Fällen einen zusätzlichen Informationsgewinn (12%) gegenüber der fetalen Echokardiographie. In Abb. 12 (Aus Lloyd et al [16] open access publication) ist beispielhaft ein pränatales 3D-MRT Volumen eines fetalen Herzens dargestellt und im Vergleich dazu die postnatale Bildgebung sowie intraoperative Bilder.

In einem Fall mit V.a. eine Aortenisthmusstenose zeigte sich postnatal, dass die linke obere Pulmonalvene aberrant in die V. anonyma drainierte. Hier konnten weder die MRT noch die Echokardiographie die postnatale Diagnose erfassen [16].

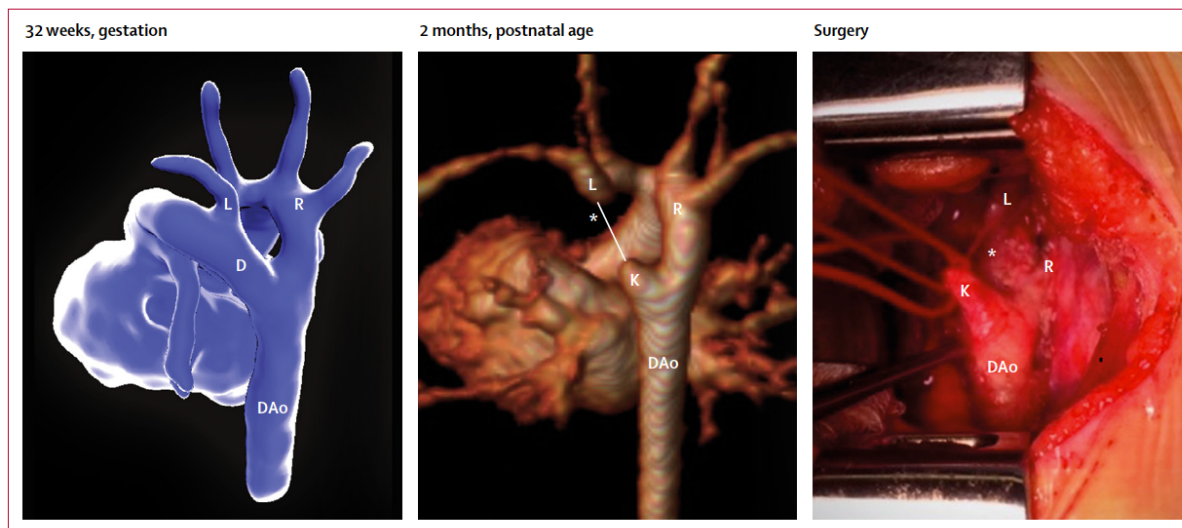


Abbildung 12: Bewegungskorrigiertes 3D MRT Volumen eines Fetus mit doppeltem Aortenbogen im Alter von 32 Wochen. Dargestellt sind die Aorta descendens (DAo), Ductus arteriosus (D) und der linke (L) und rechte (R) Aortenbogen. Eine kontrastmittelverstärkte MRT des später 2 Wochen alten Neonaten zeigte einen rechtsseitigen Aortenbogen (mittleres Bild), jedoch konnte das ligamentöse Überbleibsel des linken Aortenbogens auf Basis des fetalen MRTs nur erdacht werden (*). Diese Ergebnisse wurden in einer späteren Operation (rechtes Bild) bestätigt werden. Das distale Überbleibsel des Ductus arteriosus ist ebenfalls sichtbar (K). Lloyd et al., The Lancet 2019[16] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

4.2 Publikation 2 zur funktionellen Bildgebung des fetalen Herzkreislaufsystems: „Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating“

4.2.1 Analyse des Messprotokolls und der Inter- und Intraobserver-Variabilität

Im Rahmen der Basisvalidierung wurde die Verwendbarkeit der fetalen Flussmessungen in Scans von insgesamt 49 Schwangeren, die sich im Mittel in der 32. SSW (28. – 36. Woche)

befunden haben, untersucht. Die Auflistung der Verdachtsdiagnosen vor MRT-Scan finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Überblick über die Diagnosen der Feten in der Studienkohorte. Eigen Darstellung: Alexander Schulz

Verdachtsdiagnose	Anzahl der Föten
Aortenisthmusstenose	27
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	8
Rechter Doppelausstromventrikel	3
Gesunde Probandinnen	11
Gesamt	49

4 Patientinnen mussten vor den Messungen ausgeschlossen werden, da technische Fehler in den Rohdaten bestanden, die eine weitere valide Auswertung verhindert haben. Für jeden Bilddatensatz benötigte es mehrere Repositionierungen des Messvolumens während der Untersuchung, um die richtige Bildebene zu akquirieren und gleichzeitig Bewegungsartefakte zu vermeiden. Die durchschnittliche Anzahl der Versuche ist in Tabelle 4 dargestellt. Es konnten nicht alle Gefäße erfolgreich dargestellt werden. Dies wurde vornehmlich durch eine höhergradige fetale Bewegung verursacht. Die Anzahl der Repositionierungen war durch eine limitierte Scan-Zeit begrenzt, da eine Obergrenze bei Schwangeren bereits im Ethikantrag vorgegeben war. Das anschließende Gating war in 94,3% der Fälle erfolgreich.

Insgesamt war die Übereinstimmung des zur Messung ausgewählten Versuches aus den verfügbaren Datensätzen durch beide Untersucher sehr gut, im Schnitt 93,2% (84% - 100%). Die abschließende Nutzbarkeit des gewählten Datensatzes betrug im Schnitt 83,2% (56% - 100%). Ein detaillierter Überblick ist in Tabelle 4 zu finden.

Die Messung der Interobserver-Variabilität konnte erfolgreich in Flussmessungen aller 10 Proband*innen durch alle drei Untersucher*innen durchgeführt werden. In einem der ausgewählten Fälle war keine Aufnahme der AAO vorhanden. Bei einem*r anderen Proband*in gab es keine nutzbare Aufnahme des DA aufgrund von starken Bewegungsartefakten. Die Inter- und Intraobserver-Variabilität war gering bei exzellentem ICC in allen Gefäßen. Ein Überblick bietet Tabelle 5 sowie die Bland-Altman Plots in Abb. 13.

Der durchschnittliche Bias der Messungen zwischen den Untersucher*innen war bis auf Messungen im DA zwischen Untersucher*in 1 und 3 kleiner als 10%.

Tabelle 4: Überblick über die Nutzbarkeit von Aufnahmen der einzelnen fetalen Gefäße. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

	MPA	DAO	AAO	UV	SVC	DA
Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen	45	45	45	45	45	45
Anzahl der Patientinnen mit Flussmessungen	45	44	40	33	45	32
Durchschnittliche Aufnahmen (Versuche) pro Gefäß	2,71	1,32	2,08	1,52	1,78	1,7
Nutzbare Aufnahmen nach Gating mittels MOG	95%	100%	95%	94%	90%	92%
Auswahl derselben Aufnahme für Messungen durch beide Untersucher (N/%)	38/84	40/91	38/95	33/100	40/89	32/100
Anzahl der ausgewählten Messungen, mit erwartet verlässlichen Messungen (N/%)	38/100	40/100	31/82	20/61	40/100	18/56

MOG = Metric optimized gating

Tabelle 5: Überblick über Inter- und Intraobserver-Variabilität der Flussmessungen in verschiedenen fetalen Gefäßen. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

	MPA	DAO	AAO	UV	SVC	DA
Gesamtzahl der vorhandenen Aufnahmen zur Messung	10	10	9	10	10	9
ICC der wiederholten Messung durch OB 2	0,998**	0,996**	0,998**	0,998**	0,998**	0,991*
Intraobserver Bias \pm SD von OB2 in ml/min	0,34 \pm 20,64 (0% \pm 4%)	0,13 \pm 9,09 (0% \pm 2%)	0,33 \pm 7,88 (0% \pm 3%)	2,41 \pm 6,01 (1% \pm 3%)	0,6 \pm 4,8 (0% \pm 3%)	4,93 \pm 15,93 (1% \pm 5%)
ICC für Messungen von OB1, OB2 und OB3	0,988**	0,963**	0,979**	0,963**	0,865**	0,902**
Interobserver Bias \pm SD von OB1 vs. OB2 in ml/min	2,84 \pm 9,21 (1% \pm 2%)	0,88 \pm 7,7 (0% \pm 2%)	-12,7 \pm 5,96 (-6% \pm 3%)	-18,9 \pm 6,8 (-10% \pm 4%)	-9,21 \pm 5,00 (-5% \pm 3%)	-8,43 \pm 6,15 (-3% \pm 2%)
Interobserver Bias \pm SD von OB1 vs. OB3 in ml/min	8,18 \pm 12,58 (2% \pm 3%)	19,53 \pm 10,21 (6% \pm 3%)	-6,0 \pm 11,23 (-3% \pm 6%)	-17,05 \pm 12,92 (-9% \pm 7%)	7,18 \pm 14,83 (4% \pm 8%)	31,63 \pm 25,86 (12% \pm 9%)

OB = Observer (Untersucher), SD = Standard deviation (Standardabweichung), ICC = Intra-Class-Correlation

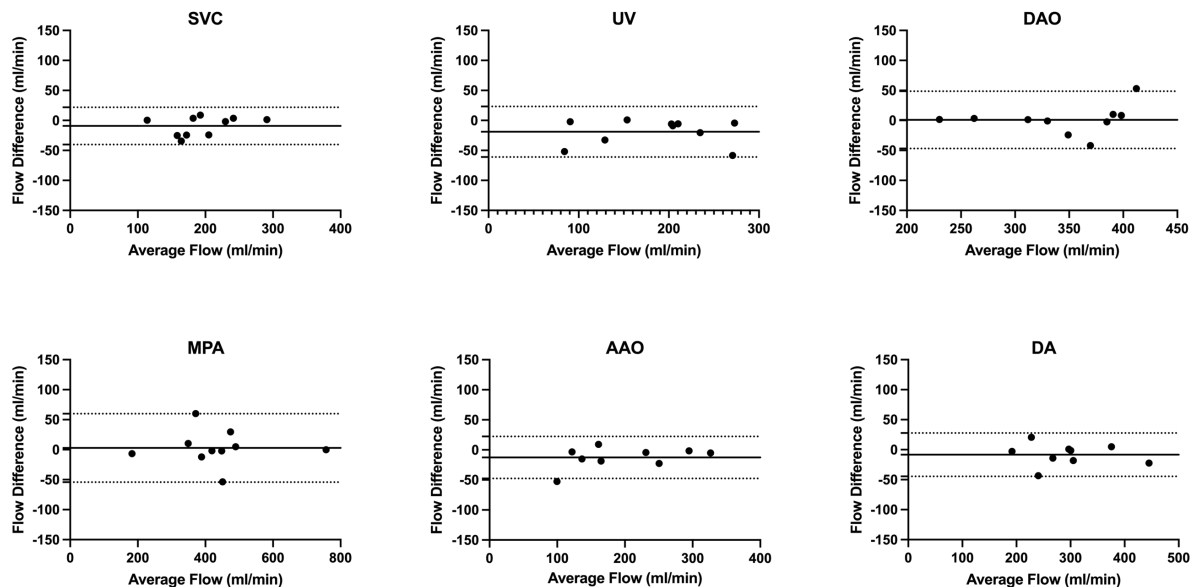


Abbildung 13: Bland-Altman-Plots der Messungen von Observer 1 und Observer 2. Die durchgezogene Linie zeigt den mittleren Bias, während die gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall markieren. Eigene Darstellung: Alexander Schulz

4.2.2 Validierung der Bewegungssimulation

Die Genauigkeit der simulierten Bewegungsgeschwindigkeit des Motion Devices innerhalb von zehn Versuchen betrug für die langsame Geschwindigkeit 0,251cm/s ($\pm 0,01$ cm/s) und für die schnelle Geschwindigkeit 0,501cm/s ($\pm 0,01$ cm/s) [44].

Die korrigierte Bewegungsgeschwindigkeit betrug 0,57cm/s ($\pm 0,13$ cm/s) und 1,15cm/s ($\pm 0,27$ cm/s). Die gemessene Bewegungsamplitude in den Bilddaten war 11,2mm (9,4mm-13,8mm) je nach Anatomie der Proband*innen und die Abweichung der Bewegungsamplitude nach erneuter Messung am Ende des Protokolls war 0,04mm ($\pm 0,39$ mm) [44]. Der CoV der beiden Messwiederholungen der Flussmessung war für alle simulierten Bewegungsformen kleiner als 10%, außer für Messungen unter simulierter Bewegung im mittleren Drittel der Aufnahme (32,5% \pm 35,5% bei langsamer Bewegung, 25% \pm 31% bei schneller Bewegung) [44].

4.2.3 Flussmessungen in den erwachsenen Proband*innen als Referenzstandard

Von 160 Flussaufnahmen in den 10 Proband*innen konnten insgesamt 155 für weitere Analysen verwendet werden.

Im Rahmen der Untersuchung des Einflusses fetaler Bewegung auf Phasenkontrast-Flussmessungen in fetalen Gefäßen zeigte sich insbesondere, dass im in-vivo Modell Messungen unter simulierter Bewegung im mittleren Drittel des Scans die größten Abweichungen aufwiesen (A. carotis: -35,6% (95% CI -42,2% – -29,1%; $p < 0,0001$); V. jugularis: -41,6% (95% CI -52,4% – -30,7%; $p < 0,0001$)) [44].

Im Gegensatz dazu zeigte eine Bewegung im ersten und letzten Drittel des Scans keinen signifikanten Einfluss auf die Flussmessungen. Bei Betrachtung der Flusskurven imponierte vor allem eine Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit, jedoch auch insgesamt eine geringere Flussrate über die Zeit [44]. Im Bereich der getesteten Geschwindigkeiten zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen schneller und langsamer Bewegung. Diese Ergebnisse konnten sowohl in venösen Gefäßen als auch in arteriellen Gefäßen reproduziert werden (vergleiche Abb. 14) [44]. Bei Betrachtung der Herzfrequenzregistrierung mittels MOG zeigten sich signifikant geringere Herzfrequenzen in Aufnahmen unter langsamen Bewegungseinfluss im ersten und letzten Drittel des Scans im Vergleich zur Herzfrequenz, welche durch das Oberflächen-EKG aufgezeichnet wurde (mittlere Differenz 1,95/min \pm 2,2/min; $p = 0,02$ im ersten Drittel, und 1,4/min \pm 1,6/min; $p = 0,02$ im letzten Drittel). Im mittleren Drittel des Scans verursachte schnelle Bewegungsverzerrung einen signifikanten Herzfrequenzunterschied von

4,9/min \pm 4,9/min; $p = 0,01$, während langsame Bewegung keinen signifikanten Einfluss hatte (mittlere Differenz 1,6/min \pm 8,8/min; $p = 0,58$).

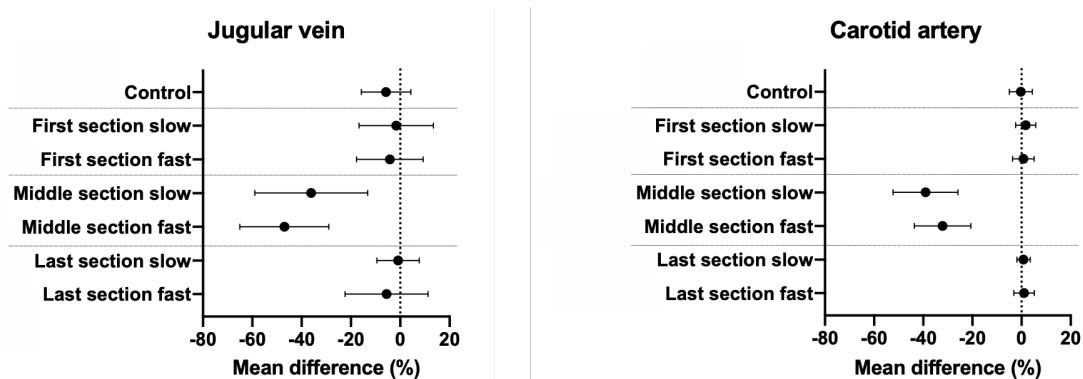


Abbildung 14: Dargestellt ist die absolute Differenz (in %) des gemessenen Blutflusses unter Einfluss von Bewegung zu einem bestimmten Zeitpunkt des Scans verglichen mit dem Referenz-Scan (Baseline). Links sind die Ergebnisse aus der V. jugularis, rechts aus der A. carotis dargestellt. Als Kontrolle wurden die Messwerte des bewegungsfreien Kontroll-Scans am Ende des Protokolls mit dem bewegungsfreien Baseline-Scan am Anfang des Protokolls verglichen (Control). Aus Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

4.2.4 Qualitative Analyse der Bilddaten mittels des Scoring-Systems

Mithilfe des Scoring Systems konnte fetale Bewegung zuverlässig identifiziert werden. Bilder im mittleren Drittel wurden ohne Ausnahme mit einem Score von 2 bewertet, während Bilder ohne Einfluss von Bewegung durchgehend mit einem Score von 0 bewertet wurden. Bilddaten mit simulierten Bewegungsartefakten im ersten oder letzten Drittel hatten überwiegend einen Score von 1, jedoch nie einen Score von 2 (s. Abbildung 15) [44].

Distribution of Image Scores (%)

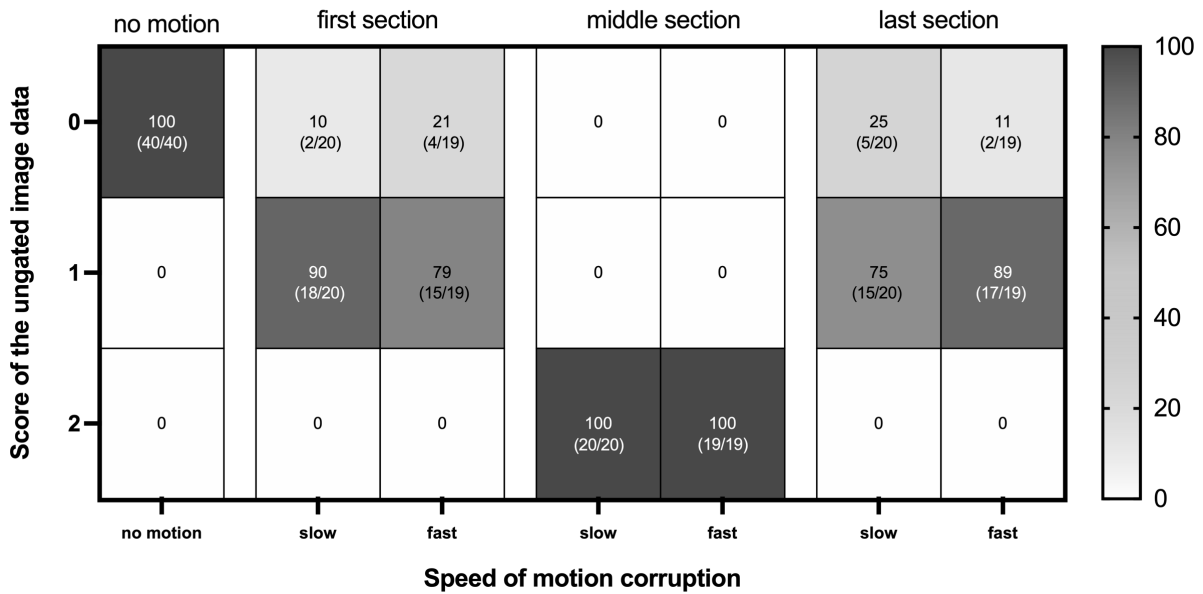


Abbildung 15: Dargestellt ist die absolute und relative Vergabehäufigkeit (in %) eines Scores bezogen auf die unterschiedlichen Formen der produzierten Bewegungsartefakte. Die Skala auf der rechten Seite beschreibt mittels der Grauwerte die Vergabehäufigkeit. Aus Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Wenn man die Scores der einzelnen Bilder in Relation zu der Abweichung des gemessenen Flusses gegenüber dem jeweiligen Referenzscan ohne Bewegungsartefakt setzt, zeigte sich, dass lediglich Bilder mit einem Score von 2 eine signifikante Abweichung des Blutflusses aufweisen ($p < 0,0001$). Flussmessungen in Bildern mit einem Score von 1 waren vergleichbar mit Flussmessungen in Bildern mit einem Score von 0 ($p > 0,16$) [44].

4.2.5 Anwendung auf fetale Daten

Beispiele von Flussbilddaten sowie zugehörige Flusskurven mit entsprechender Anwendung des Scoring Systems sind in Abbildung 16 zu sehen.

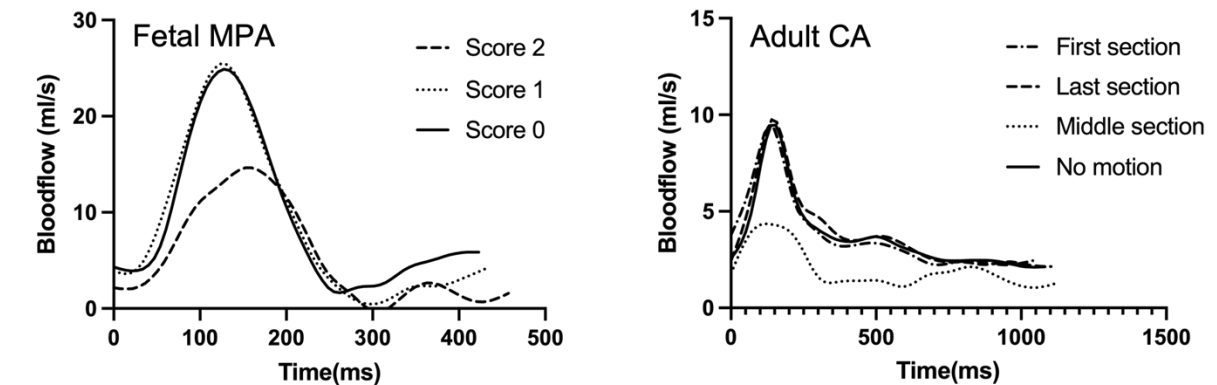
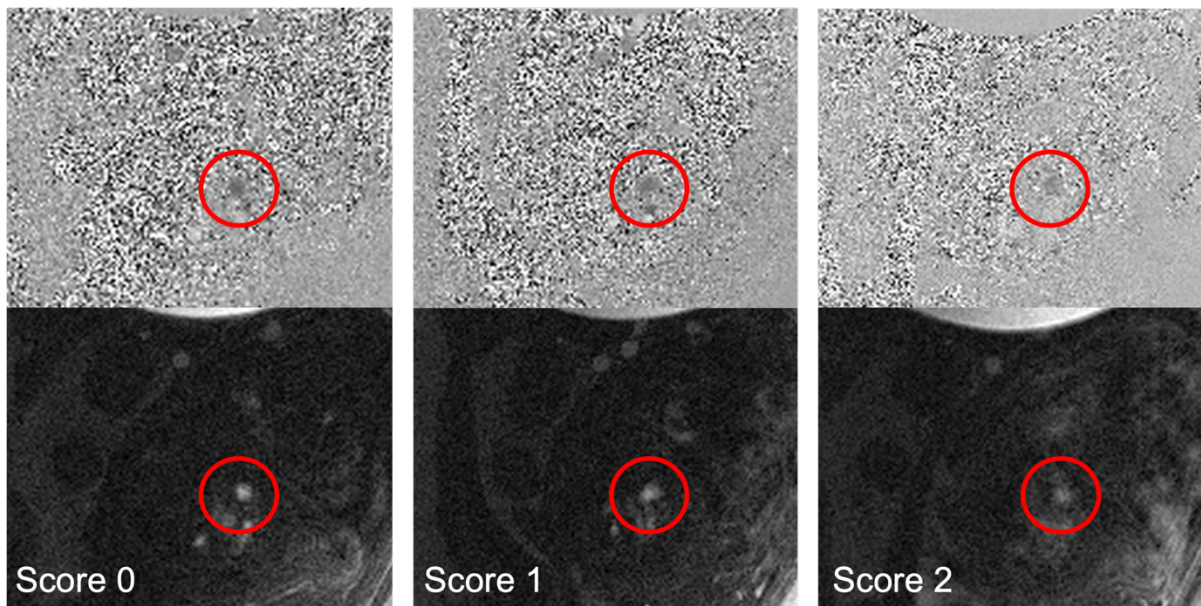


Abbildung 16: Aufnahmen einer fetalen MPA im selben Fetus bewertet mit drei verschiedenen Scores aufgrund eines unterschiedlichen Bewegungsausmaßes. Es sind sowohl Velocity- (obere Reihe) als auch Magnitudenbilder (untere Reihe) abgebildet. Der rote Kreis markiert die MPA. Der untere linke Graph stellt die zugehörigen Flusskurven der fetalen Aufnahmen dar. Zum Vergleich sind Flusskurven aus Messungen in den erwachsenen Proband*innen dargestellt mit Bewegungsverzerrung zu verschiedenen Zeitpunkten des Scans. Aus Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Bezogen auf die Interobserver-Variabilität zeigten Aufnahmen, welche mit einem Score von 2 bewertet wurden, sowohl in adulten Daten als auch in fetalen Daten eine signifikant höhere Interobserver-Variabilität bei deutlich geringerem ICC als Aufnahmen, welche mit 0 oder 1 bewertet wurden [44]. Zwischen Aufnahmen, welche mit einem Score von 0 und 1 bewertet wurden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Interobservervariabilität (vergleiche Tabelle 6) [44].

Tabelle 6: Messunterschiede zweier Untersucher in Abhängigkeit des Bild-Scores bei Messungen in Erwachsenen und Feten. Modifiziert nach Schulz et al., scientific reports, 2022[44] © CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Messungen in Erwachsenen	A. carotis			V. Jugularis		
Bild-Score	0	1	2	0	1	2
Anzahl der Flussmessungen	60	60	36	56	50	33
Durchschnittlicher Messunterschied der Blutflüsse zwischen beiden Untersucher ± SD (%)	7,1 ± 4,2	8,5 ± 5,7	39,7 ± 34,2	3,2 ± 2,6	5,8 ± 6,0	51,6 ± 55,6
ICC (95% CI)	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,81 (0,64-0,90)	0,99 (0,99-1,0)	0,99 (0,99-1,0)	0,90 (0,81-0,95)
Signifikanz der Differenz im Vergleich zu den Scans mit einem Score von 0	-	p = 0,86	p < 0,0001	-	p = 0,81	p < 0,0001
Messungen in Feten	Arteriell Gefäß			Venöses Gefäß		
Bild-Score	0	1	2	0	1	2
Anzahl der Flussmessungen	3	23	12	5	7	8
Durchschnittlicher Messunterschied der Blutflüsse zwischen beiden Untersucher ± SD (%)	4,3 ± 4,8	5,8 ± 5,1	26,0 ± 23,4	4,2 ± 4,4	5,3 ± 3,1	28,5 ± 22,4
ICC (95% CI)	0,99 (0,78-1,0)	0,99 (0,97-0,99)	0,86 (0,51-0,96)	0,96 (0,65-0,99)	0,99 (0,94-0,99)	0,76 (-0,20-0,95)
Signifikanz der Differenz im Vergleich zu den Scans mit einem Score von 0	-	p = 0,96	p = 0,03	-	p = 0,99	p = 0,02

ICC = Intra-Class-Correlation, SD = Standard deviation(Standardabweichung), CI = Confidence interval(Konfidenzintervall)

5 Diskussion

Die gesamte Forschungsarbeit fokussiert sich darauf, die Nutzbarkeit der fetalen Kardio-MRT als ergänzende diagnostische Methode zur fetalen Echokardiographie zu prüfen und potenzielle Fehlerquellen zu minimieren.

Hierbei sollte die fetale MRT keinen Ersatz für die fetale Echokardiographie darstellen, sondern vornehmlich als erweiterte Bildgebung bei unklaren Befunden oder komplexen Fragestellungen dienen.

Mit dem aktuellen Forschungsstand ist es möglich zu zeigen, dass die Methode zur Darstellung von Anatomie und Funktion des fetalen Kardiovaskulären Systems dienlich ist. Es konnte zum einen eine hohe Übereinstimmung der MRT-Rekonstruktionen mit einem neonatalen Vergleichsmodell sowie mit der fetalen Echokardiographie festgestellt werden. Der geringe Bias zugunsten von größeren echokardiographischen Werten bei der Vermessung herznaher Gefäße ist vereinbar durch die Messmethodik: Während in der Echokardiographie die Messung in der kardialen Phase mit der größten Gefäßausdehnung aufgenommen wurden, erzeugt die MRT statische Bild-Mittelwerte des Gefäßes [16].

Im Rahmen dieser ersten großen klinischen Studie konnte insbesondere die Verbesserung der diagnostischen Qualität durch die 3D-MRT im Vergleich zur 2D-MRT herausgearbeitet werden. Dieser Unterschied ist maßgeblich durch die Möglichkeit der Bewegungskorrektur in

der 3D-MRT mitbestimmt. Zwar ist auch eine 3D bzw. 4D-Darstellung mittels der Echokardiographie möglich, jedoch ist diese in der Praxis fehleranfällig und bietet keine Möglichkeit einer isotropen Volumenprojektion [48] [49].

Durch diese 3D-Darstellung ließ sich ein potentieller Zusatznutzen gegenüber der fetalen Echokardiographie, insbesondere bei der Visualisierung extrakardialer Gefäße erkennen [16] [40].

Die Möglichkeit, mittels Blutflussmessungen dynamische und funktionelle Analysen des kardiovaskulären Systems eines Fetus zu machen, eröffnet neue Ansätze des Verständnisses verschiedener Krankheitsbilder und die Abschätzung der Hämodynamik von angeborenen Fehlbildungen.

In dieser Arbeit gelang es, ein Messprotokoll für fetale Flussmessungen mittels MOG zu erstellen, welches eine niedrige Intra- und Interobservervariabilität aufzeigte, vergleichbar mit Ergebnissen anderer Forschungsgruppen [37] [41] [39].

Darüber hinaus konnte eine sehr gute Fehlertoleranz fetaler Flussmessungen gegenüber simulierter fetaler Bewegung in erwachsenen Proband*innen demonstriert werden. Lediglich bei Auftreten fetaler Bewegung während des mittleren Scan-drittels zeigten sich messbare Einflüsse auf die Flussvolumina und -geschwindigkeiten [44]. Ebenso können potentiell fehlerträchtige Messungen bereits anhand der Rohdaten zum Zeitpunkt des Scans durch ein Bewertungssystem zuverlässig identifiziert werden [44].

Mittels der Interobserver-Variabilität als adäquaten Surrogatparameter, gelang es auch in fetalen Daten durch Bewegungsartefakte hervorgerufene Messungenauigkeiten anhand des Bewertungssystems zu identifizieren [44].

Zwar zeigten sich auch signifikante Abweichungen der Herzfrequenzerkennung durch MOG verglichen zum Oberflächen-EKG, jedoch waren diese im Vergleich zu den Abweichungen der Flussvolumina sehr gering. Auch hier war das größte Ausmaß des Fehlgatings während schneller Bewegung im mittleren Drittel der Aufnahme zu beobachten [44].

Selbst wenn das Gating mittels MOG zum Teil eine Fehlerursache darstellt, lassen sich die Erkenntnisse mit dem Auslesevorgang des k-Raums in Einklang bringen [50] und konnten in ähnlicher Weise bereits in postnatalen MRT-Untersuchungen mittels regulärem EKG-Gating beobachtet werden [44] [51] [52].

Durch die Forschungsarbeit wurde am King's College London, UK, die anatomische MRT Darstellung des fetalen Herzens bereits für die klinische Anwendung zugelassen, um echokardiographische Befunde zu bestätigen oder spezifischen Fragestellungen der

Echokardiographie ergänzend zu beurteilen. Diese Entscheidung wurde auf Basis der oben genannten Publikation [16] getroffen und hat somit Einzug in einen klinischen Pfad erhalten.

Durch die Validierung der Messgenauigkeit fetaler Flussbildgebung unter dem Einfluss fetaler Bewegung gelingt es Scanzeit einzusparen, um gezielter einzelne Messungen zu wiederholen. Auch frühere Studien beschrieben, dass insbesondere fetale Bewegung sehr häufig die Wiederholung einer Flussmessung notwendig macht [31] [35] [44] [53] [54].

Insbesondere bei schwangeren Patientinnen ist eine geringe Scanzeit aufgrund der nur begrenzt tolerablen Rückenlage erstrebenswert.

Zudem konnte das Vertrauen in gewonnene Flussdaten gestärkt werden. Hierbei ermöglicht die fundierte Einschätzung der Bedeutung von Bewegungsartefakten, dass fetale Flussmessungen vermehrt in der klinischen Routine angewendet werden können. Insbesondere bei der Erstellung klinischer Untersuchungsbefunde hilft es, die gemessenen Blutflüsse anhand ihrer Glaubwürdigkeit zu bewerten und wird am King's College entsprechend bereits praktiziert. Das führt zu einer größeren Verlässlichkeit der Ergebnisse und erhöht zusätzlich die klinische Aussagekraft.

Die detaillierte Analyse der Bewegungsartefakte kann beitragen, zukünftig Weichen für eine verbesserte Bewegungskorrektur bei fetalen Flussmessungen zu stellen, um die Anwendung bereits während früheren Schwangerschaftswochen zu ermöglichen [44].

Durch die Kombination der untersuchten Techniken, anatomischer und funktioneller Bildgebung, ist es schlussendlich in einer weiterführenden Forschungsarbeit gelungen, neue Prädiktoren für eine kritische Aortenisthmusstenose zu definieren. Hierdurch könnte bei einem wichtigen Krankheitsbild bereits pränatal durch fetale Echokardiographie mit Ergänzung der fetalen MRT die Notwendigkeit einer frühen postnatalen Intervention erkannt werden [55].

5.1 Limitationen

Der Zeitpunkt der Untersuchung der Schwangeren wurde bereits vor Beginn der Studie zur Publikation 1 festgelegt, um einen sinnvollen Kompromiss zwischen Limitation der fetalen Bewegung im fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter, räumlicher Auflösung und früher Diagnosestellung zu finden. Zudem wurden übergewichtige Patientinnen (>125kg) aufgrund interner Sicherheitsaspekte, sowie Verbesserung des Liegekomforts im Rahmen der Studie ausgeschlossen [16]. Insbesondere diese Patientengruppe bietet allerdings oftmals nur ein

limitiertes Schallfenster in der Echokardiographie, sodass gerade hier nach vorheriger Anpassung der Sequenzen eine MRT einen signifikanten Nutzen bieten könnte [16].

Das Motion Device der Studie zur Publikation 2 stellt nur einen ersten Ansatz zur Simulation fetaler Bewegung dar. Diese ist in der Realität wesentlich komplexer, sodass hierdurch gegebenenfalls Limitationen bei der Anwendung des Bewertungssystems auf fetale Daten entstehen. Ebenso wurden in dieser Studie lediglich rechnerische Korrekturen im Hinblick auf die niedrigere Herzfrequenz der erwachsenen Proband*innen vorgenommen, da eine Steigerung der Herzfrequenz durch z.B. eine Fahrradbelastung nicht kalkulierbare Bewegungsartefakte produziert hätte [44].

Weiterhin können andere Faktoren, wie maternale Bewegung oder Atmung, sowie der Habitus der Patientinnen zu Artefakten beitragen, welche in diesen Untersuchungen nicht berücksichtigt worden sind [44].

Auch wurde nicht der Bewegungseinfluss auf die Konturerkennung der Gefäßwände im Rahmen des Postprocessings untersucht, da wir diese Informationen als Bestandteil einer Volumenflussrate betrachtet haben. Dennoch ist es möglich, dass geringe Artefakte die Konturierung der Gefäße beeinflusst haben [44].

Abschließend beziehen sich die Erkenntnisse auf eine kartesische Anordnung des k-Raums, sodass weiterführende Studien zur Anwendbarkeit auf andere Aquisitionsmethoden notwendig sind [44].

6 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Im Rahmen der fetalen Kardio-MRT sind weiterführende Fragestellungen vielseitig, insbesondere da die vorgestellte Methode in ihren Anwendungsmöglichkeiten im Fetus unerforscht ist und großes Entwicklungspotential hat. Im Folgenden sollen die weiterführenden Fragestellungen aufgeteilt werden in die Validierungsarbeit, technische Weiterentwicklung sowie der praktischen Bedeutung/ des klinischen Zusatznutzens und das Verständnis von Krankheiten, ihrer Pathophysiologie und ihrer fetalen Entwicklung.

6.1 Validierungsarbeit, technische Weiterentwicklung und praktische Bedeutung bzw. klinischer Zusatznutzen

Eine führende Fragestellung sollte die Objektivierung des klinischen Zusatznutzens der fetalen MRT darstellen. Im Rahmen der fetalen Bildgebung können in Zukunft mittels größerer klinischer Studien die Bedeutung einer vorzeitigen Diagnostik für harte Endpunkte wie die Prognose einer Erkrankung und die Anzahl der Hospitalisierung von Neugeborenen untersucht

werden. Hierbei sollte man insbesondere den Unterschied zwischen einer ergänzenden Diagnostik mittels fetaler kardiovaskulärer MRT zusätzlich zur Echokardiographie mit einer alleinigen Diagnostik mittels Echokardiographie vergleichen. Ergänzend könnte im Rahmen einer Subgruppenanalyse ein möglicher Vorteil der zusätzlichen Diagnostik für einzelne spezielle Herzfehler festgestellt werden. Auch weichere Endpunkte wie der psychologische Aspekt einer Diagnosesicherheit schon vor Geburt des Kindes könnten Bestandteil einer Studie werden.

Gleichermaßen sollten Sicherheitsendpunkte möglicher Langzeitfolgen der MRT für die Feten stets unter Beobachtung verbleiben.

Da insbesondere die dynamische Bildgebung durch Flussmessungen des fetalen Kreislaufs keinen Goldstandard hat, fehlen hier wichtige Validierungsschritte. Hierfür bieten sich Studien an Neonaten, insbesondere Frühgeborenen an, bei denen die klinische Notwendigkeit der Durchführung einer validierten Bildgebungsmethode wie CT oder MRT besteht. In diesen Fällen können Vergleichsarbeiten zwischen der „fetalen“ Flussbildgebung mit der „neonatalen/adulten“ validierten Flussbildgebung durchgeführt werden.

Eine weitere große Rolle spielt die technische Weiterentwicklung und Verbesserung der Bildgebungsmethode. Die Flussbildgebung ist zum aktuellen Entwicklungsstand sehr störanfällig. Dies zu objektivieren war unter anderem Bestandteil der vorgelegten Promotion.

Es existieren bereits Ansätze, um mittels radialer oder spiraler Aufnahme des k-Raums Bewegungsartefakte zu korrigieren [56] [57]. Erste Implementierungen dieser Methoden für fetale Daten wurden bereits vorgestellt [58] [59]. Zudem könnten bestehende 4D-Techniken [43] ebenfalls Ansätze bieten, um gemeinsam mit den Erkenntnissen aus der vorliegenden Studie in Zukunft eine Bewegungskorrektur für fetale Flussmessungen zu entwickeln. Bis zur vollständigen Nutzbarkeit sind jedoch weitere Schritte und Validierungen nötig.

Nicht zuletzt ist eine Verbesserung der Algorithmen, bzw. eine Beschleunigung der verwendeten Sequenzen wünschenswert, um in Zukunft eine MRT-Bildgebung auch in früheren Schwangerschaftswochen zu erlauben.

6.2 Verständnis von Krankheiten, ihrer Pathophysiologie und ihrer embryologischen Entstehung

Im Rahmen des Krankheitsverständnisses stellt insbesondere die Definition von Normwerten eine große Rolle. Hierfür wird aktuell eine kleine Kohorte verwendet, um Pathologien zu definieren [41]. Weitere Studien an größeren Gruppen von Probandinnen, sowie genomte

Zahlen für die verschiedenen Schwangerschaftswochen stellen eine wichtige Prämisse für weitere Arbeiten dar.

Ergänzend zur anatomischen Bildgebung stellt die MRT durch Phasenkontrast-Messungen eine Möglichkeit der Messung von Blutflüssen und somit der Kalkulation des fetalen Kreislaufes dar. Mithilfe der Flussmessungen erhofft man sich ein größeres Verständnis des Einflusses von kongenitalen Herzfehlern auf Wachstumsrestriktionen oder Hirnentwicklung [2] [60]. Zudem wird durch gleichzeitige Messung des Hämoglobins ermöglicht, Oxygenierungsdefizite zu kalkulieren [61]. Gerade bei der intrauterinen Wachstumsrestriktion kann hierdurch eine Diagnose auch in der späten Schwangerschaft nützlich sein, um Risiken einer früheren Geburtseinleitung gegen die Risiken einer Frühgeburt abzuwägen [62]. Insbesondere zu späteren Zeitpunkten der Schwangerschaft fehlen in der Echokardiographie Methoden, um Hinweise auf eine intrauterine Wachstumsretardierung festzustellen [63].

Durch die vorgestellte Methodik wurde bereits intensiv an der Prädiktionsfähigkeit und der Verbesserung des pathogenetischen Verständnisses der Aortenisthmusstenose gearbeitet [55]. Ein möglicherweise besseres Krankheitsverständnis könnte somit auch zu besseren Therapiemöglichkeiten dieser und weiterer Pathologien führen.

Auch bei weiteren angeborenen Herzfehlern bietet die MRT als neue Darstellungsform möglicherweise neue Erkenntnisse über deren embryologische Entstehung und Bedeutung. Auch hier kann gleichermaßen eine neuartige Früherkennung der Pathologien in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

7 Schlussfolgerungen

Durch 3D-Visualisierung der extrakardialen Gefäßstrukturen stellt die fetale kardio-MRT eine sichere, verlässliche und potentiell wertvolle Ergänzung der Echokardiographie dar [16].

Zudem zeigen fetale Flussmessungen trotz Einfluss fetaler Bewegung zuverlässige Messergebnisse, solange die Bewegung außerhalb des mittleren Drittels des Scans stattfindet. Bewegungsverzerrungen, welche die Messgenauigkeit beeinträchtigen können zuverlässig mittels eines einfachen Bewertungssystems in den Rohdaten identifiziert werden [44].

Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit eröffnen Alternativen und Ergänzungen der pränatalen Diagnostik angeborener Herzfehler in der Zukunft.

Referenzen

1. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 15. November 2011;58(21):2241–7.
2. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13(1):26–34.
3. Faraoni D, Nasr VG, DiNardo JA. Overall Hospital Cost Estimates in Children with Congenital Heart Disease: Analysis of the 2012 Kid’s Inpatient Database. *Pediatr Cardiol.* Januar 2016;37(1):37–43.
4. Wheeler DS, Wong HR. *Pediatric Critical Care Medicine: Basic Science And Clinical Evidence.* Springer Science & Business Media; 2007. 1852 S.
5. Mavroudis C, Jacobs JP. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: overview and minimum dataset. *Ann Thorac Surg.* 1. März 2000;69(3):2–17.
6. Kahlert AK, Hoff K, Hitz MP. Genetik der angeborenen Herzfehler. *Med Genet.* 1. Juni 2017;29(2):248–56.
7. Zhang S, Wang L, Yang T, Chen L, Zhao L, Wang T, Chen L, Ye Z, Zheng Z, Qin J. Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):410–21.
8. Dolk H, McCullough N, Callaghan S, Casey F, Craig B, Given J, Loane M, Lagan BM, Bunting B, Boyle B, Dabir T. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLOS ONE.* 24. Februar 2020;15(2):e0227908.
9. Rosendorff C, Herausgeber. *Essential Cardiology: Principles and Practice* [Internet]. 3. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2013 [zitiert 21. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9781461467045>
10. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe.* Georg Thieme Verlag; 2015. 534 S.
11. Yates RS. The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 30. Dezember 2004;24(13):1143–9.
12. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart Br Card Soc.* Januar 2002;87(1):67–9.
13. Bensemlali M, Stirnemann J, Le Bidois J, Lévy M, Raimondi F, Hery E, Stos B, Bessières B, Boudjemline Y, Bonnet D. Discordances Between Pre-Natal and Post-Natal Diagnoses of Congenital Heart Diseases and Impact on Care Strategies. *J Am Coll Cardiol.* 30. August 2016;68(9):921–30.
14. Hunter LE, Simpson JM. Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* Juni 2014;11(6):323–34.

15. Head CEG, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart Br Card Soc.* August 2005;91(8):1070–4.
16. Lloyd DFA, Pushparajah K, Simpson JM, van Amerom JFP, van Poppel MPM, Schulz A, Kainz B, Deprez M, Lohezic M, Allsop J, Mathur S, Bellsham-Revell H, Vigneswaran T, Charakida M, Miller O, Zidere V, Sharland G, Rutherford M, Hajnal JV, Razavi R. Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study. *Lancet Lond Engl.* 20. April 2019;393(10181):1619–27.
17. Berg C, Geipel A, Gembruch U. Der Vier-Kammer-Blick in der fetalen Echokardiografie. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 2011;(Most_Cited_Articles):132–57.
18. Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet Lond Engl.* 28. September 1996;348(9031):854–7.
19. Votino C, Jani J, Damry N, Dessy H, Kang X, Cos T, Divano L, Foulon W, De Mey J, Cannie M. Magnetic resonance imaging in the normal fetal heart and in congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* März 2012;39(3):322–9.
20. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HGK, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* März 2006;27(3):252–65.
21. Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart.* Oktober 2006;92(10):1501–5.
22. Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol.* Mai 1999;33(6):1696–701.
23. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung [Internet]. 7. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014 [zitiert 18. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783642416156>
24. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* Juni 2002;22(3):651–71.
25. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, Kilby MD, Mason G, Mooney C, Robson SC, Wailoo A. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet.* 4. Februar 2017;389(10068):538–46.
26. Kuklisova-Murgasova M, Quaghebeur G, Rutherford MA, Hajnal JV, Schnabel JA. Reconstruction of fetal brain MRI with intensity matching and complete outlier removal.

Med Image Anal. Dezember 2012;16(8):1550–64.

27. Kainz B, Steinberger M, Wein W, Kuklisova-Murgasova M, Malamateniou C, Keraudren K, Torsney-Weir T, Rutherford M, Aljabar P, Hajnal JV, Rueckert D. Fast Volume Reconstruction From Motion Corrupted Stacks of 2D Slices. *IEEE Trans Med Imaging*. September 2015;34(9):1901–13.
28. Kainz B, Malamateniou C, Murgasova M, Keraudren K, Rutherford M, Hajnal JV, Rueckert D. Motion corrected 3D reconstruction of the fetal thorax from prenatal MRI. *Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv*. 2014;17(Pt 2):284–91.
29. Powell AJ, Geva T. Blood flow measurement by magnetic resonance imaging in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. Februar 2000;21(1):47–58.
30. Nayak KS, Nielsen JF, Bernstein MA, Markl M, D Gatehouse P, M Botnar R, Saloner D, Lorenz C, Wen H, S Hu B, Epstein FH, N Oshinski J, Raman SV. Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 9. August 2015;17:71.
31. Jansz MS, Seed M, van Amerom JFP, Wong D, Grosse-Wortmann L, Yoo SJ, Macgowan CK. Metric optimized gating for fetal cardiac MRI. *Magn Reson Med*. November 2010;64(5):1304–14.
32. Kording F, Yamamura J, Much C, Adam G, Schoennagel B, Wedegärtner U, Ueberle F. Evaluation of an Mr Compatible Doppler-Ultrasound Device as a New Trigger Method in Cardiac Mri: A Quantitative Comparison to ECG. *Biomed Tech (Berl)*. 2013;58 Suppl 1.
33. van Amerom JFP, Lloyd DFA, Price AN, Kuklisova Murgasova M, Aljabar P, Malik SJ, Lohezic M, Rutherford MA, Pushparajah K, Razavi R, Hajnal JV. Fetal cardiac cine imaging using highly accelerated dynamic MRI with retrospective motion correction and outlier rejection. *Magn Reson Med*. 2018;79(1):327–38.
34. Haris K, Hedström E, Bidhult S, Testud F, Maglaveras N, Heiberg E, Hansson SR, Arheden H, Aletras AH. Self-gated fetal cardiac MRI with tiny golden angle iGRASP: A feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(1):207–17.
35. Roy CW, Seed M, Amerom JFP van, Nafisi BA, Grosse-Wortmann L, Yoo SJ, Macgowan CK. Dynamic imaging of the fetal heart using metric optimized gating. *Magn Reson Med*. 2013;70(6):1598–607.
36. Kording F, Yamamura J, de Sousa MT, Ruprecht C, Hedström E, Aletras AH, Ellen Grant P, Powell AJ, Fehrs K, Adam G, Kooijman H, Schoennagel BP. Dynamic fetal cardiovascular magnetic resonance imaging using Doppler ultrasound gating. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 12 2018;20(1):17.
37. Salehi D, Sun L, Steding-Ehrenborg K, Bidhult S, Kording F, Ruprecht C, Macgowan CK, Seed M, Aletras AH, Arheden H, Hedström E. Quantification of blood flow in the fetus with cardiovascular magnetic resonance imaging using Doppler ultrasound gating: validation against metric optimized gating. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 28. November 2019;21(1):74.

38. Schoennagel BP, Yamamura J, Kording F, Fischer R, Bannas P, Adam G, Kooijman H, Ruprecht C, Fehrs K, Tavares de Sousa M. Fetal dynamic phase-contrast MR angiography using ultrasound gating and comparison with Doppler ultrasound measurements. *Eur Radiol.* 1. August 2019;29(8):4169–76.
39. Tsai-Goodman B, Zhu MY, Al-Rujaib M, Seed M, Macgowan CK. Foetal blood flow measured using phase contrast cardiovascular magnetic resonance--preliminary data comparing 1.5 T with 3.0 T. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 18. April 2015;17:30.
40. Seed M, van Amerom JFP, Yoo SJ, Al Nafisi B, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, Jansz MS, Macgowan CK. Feasibility of quantification of the distribution of blood flow in the normal human fetal circulation using CMR: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 26. November 2012;14:79.
41. Prsa M, Sun L, van Amerom J, Yoo SJ, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, Macgowan C, Seed M. Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* Juli 2014;7(4):663–70.
42. Bidhult S, Töger J, Heiberg E, Carlsson M, Arheden H, Aletras AH, Hedström E. Independent validation of metric optimized gating for fetal cardiovascular phase-contrast flow imaging. *Magn Reson Med.* 2019;81(1):495–503.
43. Roberts TA, van Amerom JFP, Uus A, Lloyd DFA, van Poppel MPM, Price AN, Tournier JD, Mohanadass CA, Jackson LH, Malik SJ, Pushparajah K, Rutherford MA, Rezavi R, Deprez M, Hajnal JV. Fetal whole heart blood flow imaging using 4D cine MRI. *Nat Commun.* 5. Oktober 2020;11(1):4992.
44. Schulz A, Lloyd DFA, van Poppel MPM, Roberts TA, Steinweg JK, Pushparajah K, Hajnal JV, Razavi R. Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating. *Sci Rep.* 30. März 2022;12(1):5395.
45. Amerom JFP van, Lloyd DFA, Deprez M, Price AN, Malik SJ, Pushparajah K, Poppel MPM van, Rutherford MA, Razavi R, Hajnal JV. Fetal whole-heart 4D imaging using motion-corrected multi-planar real-time MRI. *Magn Reson Med.* 2019;82(3):1055–72.
46. Hayat TTA, Nihat A, Martinez-Biarge M, McGuinness A, Allsop JM, Hajnal JV, Rutherford MA. Optimization and initial experience of a multisection balanced steady-state free precession cine sequence for the assessment of fetal behavior in utero. *AJNR Am J Neuroradiol.* Februar 2011;32(2):331–8.
47. Klein WM, Bartels LW, Bax L, van der Graaf Y, Mali WPTM. Magnetic resonance imaging measurement of blood volume flow in peripheral arteries in healthy subjects. *J Vasc Surg.* November 2003;38(5):1060–6.
48. Gonçalves LF, Espinoza J, Romero R, Lee W, Treadwell MC, Huang R, Devore G, Chaiworapongsa T, Schoen ML, Beyer B. Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* Mai 2005;17(5):323–31.

49. Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Lapadula C, Martinelli P. The role of spatio-temporal image correlation (STIC) with tomographic ultrasound imaging (TUI) in the sequential analysis of fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):555–61.
50. Mezrich R. A perspective on K-space. *Radiology.* 1. Mai 1995;195(2):297–315.
51. Markl M, Hennig J. Phase contrast MRI with improved temporal resolution by view sharing: k-space related velocity mapping properties. *Magn Reson Imaging.* 1. Juni 2001;19(5):669–76.
52. Maki JH, Prince MR, Londy FJ, Chenevert TL. The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality. *J Magn Reson Imaging.* 1996;6(4):642–51.
53. Salehi D, Fricke K, Bhat M, Arheden H, Liuba P, Hedström E. Utility of Fetal Cardiovascular Magnetic Resonance for Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Defects. *JAMA Netw Open.* 29. März 2021;4(3):e213538.
54. Goolaub DS, Xu J, Schrauben E, Sun L, Roy CW, Marini D, Seed M, Macgowan CK. Fetal Flow Quantification in Great Vessels Using Motion-Corrected Radial Phase Contrast MRI: Comparison With Cartesian. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 20. August 2020;
55. Lloyd DFA, van Poppel MPM, Pushparajah K, Vigneswaran TV, Zidere V, Steinweg J, van Amerom JFP, Roberts TA, Schulz A, Charakida M, Miller O, Sharland G, Rutherford M, Hajnal JV, Simpson JM, Razavi R. Analysis of 3-Dimensional Arch Anatomy, Vascular Flow, and Postnatal Outcome in Cases of Suspected Coarctation of the Aorta Using Fetal Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* Juli 2021;14(7):e012411.
56. Huang SY, Seethamraju RT, Patel P, Hahn PF, Kirsch JE, Guimaraes AR. Body MR Imaging: Artifacts, k-Space, and Solutions. *RadioGraphics.* 24. Juli 2015;35(5):1439–60.
57. Wright KL, Hamilton JI, Griswold MA, Gulani V, Seiberlich N. Non-Cartesian Parallel Imaging Reconstruction. *J Magn Reson Imaging JMRI.* November 2014;40(5):1022–40.
58. Goolaub DS, Roy CW, Schrauben E, Sussman D, Marini D, Seed M, Macgowan CK. Multidimensional fetal flow imaging with cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 29 2018;20(1):77.
59. Schrauben EM, Saini BS, Darby JRT, Soo JY, Lock MC, Stirrat E, Stortz G, Sled JG, Morrison JL, Seed M, Macgowan CK. Fetal hemodynamics and cardiac streaming assessed by 4D flow cardiovascular magnetic resonance in fetal sheep. *J Cardiovasc Magn Reson.* 21. Januar 2019;21(1):8.
60. Roy CW, van Amerom JFP, Marini D, Seed M, Macgowan CK. Fetal Cardiac MRI. *Top Magn Reson Imaging.* Oktober 2019;28(5):235–44.
61. Seed M, Macgowan C. Fetal Cardiovascular MRI. *MAGNETOM Flash.* Februar 2014;67–72.

62. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mai 2011;37(5):501–14.
63. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Februar 2011;37(2):191–5.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Magnetresonanztomographie des fetalen kardiovaskulären Systems und angeborener Herzfehler“ / „Magnetic Resonance Imaging of the fetal cardiovascular system and congenital heart disease“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Eigener Anteil/Beitrag

Publikation 1 zur anatomischen Bildgebung: „Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study“

Im Rahmen der Arbeit bestanden Eigenanteile vor allem in der Datengewinnung und Verarbeitung, so wie in der Publikation in der Methodik auf s. 1622 aufgeführt. Dies bedeutet eine aktive Teilnahme an den MRT-Untersuchungen der schwangeren Frauen, sowie der anschließenden Rekonstruktion und Auswertung der 2D sowie 3D Modelle der fetalen kardiovaskulären Anatomie, so wie es in der Publikation in Abbildungen 3, 5 und 6, sowie den Appendix Videos 2-4 exemplarisch dargestellt ist. Hierbei erfolgte zum einen eine kritische Betrachtung der Daten zur weiteren Nutzung im Rahmen der Studie, als auch eine Befundung der gewonnenen Informationen zur klinischen Verwertbarkeit, welche wesentlich zu den Ergebnissen auf s. 1624 beigetragen hat. Eine aktive und eigenständige Mitarbeit erfolgte ebenfalls bei der anschließenden klinischen Interpretation und Diagnosestellung, wie schlussendlich im Appendix s. 5-11 zusammengefasst ist.

Im Rahmen der Datenauswertung bestanden eigene Aufgaben vor allem in der Randomisierung und Distribution der Daten an die einzelnen Untersucher, sowie des anschließenden Ordnen und Re-Arrangierens der Daten zur späteren Auswertung. Diese geschilderten Tätigkeiten der Auswertung und des Datenmanagements haben zu den Ergebnissen in Abbildung 1 und 2 beigetragen.

Zudem erfolgte eine aktive Zuarbeit und Revision der endgültigen schriftlichen Publikation, einschließlich des Korrekturlesens des finalen Manuskripts.

Beiträge im Einzelnen:

1. Literaturrecherche
2. Probandenbetreuung
3. Mitwirken an der Scandurchführung
4. Erstellung von 2D und 3D MRT Modellen des fetalen Herzens
5. Rekonstruktion, Auswertung und Interpretation von gewonnenen Daten
6. Erstellung der klinischen Berichte
7. Mitwirken an der Datenerfassung
8. Datenmanagement einschließlich Randomisierung und De-Randomisierung
9. Interpretation der Daten

10. Aktives Zuarbeiten zum Manuskript, Korrekturlesen des finalen Manuskripts

Datum, Unterschrift (Alexander Schulz)

Publikation 2 zur funktionellen Bildgebung des fetalen Herzkreislaufsystems: „Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating“

Eigene Arbeiten im Rahmen des zweiten Experimentes umfassen die initiale Konzeption der Studie, die Idee an sich einschließlich der Entwicklung der Fragestellung im Anschluss an eine Literaturrecherche und Fehlerquellenanalyse bereits durchgeführter Messungen.

Die erwachsenen Probanden wurden vollständig in eigener Arbeit rekrutiert und die MRT-Scans als auch die Simulation der Bewegungsartefakte mithilfe des Motion Devices wurden selbstständig durchgeführt. Bei den Scans der Schwangeren erfolgte die Rekrutierung im Rahmen der iFind Studie, jedoch wurde aktiv an der Bilddatengewinnung am Scanner mitgearbeitet und die anschließende Datenrekonstruktion erfolgte in vollständig eigener Arbeit. Der Aufbau der Studie ist eigenständig erdacht, einschließlich der Konstruktion des Motion-device, wobei der eigentliche Bau und die technische Umsetzung gemeinsam mit der technischen Werkstatt des Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trusts erfolgte. Bei der Anpassung der Sequenzen, sowie des Schreibens des Programmes zur Konversion der Bilddaten in CVI wurde aktiv an der Seite eines Ingenieurs des KCL des BME Departments mitgearbeitet. Der Auswerteprozess wurde eigenständig entwickelt, ebenso wie die Flussmessungen und Bildrekonstruktionen sowie statistische Auswertung eigenständig durchgeführt wurden. Das Manuskript wurde selbstständig geschrieben und im Folgenden im Rahmen der internen Revision und nach Diskussion mit den Ko-Autor*innen weiterentwickelt.

Beiträge im Einzelnen:

1. Idee der Studie/Fragestellung
2. Planung des Studiendesigns
3. Literaturrecherche
4. Probandenrekrutierung und Betreuung
5. Datenerfassung
6. Konzeption und Mitwirken an der Konstruktion des Motion Device
7. Erstellung des Auswertungsprozesses einschließlich des Mitwirkens an der Optimierung und Programmierung der notwendigen Software zur Bildübertragung und -konversion
8. Erstellung und Validierung der Postprocessing-SOP
9. Etablierung der Auswertemethode, Auswertung und Supervision der weiteren Anwendung

10. Statistische Auswertung
11. Interpretation der Daten
12. Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen
13. Vorbereitung der Publikationsschrift unter Mitwirkung der Koautor*innen einschließlich Aufbereitung und Zusammenstellung der dazugehörigen Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen
14. Ergebnispräsentation auf dem internationalen Kongress der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR)

Datum, Unterschrift (Alexander Schulz)

Publikation 1 zur anatomischen Bildgebung: „Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study“

Auszug aus der Journal-Summary-List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 165 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	347,451	74.699	0.660800
2	LANCET	256,199	60.392	0.437300
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	158,632	45.540	0.290050
4	Nature Reviews Disease Primers	7,567	40.689	0.032310
5	BMJ-British Medical Journal	118,586	30.223	0.145170
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	58,033	21.317	0.091210
7	JAMA Internal Medicine	17,260	18.652	0.086180
8	PLOS MEDICINE	32,312	10.500	0.065990
9	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	3,553	9.802	0.007860
10	Cochrane Database of Systematic Reviews	67,763	7.890	0.134360
11	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	15,212	7.744	0.016160
12	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	2,659	7.089	0.006360
13	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	15,627	6.942	0.024990
14	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	10,912	6.871	0.014180
15	BMC Medicine	15,204	6.782	0.042500
16	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	11,075	6.112	0.011070
17	Translational Research	4,043	5.411	0.008350
18	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	4,214	5.238	0.002580
19	JAMA Network Open	2,239	5.032	0.007660

Druckexemplar

*David F A Lloyd, Kuberan Pushparajah, John M Simpson, Joshua F P van Amerom, Milou P M van Poppel, **Alexander Schulz**, Bernard Kainz, Maria Deprez, Maelene Lohezic, Joanna Allsop, Sujeev Mathur, Hannah Bellsham-Revell, Trisha Vigneswaran, Marietta Charakida, Owen Miller, Vita Zidere, Gurleen Sharland, Mary Rutherford, Joseph V Hajnal, Reza Razavi* „Three-Dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective single-centre cohort study“, in *The Lancet*, April 2019, Vol. 393, Page 1619 – 1627

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32490-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32490-5)

Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective, single-centre cohort study



David F A Lloyd, Kuberan Pushparajah, John M Simpson, Joshua F P van Amerom, Milou P M van Poppel, Alexander Schulz, Bernard Kainz, Maria Deprez, Maelene Lohezic, Joanna Allsop, Sujeev Mathur, Hannah Bellsham-Revell, Trisha Vigneswaran, Marietta Charakida, Owen Miller, Vita Zidere, Gurleen Sharland, Mary Rutherford, Joseph V Hajnal, Reza Razavi



Summary

Background Two-dimensional (2D) ultrasound echocardiography is the primary technique used to diagnose congenital heart disease before birth. There is, however, a longstanding need for a reliable form of secondary imaging, particularly in cases when more detailed three-dimensional (3D) vascular imaging is required, or when ultrasound windows are of poor diagnostic quality. Fetal MRI, which is well established for other organ systems, is highly susceptible to fetal movement, particularly for 3D imaging. The objective of this study was to investigate the combination of prenatal MRI with novel, motion-corrected 3D image registration software, as an adjunct to fetal echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease.

Methods Pregnant women carrying a fetus with known or suspected congenital heart disease were recruited via a tertiary fetal cardiology unit. After initial validation experiments to assess the general reliability of the approach, MRI data were acquired in 85 consecutive fetuses, as overlapping stacks of 2D images. These images were then processed with a bespoke open-source reconstruction algorithm to produce a super-resolution 3D volume of the fetal thorax. These datasets were assessed with measurement comparison with paired 2D ultrasound, structured anatomical assessment of the 2D and 3D data, and contemporaneous, archived clinical fetal MRI reports, which were compared with postnatal findings after delivery.

Findings Between Oct 8, 2015, and June 30, 2017, 101 patients were referred for MRI, of whom 85 were eligible and had fetal MRI. The mean gestational age at the time of MRI was 32 weeks (range 24–36). High-resolution (0.50–0.75 mm isotropic) 3D datasets of the fetal thorax were generated in all 85 cases. Vascular measurements showed good overall agreement with 2D echocardiography in 51 cases with paired data (intra-class correlation coefficient 0.78, 95% CI 0.68–0.84), with fetal vascular structures more effectively visualised with 3D MRI than with uncorrected 2D MRI (657 [97%] of 680 anatomical areas identified vs 358 [53%] of 680 areas; $p < 0.0001$). When a structure of interest was visualised in both 2D and 3D data ($n=358$), observers gave a higher diagnostic quality score for 3D data in 321 (90%) of cases, with 37 (10%) scores tied with 2D data, and no lower scores than for 2D data (Wilcoxon signed rank test $p < 0.0001$). Additional anatomical features were described in ten cases, of which all were confirmed postnatally.

Interpretation Standard fetal MRI with open-source image processing software is a reliable method of generating high-resolution 3D imaging of the fetal vasculature. The 3D volumes produced show good spatial agreement with ultrasound, and significantly improved visualisation and diagnostic quality compared with source 2D MRI data. This freely available combination requires minimal infrastructure, and provides safe, powerful, and highly complementary imaging of the fetal cardiovascular system.

Funding Wellcome Trust/EPSRC Centre for Medical Engineering, National Institute for Health Research.

Copyright © 2019 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

The normal physiological changes that accompany the transitional circulation after birth can have profound effects on newborns with congenital heart disease, the most prevalent group of birth defects worldwide. Detecting severe cardiovascular malformations before birth provides an opportunity for potentially life-saving care to be delivered immediately after delivery, improving postnatal outcomes,^{1,4} and allowing time for parents to process the potential implications for the child and their family.

Throughout most of the past century, understanding of congenital heart disease before birth was limited to post-mortem and animal studies.⁵ The introduction of fetal echocardiography in the 1980s brought about a revolution in in-vivo prenatal diagnosis. Indeed, in most scenarios, ultrasound remains the method of choice because of its ease of use, speed, and high diagnostic accuracy.^{4,6,7} However, certain fetal and maternal factors can have a deleterious effect on the quality of ultrasound image generation, specifically oligohydramnios,

Lancet 2019; 393: 1619–27

Published Online

March 22, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32490-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32490-5)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on May 19, 2022

See [Comment](#) page 1574

School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London, King's Health Partners, St Thomas' Hospital, London, UK (D F A Lloyd MPhil, K Pushparajah MD, J F P van Amerom BAsC, M P M van Poppel MD, A Schulz, B Kainz PhD, M Deprez PhD, M Lohezic PhD, J Allsop, Prof M Rutherford MD, Prof J V Hajnal PhD, Prof R Razavi MD); Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK (D F A Lloyd, K Pushparajah, Prof J M Simpson MD, S Mathur MD, H Bellsham-Revell MD, T Vigneswaran MRCPCH, M Charakida PhD, V Zidere MD, Prof G Sharland MD, Prof R Razavi, O Miller MD); Department of Computing (BioMedIA), Imperial College London, London, UK (B Kainz); Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany (A Schulz)

Correspondence to: Prof Reza Razavi, Divisional of Imaging Sciences and Biomedical Engineering King's College London, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, UK reza.razavi@kcl.ac.uk

Research in context

Evidence before this study

The antenatal diagnosis of congenital heart disease has become routine in the UK and many other countries with the use of ultrasound, both at 20-week screening scans and at specialist fetal cardiac centres. However, some important aspects of congenital heart disease remain difficult to diagnose with ultrasound, even in the hands of experts, with no reliable alternative. Although several exploratory studies have investigated the potential of two-dimensional (2D) fetal MRI for cardiac imaging, uncontrolled fetal motion during acquisition is consistently cited as a cause of poor reliability, particularly when examining the small, complex three-dimensional (3D) structures of the fetal cardiovascular system. A reliable alternative to ultrasound has thus remained elusive. However, recent innovations in post-hoc image processing algorithms, enabled by advances in modern graphical processing units, have shown promising early results in a research setting, using multiple overlapping 2D MRI images to generate navigable, high-resolution 3D volumes of the brain and thorax in healthy fetuses. This combination has yet to be explored in clinical practice.

Added value of this study

By combining standard 2D fetal MRI images with novel motion-corrected slice-volume registration software, we were able to generate a high-resolution, 3D volume of the fetal heart in 85 fetuses with known congenital heart disease. Accuracy of the 3D dataset was validated by comparison with measurements made with paired ultrasound data, with structured clinical analysis showing a significantly better ability to visualise the fetal vascular anatomy compared with source 2D MRI images. In ten fetuses, new anatomical features were described that had previously been undetected, all of which were confirmed postnatally.

Implications of all the available evidence

The combination of standard fetal MRI sequences with novel, open-source image processing techniques is a reliable and accurate means of generating detailed 3D imaging of the fetal heart. These methods require minimal additional infrastructure and offer a safe, powerful, and highly complementary adjunct to ultrasound in the diagnosis of congenital heart disease before birth.

advanced gestational age, unfavourable fetal lie, maternal abdominal wall scar, or maternal obesity,⁸ and some elements of diagnosis, such as pulmonary arterial and venous connections, aortic arch morphology, and branching patterns of the head and neck vessels, can be difficult to elucidate using two-dimensional (2D) imaging alone.^{4,9–11} Despite major advances in postnatal cardiovascular imaging in the intervening decades, a safe, reliable adjunct to fetal echocardiography has remained elusive. Three-dimensional (3D) fetal echocardiographic techniques, such as spatiotemporal image correlation imaging (STIC), are prone to many of the same limitations as 2D echocardiography, and to fetal motion. Thus these techniques have poor reliability in clinical practice, and have seen limited uptake despite being available for more than 10 years.¹² MRI, a safe and established adjunct for imaging other fetal organs, such as the fetal brain,¹³ can provide static and dynamic imaging of the fetal heart and vasculature; however, these images are limited to 2D interpretation only, with uncontrolled fetal motion being a major challenge for both acquisition and analysis.^{14,15}

However, innovations in post-hoc image processing algorithms have shown promising results in a research setting, with 2D MRI images being used to generate static 3D volumes of the fetal brain,^{16,17} lungs,¹⁸ and placenta.¹⁹ Here, we assess the first direct clinical application of these novel computational techniques in the prenatal diagnosis of congenital heart disease, exploring whether they could fulfil a longstanding need for a reliable and accurate form of complementary 3D imaging in this group.

Methods

Study design and participants

Pregnant women carrying a fetus with known or suspected congenital heart disease (diagnosed by fetal echocardiography), were recruited via a tertiary fetal cardiology unit, Evelina London Children's Hospital (London, UK). Referrals were encouraged in cases for which 3D visualisation could offer clinically useful complementary imaging, at the discretion of the attending fetal cardiologist (JMS, VZ, GS, OM, TV, or MC). All participants were recruited to one of two long-running fetal imaging studies that allowed for the development of fetal cardiac MRI (REC 07/H0707/105, REC 14/LO/1806) and provided written consent. Eligible women had a pregnancy of 18 weeks or longer at the time of the scan and were aged 18 years or older. Women were excluded if they weighed more than 125 kg, had claustrophobia, had a contraindication to MRI, or were unable to understand study information given in written form and explained verbally.

Procedures

All fetal data were acquired with a 1.5 Tesla Ingenia MRI system (Philips, Best, Netherlands) using standard T2-weighted single-shot fast spin echo (SSFSE) sequences, which produce black-blood-like contrast between the fetal vessels and the surrounding tissues. Source images consisted of six to 12 multi-slice stacks of 2D images, acquired to cover the fetal thorax in three orthogonal planes. Sequence parameters were: repetition time 20000 ms, echo time 50 ms, flip angle 90°, voxel size 1.25 × 1.25 mm, slice thickness 2.5 mm, and slice overlap 1.25 mm. Total scan time per stack (approximately 100 slices) was roughly

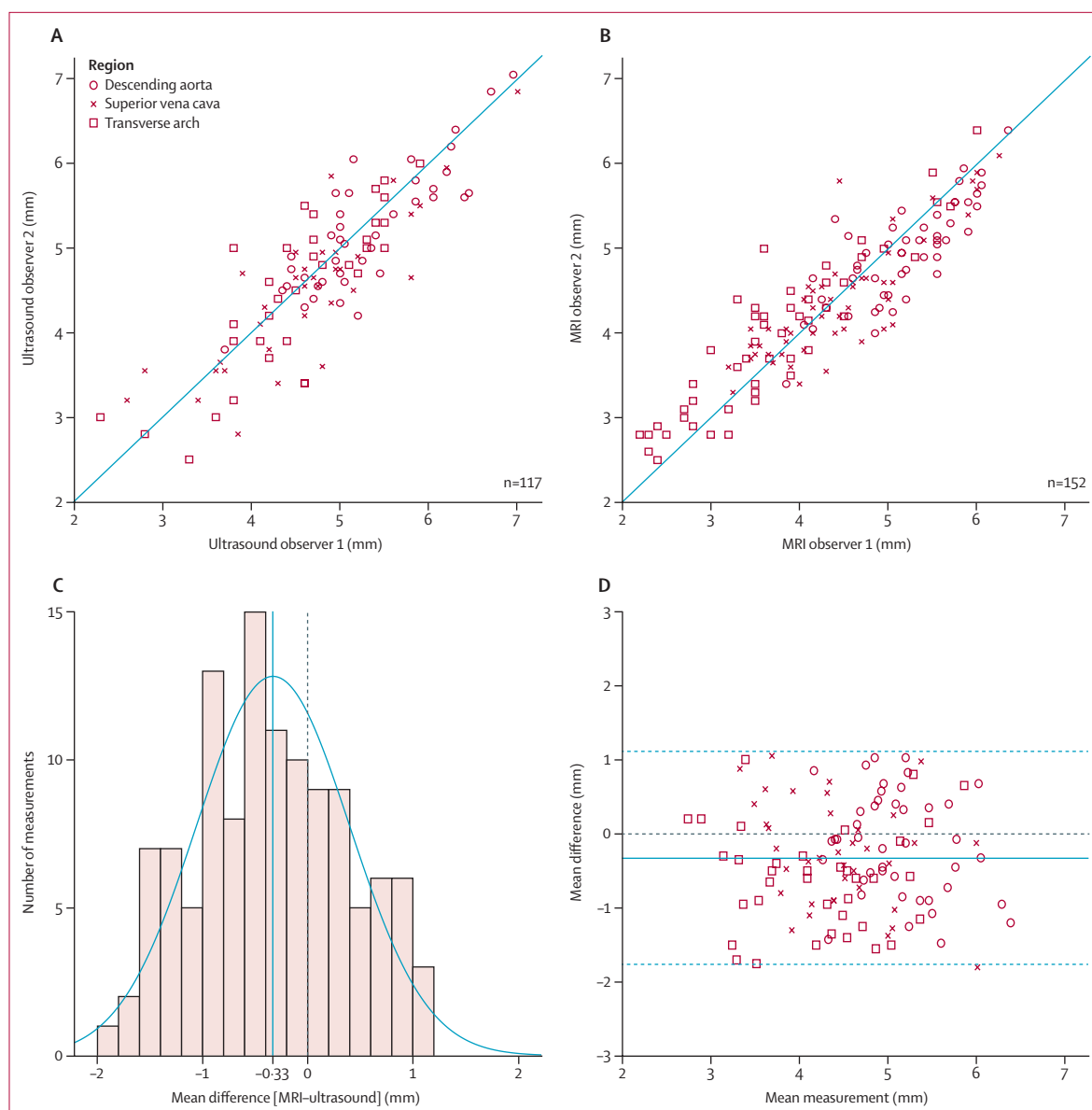


Figure 1: Scatter plots comparing measurements from two independent observers for echocardiography (A) and MRI (B)

The blue line represents the line of equality in both panels. The distribution of errors is shown in panel C, with the Bland-Altman plot in panel D. There was a small but significant mean bias of -0.33 mm (95% CI -0.46 mm to -0.20 mm; $p < 0.0001$) in favour of larger echocardiography measurements of the same structure when compared with MRI.

100 s, depending on patient characteristics. A 3D mask of the fetal thorax was generated from the image stack with the least movement artifact; this stack was also used as the initial registration target. The remaining stacks were then automatically processed using a bespoke motion-correction algorithm, adapted from source code developed by our institutions, and publicly available under a creative commons public licence.^{16,17} In technical terms, the algorithm applies an iterative loop to optimise 2D-to-3D registration on the basis of image intensities, incorporating edge-preserving anisotropic diffusion filtering and automatic exclusion of outlier data. In effect, the software

repositions each individual 2D image within a 3D space, aligning them to the correct orientation within an evolving 3D volume, while simultaneously excluding motion-corrupted or noise-corrupted data that vary beyond statistically defined limits. To account for relative or non-rigid transformations between slices (caused, for example, by fetal movement relative to the uterus, fetal limb movement, or maternal respiration) the masked area is treated as a single patch, with computation focused on this region only.¹⁷ Acceptable computing time (approximately 5–10 min per reconstruction)¹⁷ was achieved via parallel implementation of the motion compensation algorithms

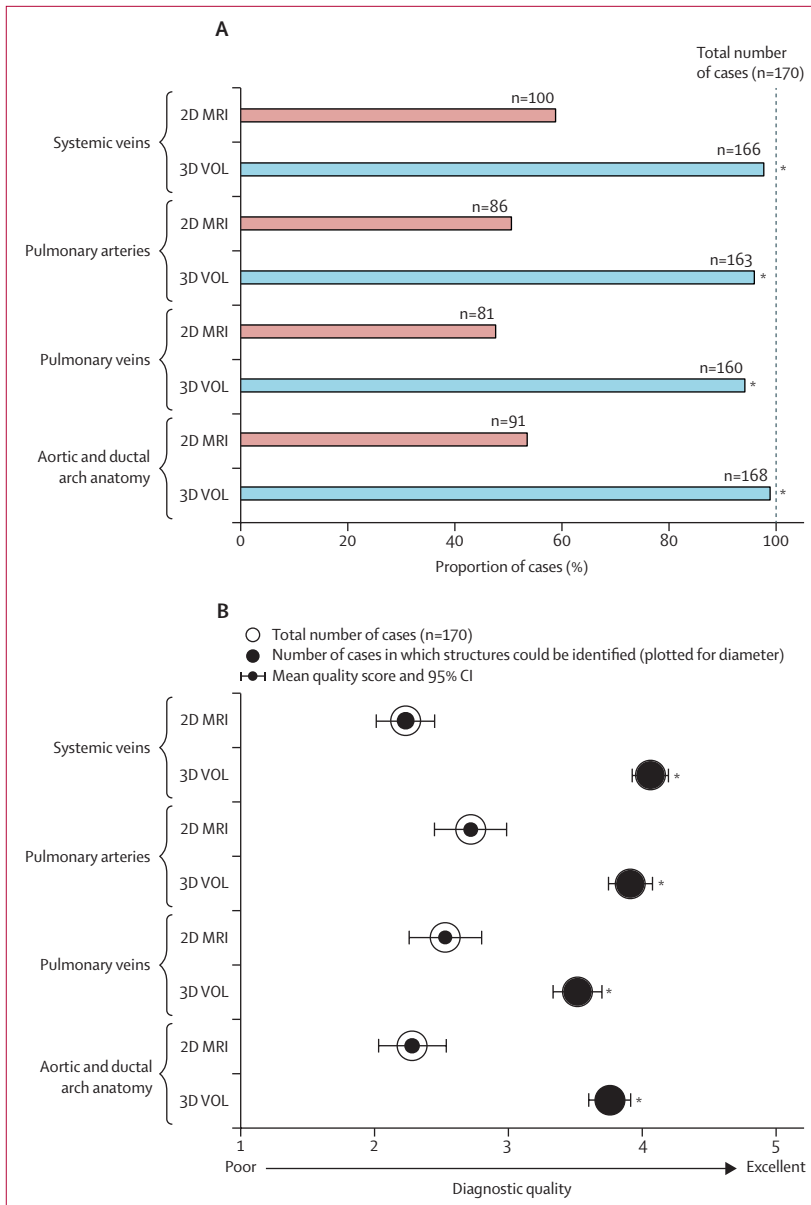


Figure 2: Results of structured anatomical assessment from two independent observers, shown by anatomical category
 (A) Proportion of all cases in which structures of interest could be identified. (B) Diagnostic quality assessment. 2DMRI=two-dimensional MRI data. 3DVOL=three-dimensional motion-corrected MRI volume. *p<0.0001.

See Online for appendix on a graphics processing unit; we used a standard computer with a GeForce GTX TITAN X graphics processing unit.

We did an initial proof-of-concept experiment to assess the general reliability of this technique using data from a 1-day-old neonate and a healthy pregnant volunteer at 38 weeks' gestation (video 1). A standard postnatal 3D balanced steady-state free precession MRI volume was acquired in the neonate under general anaesthetic with cardiac and respiratory gating (the image contrast generated using this sequence is analogous to T2-weighted

See Online for video 1

SSFSE sequences in fetal life, due to the change in lung signal characteristics after birth). The baby had coarctation of the aorta, with a patent arterial duct supported by intravenous prostaglandin, and had cardiac MRI for clinical reasons. No intravenous contrast was used. This volume was then artificially motion-corrupted by simulating nine stacks of 2D images from the 3D dataset and altering the spatial coordinates of each image. To simulate fetal-like motion, nine stacks of 2D MRI images in the same orientation were acquired from the 38-week fetus, and then processed using the reconstruction algorithm according to the methods described above. The spatial coordinates of each image before and after registration were obtained from the log file for the reconstruction; these data were then used to simulate identical displacement in the image stacks simulated from the ground truth neonatal volume. After processing these stacks independently using the motion-correction algorithm, with no a-priori knowledge of the original dataset, we generated a 3D volume of the neonate that was anatomically identical to the original input data (appendix p 1).

To assess the general metric agreement of 3D MRI datasets with ultrasound, when feasible, a paired fetal echocardiogram (Philips EPIQ 7, Philips Healthcare, Bothell, WA, USA), was acquired within 72 h of the MRI by a clinician with experience in fetal cardiology (JMS, TV, or DFAL). These datasets were examined retrospectively by two ultrasound observers (JMS and TV) and two MRI observers (KP and DFAL). Each observer was asked to generate three separate measurements: the mean descending aorta diameter at the level of the left atrium, the mean superior vena cava diameter in a high transverse plane, and the transverse arch diameter in the same plane as the mean superior vena cava diameter (appendix p 2). The echocardiographic observers independently determined the frame of measurement and recorded the widest internal diameter of the vessel of interest. For MRI, the plane of measurement was established by each observer independently navigating a 3D dataset in a multi-planar reconstruction format.

Two observers with expertise in congenital cardiac MRI (HB-R and SM) compared 3D datasets to the source 2D MRI images. A structured anatomical assessment, according to a standard segmental approach, was done consecutively in four areas on the source 2D data, followed by reconstructed 3D data: systemic venous return, pulmonary arterial supply, pulmonary venous return, and aortic and ductal arch anatomy. Two responses were collected for each type of data: first, whether the structure(s) of interest could be visualised or not, and second, if the structure was identified, a diagnostic quality score was given, ranging from 1 (low quality) to 5 (high quality). All observations were made independently and both clinicians were masked to postnatal findings.

All MRI data in this study were contemporaneously reviewed by clinicians with expertise in congenital cardiology (DFAL, KP, RR, and MPMvP, assisted by AS).

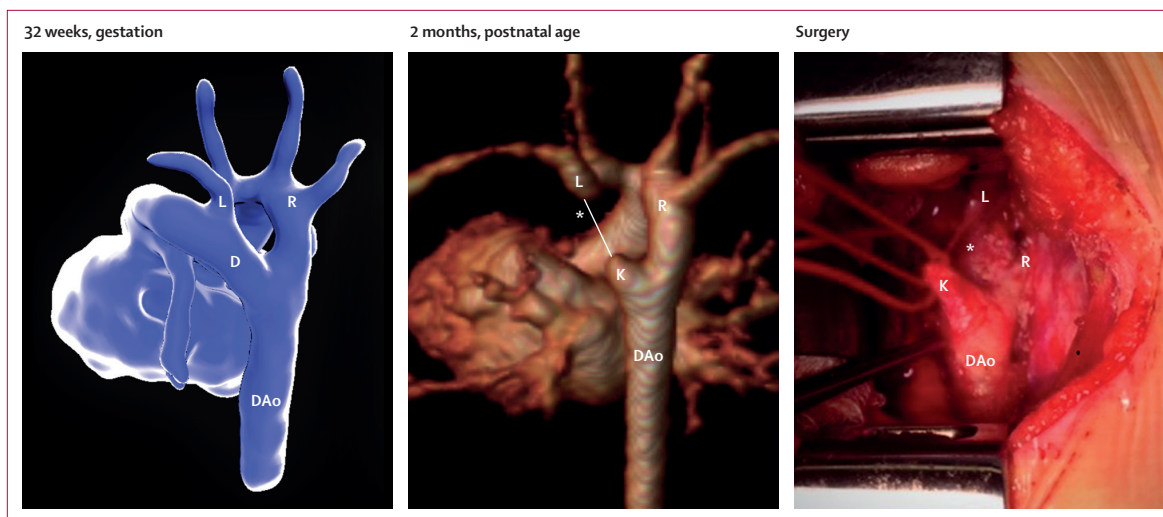


Figure 3: Motion-corrected MRI data from a fetus with double aortic arch at 32 weeks

Shown are the descending aorta (DAo), arterial duct (D), and left (L) and right (R) aortic arches. At 2 months postnatal age, contrast-enhanced MRI could show a right-sided arch (middle panel); however, a ligamentous remnant of the left arch was predicted on the basis of the fetal MRI findings (asterisk); this finding was confirmed at surgery (right panel). The distal remnant of the arterial duct—analogue to the diverticulum of Kommerell—is also seen (K). See video 3 for more detail.

A full written report was generated for each participant with specific regard to the anatomical areas specified by the referring physician, if applicable; reports were collaborative, with no individual comments, and were uploaded to a secure digital archive. All MRI report findings, along with relevant images, were presented to a multidisciplinary institutional panel before the birth of the affected fetus by one of the same clinicians listed previously. Because the objective was to assess MRI as a secondary diagnostic tool, observers were not masked to echocardiographic findings. If any extra-cardiac fetal abnormalities (new or known) were visualised on MRI, these were reported separately and archived in the same way as cardiac data. After delivery, a definitive cardiac diagnosis was obtained via postnatal imaging or cardiac surgery. Postnatal findings were then systematically compared with the prenatal diagnosis in each case by these same clinicians.

Statistical analysis

We assessed inter-observer agreement of 3D MRI and ultrasound measurements by calculating the intra-class correlation coefficient, and compared the mean measurements across both methods using the intra-class correlation coefficient. A Kolmogorov–Smirnov test of normal distribution was applied to the mean differences between MRI and ultrasound measurements, after which we did a Bland-Altman analysis. We treated mean confidence scores as continuous variables and compared them using a standard *t*-test. When the structure of interest was visualised within both 2D and 3D datasets, we analysed any differences in scoring using a Wilcoxon signed rank test. We did all statistical analysis using SPSS (version 24.0).

Role of the funding source

The funders had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. All named authors had access to all the data in the study and were involved in the decision to submit for publication.

Results

Between Oct 8, 2015, and June 30, 2017, 101 patients were referred for MRI. All were carrying singleton pregnancies. Three patients fulfilled exclusion criteria: two had claustrophobia and one had undisclosed metal dental braces fitted within 24 h of MRI. Four patients delivered prematurely, before MRI could be performed, and two patients had a medical termination. Two patients could not be scanned because of inpatient medical treatment. A further five patients did not attend for MRI and did not make another appointment, leaving a total of 85 patients. The mean gestational age at MRI was 32 weeks (range 24–36; median 32 weeks [IQR 30–34]). A high-resolution 3D dataset of the fetal thorax (0.50–0.75 mm isotropic) was generated from 2D MRI images in all 85 patients. A full summary of all fetal diagnoses, imaging findings and postnatal diagnosis, is shown in the appendix (pp 5–11).

Paired MRI and echocardiography data were available for 51 patients. There was good inter-observer agreement across both methods, with an intraclass correlation coefficient of 0.92 (95% CI 0.89 to 0.95; *n*=117) for echocardiography and 0.94 (0.92 to 0.96; *n*=152) for MRI (figure 1A, 1B). There was moderate agreement between the mean measurements of the same structure across both methods (*n*=117), with an intraclass correlation coefficient of 0.78 (95% CI 0.68 to 0.84). The mean difference between MRI and echocardiographic measurements was -0.33 mm (95% CI -0.46 mm to -0.20 mm;

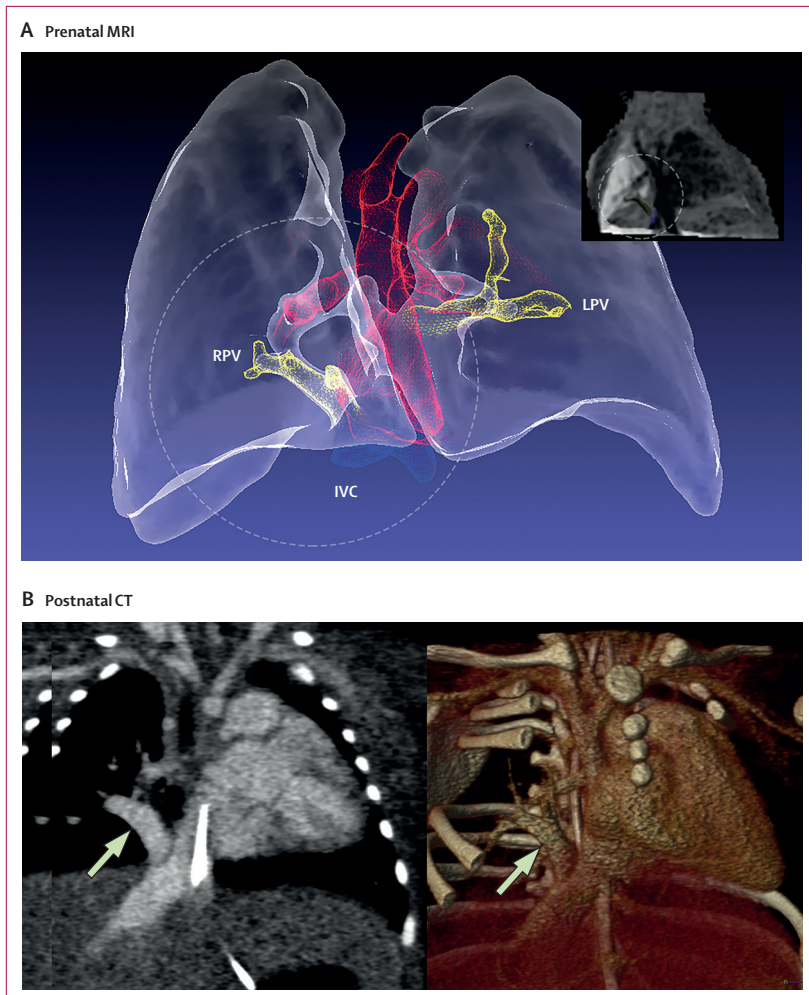


Figure 4: Example segmentation from motion-corrected 3D data, in a 33-week fetus referred because of abnormal right pulmonary veins on echocardiography

(A) In this anterior projection of the lungs and major blood vessels, a single right pulmonary vein (RPV) can be seen draining anomalously to the inferior vena cava (IVC) in the circled area. A single left pulmonary vein (LPV) was also noted. Inset: minimum-intensity projection of the 0.7mm isotropic volume used to generate segmentation (RPV=yellow, IVC=blue). (B) All findings were confirmed postnatally by contrast-enhanced CT, with the anomalous vein indicated with an arrow. See video 4 for more detail.

See Online for videos 2–4 $p < 0.0001$), suggesting a small but significant systematic bias towards smaller values from MRI compared with 2D echocardiographic measurements. A Kolmogorov–Smirnov test done on the mean differences resulted in a p value of 0.20, suggesting a normal distribution of errors (figure 1C); a Bland-Altman plot of these measurements is shown in figure 1D.

We did a structured assessment of 2D and 3D MRI data in all 85 patients. Each observer was asked to identify four anatomical areas in each fetus; these were identified in 358 (53%) of 680 instances in the 2D datasets, and 657 (97%) out of 680 instances in 3D data ($p < 0.0001$). Figure 2A shows these results across the four major anatomical categories. When the structure of interest was identified, the mean overall quality score for 2D data was 2.4 out of 5 (median 2, IQR 1–3; $n=358$), increasing

to 3.8 for 3D data (median 4, IQR 3–5; $n=657$; $p < 0.0001$). When the structure of interest was visualised in both 2D and 3D data ($n=358$), observers gave a higher score for 3D data in 321 (90%) of cases, with 37 (10%) scores tied with 2D data, and no lower scores than for 2D data (Wilcoxon signed rank test $p < 0.0001$). Mean scores analysed by anatomical category are shown in figure 2B.

A prenatal MRI report was generated for all patients, which was based on the analysis of both 2D and motion-corrected 3D data. Reports were focused on the aspects of fetal anatomy specified by the referring consultant (appendix pp 5–11), and each report was completed, presented, and archived before birth of the fetus. Example images from 3D reconstructed data are shown in figures 3–5; appendix p 3; videos 2–4). Definitive postnatal diagnosis was available in 83 cases, via cardiac surgery ($n=35$), echocardiography ($n=32$), CT ($n=12$), MRI ($n=2$), or cardiac catheterisation ($n=2$). Two babies died soon after birth without definitive postnatal imaging: one baby with a large pulmonary arteriovenous malformation, and one with hypoplastic left heart syndrome and total anomalous pulmonary venous drainage. In both cases, a decision was made with the family to proceed with compassionate care only. No post-mortems were done.

Analysis of MRI detected additional anatomical findings in ten cases (four cases with right aortic arch found to have an aberrant left subclavian artery, three cases found to have a retro-aortic innominate vein, two cases with right aortic arch found to have a double aortic arch, and one case found to have bilateral superior vena cava; all confirmed postnatally). One case with suspected coarctation was found postnatally to have an anomalous left upper pulmonary vein, draining to the innominate vein, which had not been reported on fetal ultrasound or MRI. A summary of the diagnostic pathway for all patients referred is shown in the appendix (p 4).

Three predominant diagnostic categories emerged from the referral pattern for additional imaging. The first was aortic arch hypoplasia and suspected coarctation of the aorta ($n=34$). The difficulties in accurately predicting postnatal coarctation of the aorta with prenatal imaging are well described.²⁰ Prognostic features based on the geometry of the aortic arch with respect to the arterial duct have been described using 2D echocardiography; however, specificity with these techniques is poor.^{21,22} 3D analysis allows for a more detailed depiction of the aortic arch morphology (figure 6; video 2). Analysis of these data, in combination with other advanced echocardiographic and MRI techniques,²³ is the focus on ongoing research within our departments.

The second diagnostic category was right-sided or double aortic arch ($n=27$). The incidence of isolated right or double aortic arch has increased markedly since the incorporation of the high mediastinal view into routine screening.^{24,25} When there is an aberrant origin of the left subclavian artery or double aortic arch, important tracheoesophageal compression can become apparent

in early postnatal life, requiring surgical intervention. Double aortic arch can be difficult to visualise before birth,²⁴ and indeed after birth in cases when the distal left arch becomes atretic following closure of the arterial duct (a phenomenon that might be under-recognised).²⁵ 3D fetal imaging might directly inform postnatal imaging and further management in these cases (figure 4; video 3). Concomitant fetal airway imaging with 2D MRI could help stratify postnatal risk further.

The final diagnostic category was pulmonary vasculature (n=15). Abnormalities of the pulmonary arteries and veins have the greatest overall effect on long-term treatment when they are identified before birth.⁴ They are also among the most difficult abnormalities to diagnose. Aortopulmonary collaterals, for example, can take myriad forms, with 2D echocardiographic assessment often complicated by multiple vessels passing in and out of a single sonographic plane.^{9,11} Anomalous pulmonary venous drainage can be similarly difficult to define.¹⁰ 3D visualisation can be a powerful adjunct in these cases (figures 5 and 6; video 4). Concomitant 2D MRI imaging of the fetal lungs can help to evaluate for evidence of pulmonary lymphangiectasia, an important determinant of long-term outcome in pulmonary venous obstruction.²⁶ One fetus in this study, with hypoplastic left heart syndrome and obstructed pulmonary venous return, had features of lymphangiectasia. The baby died at one day of age.

Discussion

2D echocardiography is the mainstay for the diagnosis of congenital heart disease before birth. It is a safe and highly sensitive bedside test that can be employed from the first trimester of pregnancy.⁶ However, there is an established and longstanding desire for a reliable adjunct to ultrasound, either because of patient-specific limitations, or in certain forms of congenital heart disease, when 3D visualisation could offer complementary anatomical information. In this study, we assessed the combination of fetal MRI with advanced open-source image processing algorithms, in terms of reliability, veracity, and clinical demand, in 85 fetuses with a range of congenital heart defects. To our knowledge, this is the largest study to date exploring the use of prenatal MRI in fetuses with congenital heart disease.

The effectiveness and reliability of most 2D MRI techniques is heavily influenced by fetal motion.^{8,15} This limitation can lead to high incidence of failure in identifying the structure of interest,¹⁵ with the loss of anatomical continuity between adjacent slices often impeding more detailed interrogation (video 1). By combining standard 2D MRI images with the motion-correction algorithms described in this study, we were able to generate a high-resolution, 3D output in all fetuses, with 90% of reconstructions showing improved diagnostic quality over the source data. In ten patients, these datasets allowed for the identification of new anatomical features

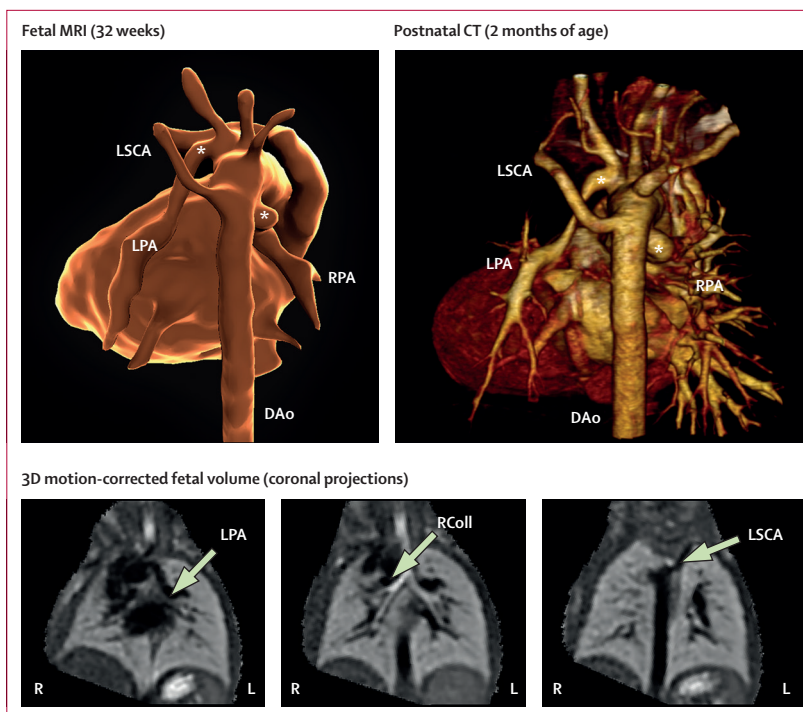


Figure 5: Segmentation of a fetal heart from 3D data at 32 weeks in a fetus with pulmonary atresia and ventricular septal defect, right aortic arch, and disconnected pulmonary arteries
Fetal MRI showed two large collateral arteries (asterisks): the left pulmonary artery (LPA) was supplied by a large collateral vessel originating close to the origin of the left common carotid artery, with the right pulmonary artery (RPA) supplied by a tortuous collateral or arterial duct from the underside of the aortic arch. The left subclavian artery (LSCA) was also noted to be aberrant. All findings were confirmed with postnatal CT at 2 months (right panel). The bottom panel shows three coronal planes of the original 3D motion-corrected fetal data. These images were used for pre-birth surgical planning and parental counselling. DAo=descending aorta. RColl=right collateral.

that had not been previously described. All imaging in this study was generated from standard MRI sequences with widely available, non-modified computer hardware and software. We would anticipate less than 30 min of total MRI time and 30 min of post-processing to be ample for the majority of patients using our systems.

The ability to provide comprehensive and accurate prenatal confirmation of cardiovascular anatomy is potentially very valuable, particularly for conditions in which echocardiography can be limited, such as abnormalities of the pulmonary blood supply.^{9,10} These patients might otherwise have waited until postnatal imaging was done to attain a similar level of confidence in diagnosis. The addition of 2D MRI imaging of the fetal lungs, airways, or other organ systems can add further valuable prognostic information in selected cases.²⁶ A comprehensive fetal diagnosis allows for unambiguous fetal counselling, as well as definitive planning of early postnatal management and surgical approach, well before the fetus is exposed to the risks of the transitional circulation.

Although these image processing techniques have previously been validated in a research setting,¹⁶ this is their first application in clinical practice. The veracity of the 3D datasets was therefore explored in two ways: first,

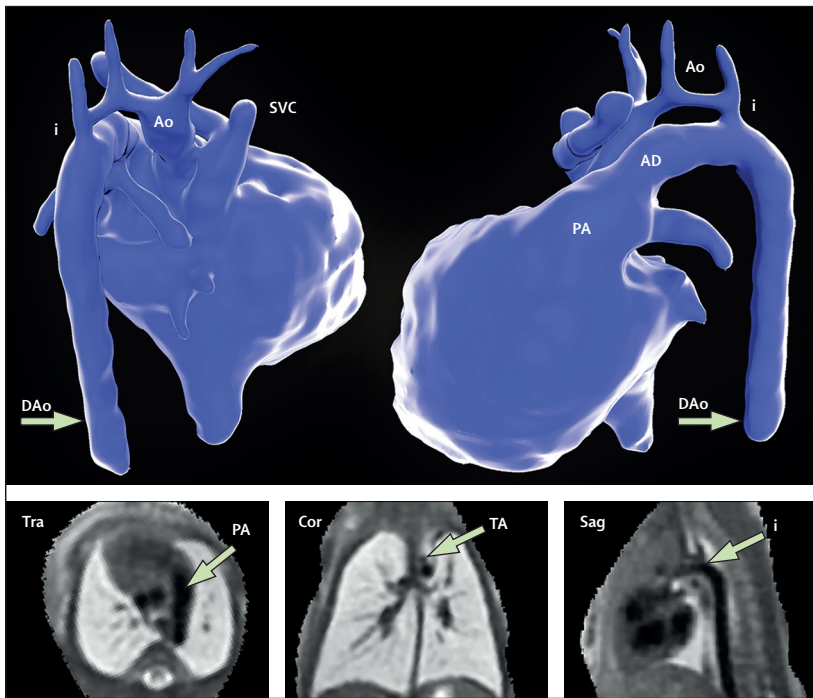


Figure 6: Segmentation of motion-corrected MRI data of a fetus with suspected coarctation of the aorta at 33 weeks' gestation

Posterior projection (top left) and left lateral projection (top right) are shown. The aorta (Ao), arterial duct (AD), descending aorta (DAo), aortic isthmus (i), and superior vena cava (SVC) are labelled. Coarctation was confirmed after birth and treated surgically. The bottom panel shows planes from the reconstructed 3D dataset in a transverse (Tra), coronal (Cor), and sagittal (Sag) orientation. See video 2 for more detail. TA=transverse arch. PA=pulmonary artery.

by showing anatomical congruity between a ground truth neonatal MRI volume and reconstructed 3D data from simulated fetal motion (appendix p 1) and second, in the correlation between MRI and ultrasound measurements in 51 cases with paired imaging data (figure 1). Both results were reassuring. The small but significant bias in favour of larger echocardiographic measurements could be explained by the fact that these measurements were taken at their widest point in the cardiac cycle, whereas non-gated 3D MRI volumes are effectively static averages of the maximum and minimum vascular dimensions.

Spatiotemporal image correlation is the most well described and widely available ultrasound method for 3D visualisation of the fetal vasculature. The modern version of spatiotemporal image correlation utilises a virtual 2D sweep of images from a 3D matrix array ultrasound probe, re-ordered into a single cardiac cycle to produce a four-dimensional volume for offline interrogation. The intra-cardiac anatomy is also represented, and the technique has been described as early as the first trimester. Despite these potential advantages, the technique is hindered by poor reliability in practice, with failure to obtain suitable volumes for further analysis in a third to two-thirds of cases.^{12,27} The reliance on imaging from a single ultrasound probe means this method shares many similar limitations to general ultrasound, and, although the process only lasts a few seconds, even small amounts

of fetal or maternal motion can generate substantial stitching artifacts. The final volume is also non-isotropic, with reduced resolution in the imaging plane perpendicular to the usual acquisition planes of the probe. The MRI technique described in this study might be a promising and reliable alternative in cases where ultrasound assessment is limited. Looking forward, prospective studies directly comparing MRI with echocardiography could help to identify a robust set of fetal indications for further imaging, similar to those developed in postnatal life.

The software-based registration technique we describe is one thread amongst several exploring the potential marriage of fetal MRI with novel computational techniques. For example, methods to combine single-slice motion-correction with temporal re-ordering have been used to generate high-resolution 2D cine loops of fetal heart motion.¹⁴ Combining these methods with those described here could allow for the generation of a fully spatiotemporally resolved, high-resolution four-dimensional volume of the fetal heart from MRI.²⁸ Post-hoc cardiac gating methods such as metric-optimised gating²⁹ have been used with phase contrast sequences to measure vascular flow rates in several scenarios, with T1 and T2 mapping techniques being investigated to estimate intravascular oxygen saturations.³⁰ The combination of these techniques could allow for a sophisticated multi-parametric analysis of the fetal cardiovascular system, akin to that available in postnatal life. Alongside advanced fetal ultrasound techniques²³ these tools could provide important insights in difficult prenatal diagnoses, such as coarctation of the aorta, as well as other strongly linked pathology, such as abnormal brain development,^{17,31} placental dysfunction,¹⁹ and long-term cardiovascular health.

The timing for MRI in this series was chosen prospectively because we felt it provided the optimum balance in terms of fetal size, stillness, and resolution. Most studies were therefore done in the early third trimester. The smaller size and increased potential range of movement of younger fetuses might affect the reliability of this technique at earlier gestation and was not formally investigated; this is an important area on which to focus future modifications. For safety and comfort in the MRI scanner, we excluded patients who weighed more than 125 kg. However, these patients can be difficult to image with ultrasound, and thus could be an important group to benefit from alternative imaging. The relative decrease in signal-to-noise ratios in heavier patients might be offset by the use of overlapping data and removal of outlying voxels in the registration algorithm. This is also an important area for future research.

Fetal cardiovascular MRI, incorporating novel open-source 3D image processing algorithms, can significantly improve the visualisation of major vascular abnormalities in late-gestation fetuses compared with 2D MRI. This freely available combination requires minimal additional infrastructure, and offers the potential for a safe, reliable

and highly complementary form of imaging of the fetal cardiovascular system.

Contributors

DFAL was involved in the conception and design of this project, data acquisition and post-processing, statistical and clinical analysis, and the generation of this manuscript. KP and JMS were involved in the conception, design, analysis and interpretation of data, and provided clinical input and guidance. JFPvA was involved with MRI sequence development and data acquisition, initial optimisation experiments, and image reconstruction. MPMvP and AS were involved with MRI data acquisition, post-processing, and clinical analysis. BK and MD were responsible for the design and application of the registration algorithm used in this research. ML and JA were involved with MRI sequence development and data acquisition. SM and HB-R were responsible for data analysis during clinical validation experiments. TV was involved with patient recruitment and management, ultrasound data collection, analysis and interpretation, and clinical feedback. MC, OM, VZ, and GS were involved with patient recruitment, management, and clinical feedback. MR was involved with the conception and design of this project, and provided overall guidance and supervision. JH and RR were involved with the study design, analysis and interpretation of data, and provided overall guidance and supervision. All authors participated in the critical revision and final approval of this manuscript.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Acknowledgments

This work was supported by the Wellcome/Engineering and Physical Sciences Research Council Centre for Medical Engineering [WT 203148/ Z/16/Z], Wellcome Trust Innovative Engineering for Health Award [102431]. The research was funded by the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre based at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, and supported by the NIHR Clinical Research Facility at Guy's and St Thomas'. The views expressed are those of the author(s) and not necessarily those of the NHS, the NIHR, or the Department of Health. We would like to acknowledge Louise Reynolds, Carole Morland, Suzanne Hiscocks, Laura McCabe, Saheli Dodhia, Louise Rinaldi, Annette Jones, Nicky Callaghan, Judith Tenenbaum, Patrick Connolly, Adebisi Bankole, Matthew Fox, and Sophie Bertaud, without whose support this research would not have been possible.

References

- Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; **87**: 67–69.
- Head CE, Jowett VC, Sharland GK, Simpson JM. Timing of presentation and postnatal outcome of infants suspected of having coarctation of the aorta during fetal life. *Heart* 2005; **91**: 1070–74.
- Hunter LE, Simpson JM. Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2014; **11**: 323–34.
- Bensemali M, Stirnemann J, Le Bidois J, et al. Discordances Between Pre-Natal and Post-Natal Diagnoses of Congenital Heart Diseases and Impact on Care Strategies. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 921–30.
- Heymann MA, Rudolph AM. Effects of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations. *Prog Cardiovasc Dis* 1972; **15**: 115–43.
- Allan LD, Sharland GK, Milburn A, et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1452–58.
- Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD. Comparison of echocardiographic findings in fetuses at less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 679–86.
- Votino C, Jani J, Damry N, et al. Magnetic resonance imaging in the normal fetal heart and in congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **39**: 322–29.
- Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart* 2006; **92**: 1501–05.
- Seale AN, Carvalho JS, Gardiner HM, et al. Total anomalous pulmonary venous connection: impact of prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 310–18.
- Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1696–701.
- Goncalves LF, Espinoza J, Romero R, et al. Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; **17**: 323–31.
- Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet* 2017; **389**: 538–46.
- van Amerom JFP, Lloyd DFA, Price AN, et al. Fetal cardiac cine imaging using highly accelerated dynamic MRI with retrospective motion correction and outlier rejection. *Magn Reson Med* 2017; **79**: 327–38.
- Lloyd DF, van Amerom JF, Pushparajah K, et al. An exploration of the potential utility of fetal cardiovascular MRI as an adjunct to fetal echocardiography. *Prenat Diagn* 2016; **36**: 916–25.
- Kuklisova-Murgasova M, Quaghebeur G, Rutherford MA, Hajnal JV, Schnabel JA. Reconstruction of fetal brain MRI with intensity matching and complete outlier removal. *Med Image Anal* 2012; **16**: 1550–64.
- Kainz B, Steinberger M, Wein W, et al. Fast volume reconstruction from motion corrupted stacks of 2D slices. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; **34**: 1901–13.
- Kainz B, Malamateniou C, Murgasova M, et al. Motion corrected 3D reconstruction of the fetal thorax from prenatal MRI. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2014; **17**: 284–91.
- Miao H, Mistelbauer G, Karimov A, et al. Placenta maps: in utero placental health assessment of the human fetus. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 2017; **23**: 1612–23.
- Sharland GK, Chan KY, Allan LD. Coarctation of the aorta: difficulties in prenatal diagnosis. *Br Heart J* 1994; **71**: 70–75.
- Jowett V, Aparicio P, Santhakumaran S, Seale A, Jicinska H, Gardiner HM. Sonographic predictors of surgery in fetal coarctation of the aorta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 47–54.
- Familiari A, Morlando M, Khalil A, et al. Risk factors for coarctation of the aorta on prenatal ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2017; **135**: 772–85.
- Miranda JO, Hunter L, Tibby S, Sharland G, Miller O, Simpson JM. Myocardial deformation in fetuses with coarctation of the aorta: a case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 623–29.
- Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, Allan LD. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 876–81.
- Vigneswaran T V., Kapravelou E, Bell AJ, et al. Correlation of symptoms with bronchoscopic findings in children with a prenatal diagnosis of a right aortic arch and left arterial duct. *Pediatr Cardiol* 2018; **39**: 665–73.
- Victoria T, Andronikou S. The fetal MR appearance of 'nutmeg lung': findings in 8 cases linked to pulmonary lymphangiectasia. *Pediatr Radiol* 2014; **44**: 1237–42.
- Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Lapadula C, Martinelli P. The role of spatio-temporal image correlation (STIC) with tomographic ultrasound imaging (TUI) in the sequential analysis of fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obs Gynecol* 2006; **27**: 555–61.
- van Amerom JFP, Lloyd DFA, Price AN, et al. Fetal whole-heart 3D cine reconstruction using motion-corrected multi-slice dynamic imaging. *arXiv* 2018; published online Dec 5. <https://arxiv.org/abs/1812.02249> (preprint).
- Seed M, van Amerom JFP, Yoo S, et al. Feasibility of quantification of the distribution of blood flow in the normal human fetal circulation using CMR: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; **14**: 79.
- Portnoy S, Seed M, Sled JG, Macgowan CK. Non-invasive evaluation of blood oxygen saturation and hematocrit from T1 and T2 relaxation times: in-vitro validation in fetal blood. *Magn Reson Med* 2017; **78**: 2352–59.
- Lloyd DFA, Rutherford MA, Simpson JM, Razavi R. The neurodevelopmental implications of hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Cardiol Young* 2017; **27**: 217–23.

Publikation 2 zur funktionellen Bildgebung des fetalen Herzkreislaufsystems:
 „Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow
 measurements with metric optimized gating”

Auszug aus der Journal-Summary-List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MULTIDISCIPLINARY SCIENCES”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 73 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	915,925	49.962	1.089400
2	SCIENCE	814,971	47.728	0.895760
3	National Science Review	5,889	17.275	0.011400
4	Nature Communications	453,215	14.919	1.238540
5	Science Advances	65,205	14.136	0.218640
6	Nature Human Behaviour	5,549	13.663	0.023120
7	Science Bulletin	8,832	11.780	0.016400
8	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	799,058	11.205	0.806620
9	Journal of Advanced Research	5,927	10.479	0.006800
10	GigaScience	5,876	6.524	0.018630
11	Scientific Data	10,617	6.444	0.034470
12	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	7,470	5.890	0.011340
13	ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES	52,619	5.691	0.021430
14	iScience	5,235	5.458	0.012300
15	Research Synthesis Methods	3,926	5.273	0.007520
16	NPJ Microgravity	594	4.415	0.001790
17	Scientific Reports	541,615	4.379	1.232500
18	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	24,950	4.226	0.025400

Druckexemplar

Alexander Schulz, David F A Lloyd, Milou PM van Poppel, Thomas A Roberts, Johannes K Steinweg, Kuberan Pushparajah, Joseph V Hajnal, Reza Razavi “Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating”, in *Scientific Reports*, March 2022, Vol. 12, AN 5395

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09327-1>



OPEN

Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating

Alexander Schulz^{1,3✉}, David F. A. Lloyd^{1,2}, Milou P. M. van Poppel¹, Thomas A. Roberts¹, Johannes K. Steinweg¹, Kuberan Pushparajah^{1,2}, Joseph V. Hajnal¹ & Reza Razavi^{1,2}

The impact of fetal motion on phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) with metric optimized gating (MOG) remains unknown, despite being a known limitation to prenatal MRI. This study aims to describe the effect of motion on fetal flow-measurements using PC-MRI with MOG and to generate a scoring-system that could be used to predict motion-corrupted datasets at the time of acquisition. Ten adult volunteers underwent PC-MRI with MOG using a motion-device to simulate reproducible in-plane motion encountered in fetuses. PC-MRI data were acquired on ten fetuses. All ungated images were rated on their quality from 0 (no motion) to 2 (severe motion). There was no significant difference in measured flows with in-plane motion during the first and last third of sequence acquisition. Movement in the middle section of acquisition produced a significant difference while all referring ungated images were rated with a score of 2. Intra-Class-Correlation (ICC) for flow-measurements in adult and fetal datasets was lower for datasets with scores of 2. For fetal applications, the use of a simple three-point scoring system reliably identifies motion-corrupted sequences from unprocessed data at the time of acquisition, with a high score corresponding to significant underestimation of flow values and increased interobserver variability.

Fetal cardiac MRI has been shown to be a useful adjunct to ultrasound in the diagnosis of congenital heart disease (CHD) in-utero^{1,2}. The additional assessment of fetal blood flow and circulation using phase contrast MRI (PC-MRI) has also been used to explore the relationship between CHD and other organs such as the placenta and the developing fetal brain³.

ECG-gated PC-MRI is proven to be an accurate and reliable means of measuring intravascular flows in adults^{4–6}. Different approaches have been described to address the lack of ECG gating in fetal life including “metric optimised gating” (MOG)⁷, Doppler ultrasound gating⁸, real-time imaging⁹ and cardiac self-gating¹⁰. Two of the approaches have been used for fetal cardiovascular flow measurements: the first, MOG, is a retrospective method detecting the heart rate (HR) on oversampled data and is a freely available open-source software^{7,11}. This post-processing method leverages temporally oversampled k-space data, by applying hypothetical triggers to the data while iteratively analysing the level of misgating artifact i.e., the cardiac phase error between the true cardiac phase and the phase based on incorrect gating. The reconstruction with the optimal image metric is assumed to reflect the true underlying HR at acquisition⁷. Various validation experiments support the use of MOG as a reference standard for further inventions^{12–16}. A second approach, which requires the use of a bespoke Doppler ultrasound gating device, has also been described^{8,17}. A comparison of both gating methods for fetal blood flow measurements, found good overall agreement using this method¹³. Arguably however, uncontrolled fetal motion during acquisition remains the most significant limitation of fetal PC-MRI with MOG in practice. In adults, motion during MRI-Scans can clearly be anticipated during acquisition and its effects on conventionally gated PC-MRI and k-space have been described^{4,18,19}. Unlike postnatal imaging, motion during fetal PC-MRI sequences can be difficult to identify at the time of acquisition as the fetus is not visible and the data often requires significant post-processing before analysis. This can increase scan and post-processing times. No studies to date

¹School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King’s College London, St. Thomas’ Hospital, London, UK. ²Department of Congenital Heart Disease, Evelina London Children’s Hospital, Guy’s and St Thomas’ NHS Foundation Trust, London, UK. ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, Berlin 10117, Germany. ✉email: alexander.schulz@kcl.ac.uk

have attempted to quantify the effects of fetal motion on the accuracy and reliability of PC-MRI with MOG. This means a potential for high failure rates and/or inaccurate flow measurement following MOG processing.

The purpose of this study is to assess the impact of fetal motion on the accuracy of fetal PC-MRI flow measurements using MOG in an in-vivo model by creating artificial in-plane motion, and to assess a novel scoring system designed to predict the usability and reliability of flow at the point of acquisition.

Materials and methods

Study cohort. The study was performed in two parts. First, a controlled “simulated motion experiment” was performed on the neck vessels of healthy adult volunteers, to develop and validate a motion scoring system for PC-MRI data. For this experiment, 10 healthy adult volunteers were recruited under the REC: 01/11/12/ approved by the London Bridge Research Ethics Committee. None of the adult volunteers had any surgery on the neck vessels prior to the scan. For the second part, 10 singleton pregnant women were prospectively recruited for MRI following informed consent as part of a long-running fetal imaging study (REC 14/LO/1806 approved by the same Ethics Committee as above and REC 07/H0707/105 approved by West London & GTAC Research Ethics Committee), in order to assess the impact of this scoring system on overall PC-MRI reliability. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki guidelines and all patients in this study provided informed consent.

Procedure. All data were acquired on a 1.5 T Ingenia MRI scanner (Philips, Netherlands) using an anterior torso coil array in combination with a posterior spine coil array with 28 receiver channels. Both, adult and fetal PC-MRI sequences were acquired with an in-plane resolution of 1.25 mm × 1.25 mm and a slice thickness of 5 mm; FOV 240 mm × 240 mm; flip angle 20°. TR and TE were set to shortest, resulting in TR = 8.4 ms and TE = 5.2 ms in the fetal cases. Adult PC-MRI sequences were acquired on the common carotid artery and at the jugular veins in the same slice, as in previous validation experiments by Seed et al.¹⁵. Measurements were taken bilaterally. For fetal data, PC-MRI images were acquired in six fetal vessels: the ascending aorta (AAO), descending aorta (DAO), superior vena cava (SVC), main pulmonary artery (MPA), ductus arteriosus (DA) and the umbilical vein (UV) in slice positions suggested by Jansz et al.⁷.

To adapt for the lower HRs in adults the TR was increased to maintain the temporal resolution as for a fetal scan. One average and 4 views per segment were acquired, resulting in a temporal resolution of approximately 65 ms. In non-ECG gated sequences, a virtual electrocardiogram (VCG) was used with a simulated RR-Interval of 545 ms giving around 8.5 cardiac phases which were interpolated into 15 phases in total. In the adult scans the HR was measured by a surface ECG first, to then set the VCG HR below to ensure an oversampling of the cardiac cycle. Total scan time was roughly 40–60 s, depending on the HR of the subject. Velocity encoding (Venc) settings depended on the attempted vessel and varied between 50–150 cm/s. All fetal acquisitions were performed with a specific absorption rate of < 0.1 W/kg and limited noise and PNS levels.

To simulate fetal motion in a reproducible way in adult volunteers a bespoke motion simulation device was used. The device introduces controlled side to side movement of the neck vessels with minimum physiological stress. A detailed overview on the device and its mode of operation is displayed in Fig. 1. During experiments the motion is performed by a person positioned at the end of the magnet using the elongated handle of the device.

The mechanical movement of the motion device was validated in advance by measuring the shifts set to 10 mm within 60 s in ten consecutive attempts.

The speed, translational offset and frequency of simulated fetal motion was estimated from previously published data^{20–22}. According to previous studies, the speed of fetal motion is generally between 0.25–2 cm/s with a translational offset ranging from 2.8–15.5 mm, and a frequency of less than 9 movements per 60 s. In order to test the effect of motion during different times of the scan we elected to divide the scan into three equal time periods. As we used Cartesian acquisition, the first and last third therefore corresponded to the outer sections of the k-space, whereas the middle third corresponded mostly to the acquisition of the centre of k-space. In each of these three sections, simulated fetal motion was performed continuously throughout the whole section. Due to the relatively low adult HR compared to a fetus, the speed of motion was scaled by an estimated HR of an adult to ensure the same displacement (in mm) per RR-interval as in a fetus. The relationship is described as in the equation below.

$$\frac{110 \text{ bpm}}{\text{HR input for adult scan}} = \frac{\text{motion speed in fetus}}{\text{motion speed in adult scan}}$$

This resulted in the definition of two speeds: slow motion at 0.25 cm/s and fast motion at 0.5 cm/s.

While the mechanical stimulus by the motion device was the same for each volunteer, we applied a retrospective rescaling to the speed and the displacement of motion to take individual anatomy and HRs into account. This is later referred to as corrected speed and displacement and is in concordance with physiological fetal values. The rescaling of motion speed was performed by using the equation above and the corrected displacements.

The translational displacement was rescaled by measuring the shift of the carotid artery in between two individual BTFE-images in the outer positions of the motion device at the beginning and end of the protocol.

Each measurement was repeated twice, with a further series without motion acquired at the beginning (baseline) and at the end (control) of the whole protocol.

The gating for both, fetal and adult data was performed retrospectively with the MOG-Public Software 2.6 (<https://github.com/MetricOptimizedGating/MOG-Public>) to detect the subject’s HR. The gated images were then converted into DICOM format with an inhouse built tool for MATLAB (MathWorks, US, Version R2017b). The fetal and the adult flow data was measured in a commercially available clinical cardiac MRI software package

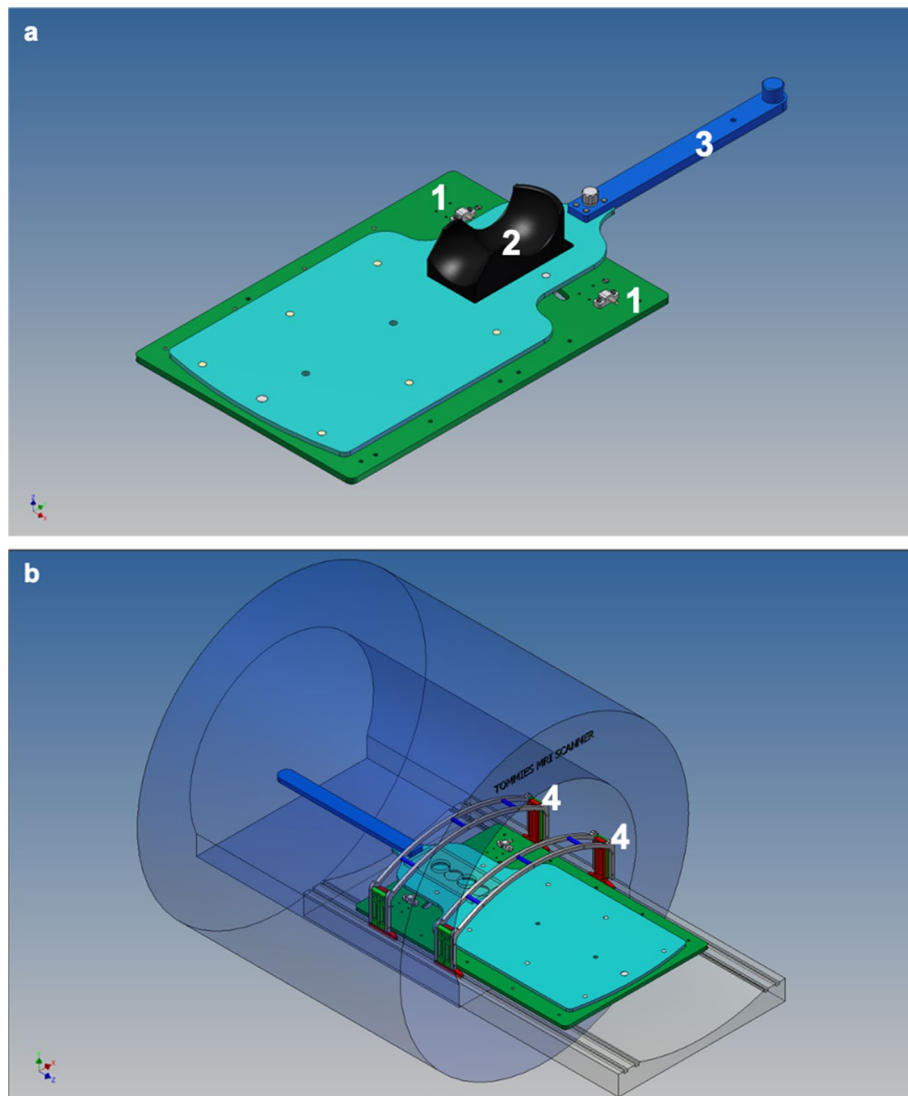


Figure 1. **a** (top) and **b** (bottom) Construction design of the motion device. **(a)** Detailed overview of the main components of the device: flat upper plate (light blue), which is mobile and moves the volunteer who is placed on it. Lower sub-plate (green), which is stationary fixed on the patient table. Integrated mechanical stops limiting the translational range of motion (1). Headrest to immobilize the neck of the volunteer (2). Elongated handle to perform the motion of the upper plate (3) while a rail is guiding the movement of the upper plate on the lower plate. Central pin connecting the upper and lower plate and representing the centre of rotation. **(b)** Fitting of the motion device into an Ingenia MRI-scanner. Coil bridges simulating the belly top of a pregnant woman and ensuring that the anterior body coil stays stationary and contact free above the moving volunteer below (4).

(CVI42, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Version 5.6.4) using semi-automated contouring techniques integrated into the software following an internally validated protocol. No background correction was applied. Flow sequences of five randomly selected adult volunteers were measured by a blinded and independent second observer and the interobserver variability was calculated. All unprocessed fetal flow sequences were again scored and afterwards measured by two blinded observers and interobserver variability was calculated.

A three-point scoring system was established for rating motion artefacts in non-gated raw images prior to MOG reconstruction. An overview on the criteria and examples of representative images of each score are displayed in Fig. 2. All acquired images were randomised and scoring was performed on 2D image magnitude sequences.

Statistical analysis. If not stated otherwise, the results are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median \pm inter quartile range depending on the distribution. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM Corp, USA, Version 25). Graphs were plotted with GraphPad Prism (GraphPad Software, Version 8). The error produced by the impact of motion is shown as relative offset of the measurement to the reference scan without motion in mean (median) difference in percent \pm SD (inter quartile range) and was calculated by using a one-way

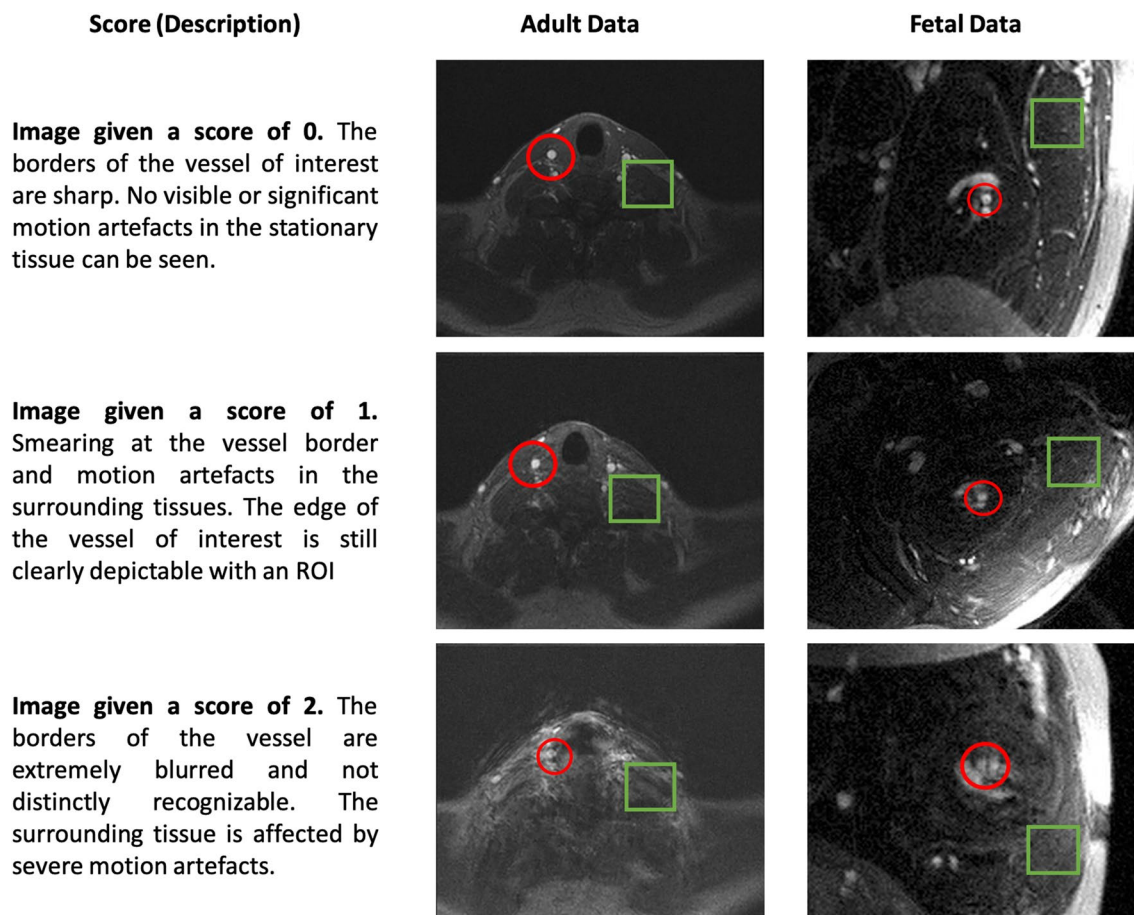


Figure 2. Examples for images prior to the MOG reconstruction. Displayed are examples of images given different scores in fetal scans and in adult volunteers. The red circle indicates the area of interest with the vessel of interest. For the fetus, scans of the AAO are presented, in the adult scans the CA is shown. The green square marks an area of stationary tissue potentially corrupted with motion artefacts.

ANOVA with a Dunnett's multiple comparison test. Differences within the repeats of an acquisition were tested with a paired t-test. Inter-observer variation was calculated with the ICC. CoV was calculated as SD divided by mean of differences, displayed in percent.

Ethics approval and consent to participate. All scans were made in concordance to an ethical approval in advance. The consenting and scans of adult volunteers were done under the REC: 01/11/12/ approved by the London Bridge Research Ethics Committee. The scans and recruitment of pregnant mothers were in accordance to the ethics of long-running fetal imaging studies with REC 14/LO/1806 approved by the same Ethics Committee as above and with REC 07/H0707/105 approved by West London & GTAC Research Ethics Committee.

Results

Simulated motion experiment. For the motion study 10 healthy volunteers were prospectively recruited and consented. The mean age was 27.7 years (19–34 years, six female, four male). The mean VCG HR was 55.5 bpm (range 40–75). The carotid artery and the jugular vein were imaged successfully on both sides of the neck in all 160 studies. In one volunteer, fast motion simulation could not be obtained due to limited scan time; however, all other datasets were completed successfully. Two other scans corrupted by motion in the middle section could not be gated due to severe motion artefacts and had to be excluded. MOG was successfully performed in the remaining 155 scans. The jugular vein was massively corrupted in two scans during motion in the middle section that no flows could be measured. In one volunteer no reasonable flows of the jugular veins could be acquired due to an incidental finding of an absent jugular vein with multiple small venous collaterals.

Reproducible fetal motion could be simulated in the desired ranges successfully. The accuracy of the mechanical speed of the motion device within 10 repeats was 0.251 cm/s (± 0.01 cm/s) for slow motion and 0.501 cm/s (± 0.01 cm/s) for fast motion respectively. Full details on the mean corrected amplitude and velocity of the movement, as well as the CoV for both repeats of each acquisition are presented in Table 1. The HR detected by MOG was significantly lower for scans corrupted with slow motion during the first and last section of the scan compared to the surface ECG (mean difference 1.95/min \pm 2.2/min; $p = 0.02$ in the first section, 1.4/min \pm 1.6/

Timepoint and speed of motion	No motion		First section		Middle section		Last section	
	Baseline	Control	Slow	Fast	Slow	Fast	Slow	Fast
Mean heart rate (\pm SD) by ECG in 1/min	64.2 (\pm 10.6)	63.0 (\pm 9.4)	63.3 (\pm 10.1)	63.4 (\pm 9.5)	62.4 (\pm 9.4)	62.8 (\pm 9.2)	63.1(10.5)	62.7 (\pm 9.5)
Number of scans with successful MOG/total number of scans available for MOG	20/20	20/20	20/20	19/19	18/20	19/19	20/20	19/19
Mean heart rate (\pm SD) by MOG in 1/min	64.5 (\pm 10.9)	63.1 (\pm 9.1)	61.35 (\pm 10.7)	63.1 (\pm 8.6)	60.8 (\pm 12.9)	57.85 (\pm 7.0)	61.7 (\pm 11.3)	62.25 (\pm 9.1)
Difference between heart rate by ECG and MOG (\pm SD) in 1/min; p-value	-0.3 (\pm 4.3); 0.83	-0.1 (\pm 1.4); 0.91	1.95 (\pm2.2); 0.02	0.3 (\pm 2.1); 0.66	1.6 (\pm 8.8); 0.58	4.9 (\pm4.9); 0.01	1.4 (\pm1.6); 0.02	0.45 (\pm 1.2); 0.28
Corrected motion amplitude (range) in mm/variability (\pm SD) over the protocol in mm	11.2 (9.4–13.8)/0.04 (\pm 0.39)							
Corrected motion speed (cm/s)	-		0.57 (\pm 0.13)	1.15 (\pm 0.27)	0.57 (\pm 0.13)	1.15 (\pm 0.27)	0.57 (\pm 0.13)	1.15 (\pm 0.27)
Successful measurements of the carotid artery/total scans available after MOG	20/20	20/20	20/20	19/19	18/18	19/19	20/20	19/19
Carotid artery: mean flow rate (ml/kg/min)	4.2 (\pm 1.1)	4.2 (\pm 1.2)	4.3 (\pm 1.1)	4.2 (1.2)	2.5 (\pm 1.1)	2.8 (\pm 1.1)	4.2 (\pm 1.1)	4.2 (\pm 1.1)
Carotid artery: mean difference from baseline (\pm SD) in %	-	-0.3 (\pm 7.3)	1.7 (\pm 6.4)	0.8 (\pm 6.9)	-39.1 (\pm20.6)	-32.1 (\pm17.9)	0.8 (\pm 4.2)	1.0 (\pm 6.5)
Carotid artery: p-values	-	0.9997	0.7109	0.9945	<0.0001	<0.0001	0.9215	0.969
Carotid artery: mean flow difference between fast and slow motion (\pm SD) in %; p-value	-		1.0 (\pm 3.9); 0.27		6.9 (\pm14.3); 0.04		0.2 (\pm 3.8); 0.81	
Successful measurements of the jugular vein/total scans available after MOG	19/20	19/20	19/20	18/19	16/18	17/19	19/20	18/19
Jugular vein: mean flow rate (ml/kg/min)	3.1 (\pm 1.1)	3.1 (\pm 2.1)	3.1 (\pm 2.0)	3.0 (\pm 2.2)	2.2 (\pm 1.6)	1.8 (\pm 1.8)	3.1 (\pm 2.2)	3.1 (\pm 2.2)
Jugular vein: mean difference from baseline (\pm SD) in %	-	-5.8 (\pm 14.1)	-1.6 (\pm 21.0)	-4.2 (\pm 19.5)	-36.1 (\pm33.1)	-47.0 (\pm26.9)	-0.9 (\pm 12.8)	-5.6 (\pm 25.1)
Jugular vein: p-values	-	0.4265	0.9996	0.9048	0.0015	<0.0001	0.9996	0.8797
Jugular vein: mean flow difference between fast and slow motion (\pm SD) in %; p-value	-		-5.0 (\pm 27.7); 0.47		-10.9 (\pm 37); 0.23		-4.7 (\pm 20.8); 0.35	
CoV (\pm SD) of two repeats in %	5.9 (\pm 11.3)	6.4 (\pm 8.7)	5.6 (\pm 8.4)	7.1 (\pm 14.2)	32.5 (\pm 35.5)	25.0 (\pm 31.0)	5.7 (\pm 7.2)	4.9 (\pm 9.6)
Mean score of raw image data	0	0	0.9	0.8	2	2	0.8	0.9

Table 1. Overview on measurements corrupted with motion on different timepoints of the scan (sections). CoV coefficient of variation, SD standard deviation. Significant values are in bold.

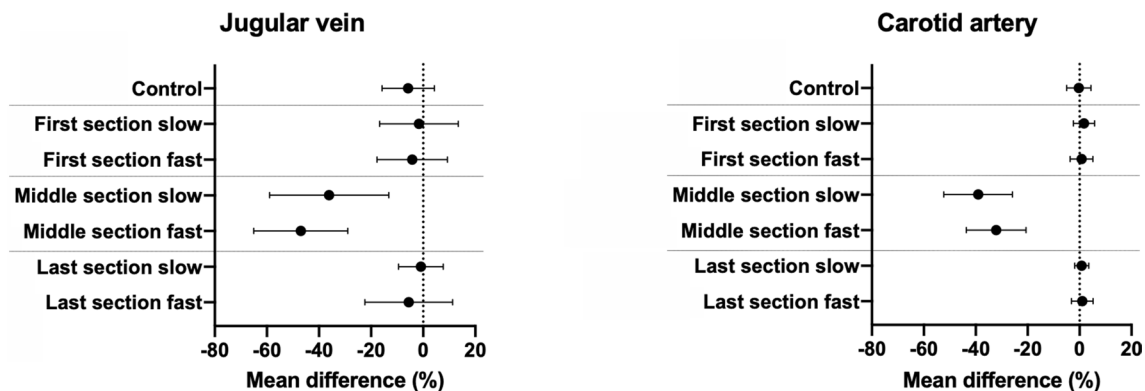


Figure 3. Impact of motion corruption in each section of the scan. The graphs show the mean differences (\pm SD) between the baseline (motion free) acquisition and each category of motion corrupted acquisition for the jugular vein (left) and carotid artery (right). Acquisitions corrupted with motion during the middle section showed significantly lower blood flow measurements compared to the baseline scan. However, acquisitions corrupted with motion in the other two sections, showed no significant bias compared to the baseline scan.

min; $p=0.02$ in the last section respectively). Simulated motion during the middle section caused a significant misdetection of the HR by MOG during fast motion (mean difference $4.9/\text{min} \pm 4.9/\text{min}$; $p=0.01$), whereas corruption with slow motion did not have a significant impact on MOG (mean difference $1.6/\text{min} \pm 8.8/\text{min}$; $p=0.58$). The HR detected by MOG did not show significant differences in between each section. Simulated motion during the middle section of an acquisition resulted in lower volume flow rates over time compared to motion free acquisitions and to acquisitions with motion corruption during the outer two sections as shown in Table 1.

In the carotid artery the mean relative difference between the baseline and the control (both motion free) scans was -0.3% (95% Confidence interval (CI) -5.0 to 4.4% ; $p=0.99$). Scans corrupted with motion in the first and in the last section showed no significant difference in blood flow measurements compared to measurements in the baseline scan without motion [1.1% (95% CI -0.5% to -2.7% ; $p=0.27$)]. For scans corrupted with motion in the middle section blood flow measurements were significantly lower compared to measurements in the baseline scan [-35.6% (95% CI -42.2% to -29.1% ; $p<0.0001$)]. For the jugular vein the mean difference in blood flow measurements between the baseline and the control scans was -5.8% (95% CI -15.8% to -4.3% ; $p=0.43$). Blood flow measurements in acquisitions corrupted with motion in the first and the last section of the scan showed no significant difference compared to the quantifications in the baseline scan [-3.1% (95% CI -8.7% to 2.6% ; $p=0.44$)]. Blood flow volumes in the jugular vein from scans with motion corruption in the middle section were significantly lower compared to those obtained at baseline scans [-41.6% (95% CI -52.4% to -30.7% ; $p<0.0001$)]. A summary of these findings is shown in Fig. 3. The speed of the motion (fast/slow) had a significant impact on flow measurements in the carotid artery during motion in the middle section only ($p<0.05$); however, we could not show any impact of the speed of motion on flow measurements of any other vessels in this study.

For the MRI-scans of the adult volunteers, image scoring was successfully performed in all 155 available images. The distribution of scores is shown Fig. 4 with the mean difference of each individual flow measurement compared to the reference scan in Fig. 5. We could not show any significant difference between the measured flows of images rated with a score of 0 or 1 (referring baseline measurement vs measurements with scores of 0 or 1; $p>0.16$). However, flow measurements in images with a score of 2 showed significantly lower blood flow than their baseline scan (referring baseline measurement vs measurements with scores of 2; $p<0.0001$).

Regarding the interobserver variability in adult data, images rated with a score of 0 and 1 had a very good ICC for flow measurements in the carotid artery and the jugular vein. However, flow measurements of the carotid artery and the jugular vein in images with a score of 2 had a significantly higher inter-observer bias ($p<0.0001$) with a lower ICC in the carotid artery and in the jugular vein compared to measurements in images with a score of zero and one (compare Table 2).

Fetal PC-MRI scoring and interobserver variability. Fetal data was acquired on 10 pregnant women with a mean gestational age of 32 weeks (28–36). Eight pregnant women had a fetus with suspected CHD (seven suspected aortic coarctation, one suspected hypoplastic left heart syndrome) and two were healthy volunteers. Flow measurements were successfully performed in all 10 cases by two observers. No acquisition of the AAO-flow was feasible in the case with suspected hypoplastic left heart syndrome. In one patient no reliable acquisition for the DA could be found to measure blood flow due to severe maternal motion.

Representative magnitude and velocity images of three acquisitions of the MPA obtained from the same fetus and rated with different image scores are shown in Fig. 6. Additionally, flow-curves of the referring fetal measurements are displayed next to flow-curves derived from adult scans with motion corruption during different sections of the scan.

Fetal flow measurements in images with a score of 0 and 1 had a significantly lower inter-observer bias ($p<0.05$) compared to measurements in images with a score of 2. The corresponding ICC showed very good

Distribution of Image Scores (%)

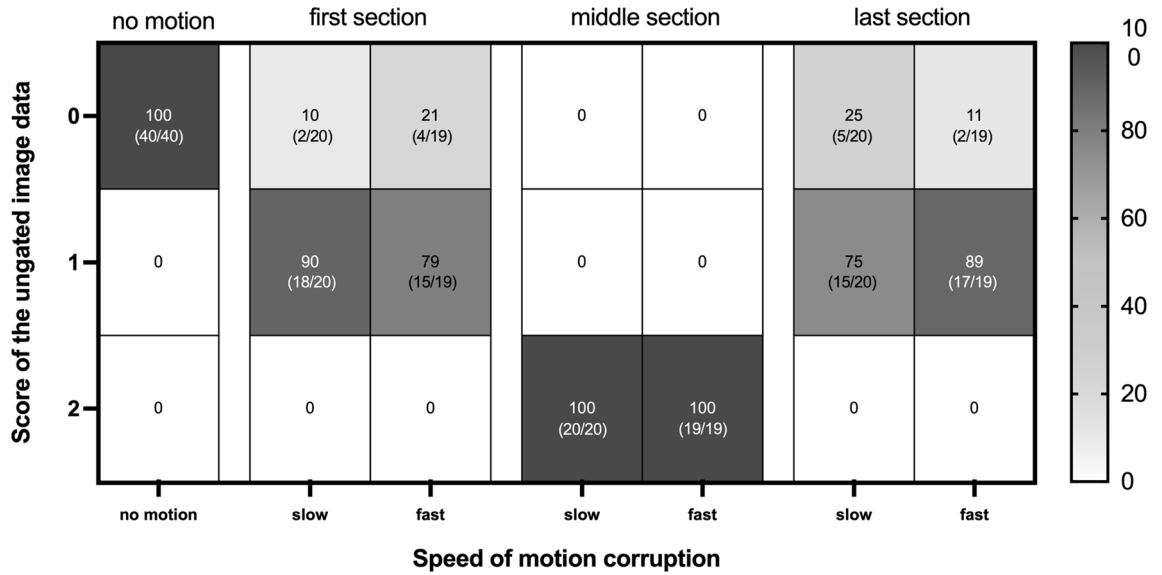


Figure 4. Image scores of scans with motion corruption in each section. Displayed is the absolute and relative number (%) of ungated images rated with a score of zero, one or two sorted by the timepoint (section) and the speed of the corrupting motion. On the righthand side a scale bar shows the matching colour for the referring values in percent. All images without motion were labelled with a score of zero (100%) whereas all images containing motion corruption in the middle section received a score of two (100%). Images with motion in the first or last section were mostly rated with a score of one. None of the images in the first or last section of the scan was rated with a score of two.

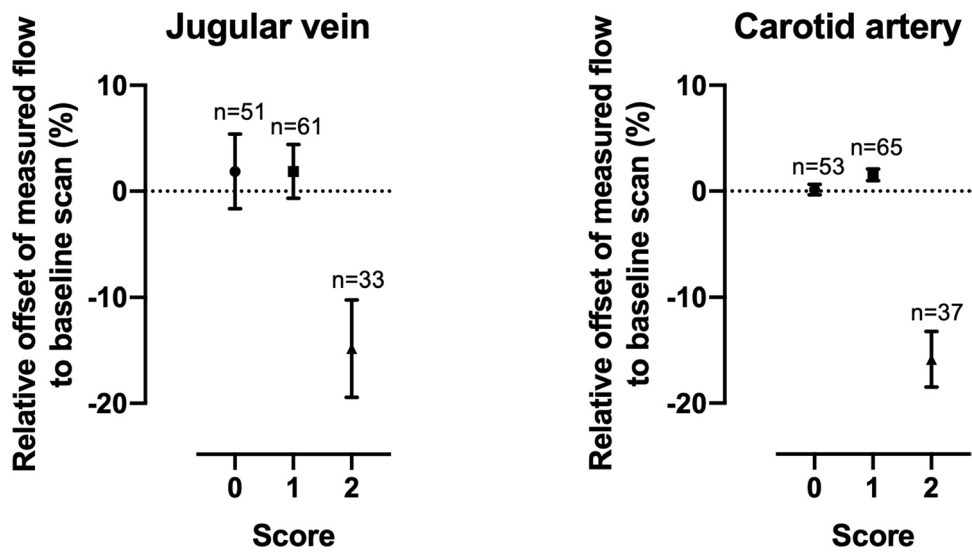


Figure 5. Impact of motion on flow-measurements in images with different scores. The relative deviation in percent (offset) of a flow measurement compared to its reference (baseline) scan without motion as a function of the given score for its referring image. The dots display the mean \pm 95% Confidence Interval. The number of scans rated with an individual score is displayed above the referring score. In both types of vessels, scans scored with a score of two had significantly lower flow compared to scans with a score of zero ($p < 0.0001$). Scans with a score of one showed no significant bias in their flow measurements compared to scans with a score of zero.

results in arterial and in venous flow measurements in images with a score of zero, and in images with a score of one. The ICC was lower for arterial flow measurements and for venous flow measurements in fetal images rated with a score of two (compare Table 2).

Adult measurements	Carotid artery			Jugular vein		
Image score	0	1	2	0	1	2
Number of flow measurements	60	60	36	56	50	33
Mean flow difference in flow measurements of the observers \pm SD (%)	7.1 \pm 4.2	8.5 \pm 5.7	39.7 \pm 34.2	3.2 \pm 2.6	5.8 \pm 6.0	51.6 \pm 55.6
ICC (95% CI)	0.99 (0.98–0.99)	0.98 (0.96–0.99)	0.81 (0.64–0.90)	0.99 (0.99–1.0)	0.99 (0.99–1.0)	0.90 (0.81–0.95)
Significance of the difference—compared to scans rated with zero	–	p=0.86	p<0.0001	–	p=0.81	p<0.0001
Fetal measurements	Artery			Vein		
Image score	0	1	2	0	1	2
Number of flow measurements	3	23	12	5	7	8
Mean flow difference in flow measurements of the observers \pm SD (%)	4.3 \pm 4.8	5.8 \pm 5.1	26.0 \pm 23.4	4.2 \pm 4.4	5.3 \pm 3.1	28.5 \pm 22.4
ICC (95% CI)	0.99 (0.78–1.0)	0.99 (0.97–0.99)	0.86 (0.51–0.96)	0.96 (0.65–0.99)	0.99 (0.94–0.99)	0.76 (–0.20 to 0.95)
Significance of the difference—compared to scans rated with zero	–	p=0.96	p=0.03	–	p=0.99	p=0.02

Table 2. Inter-observer variability in venous and arterial flow measurements in adult and fetal vessels. ICC intra class correlation, SD standard deviation, CI confidence interval. Significant values are in bold.

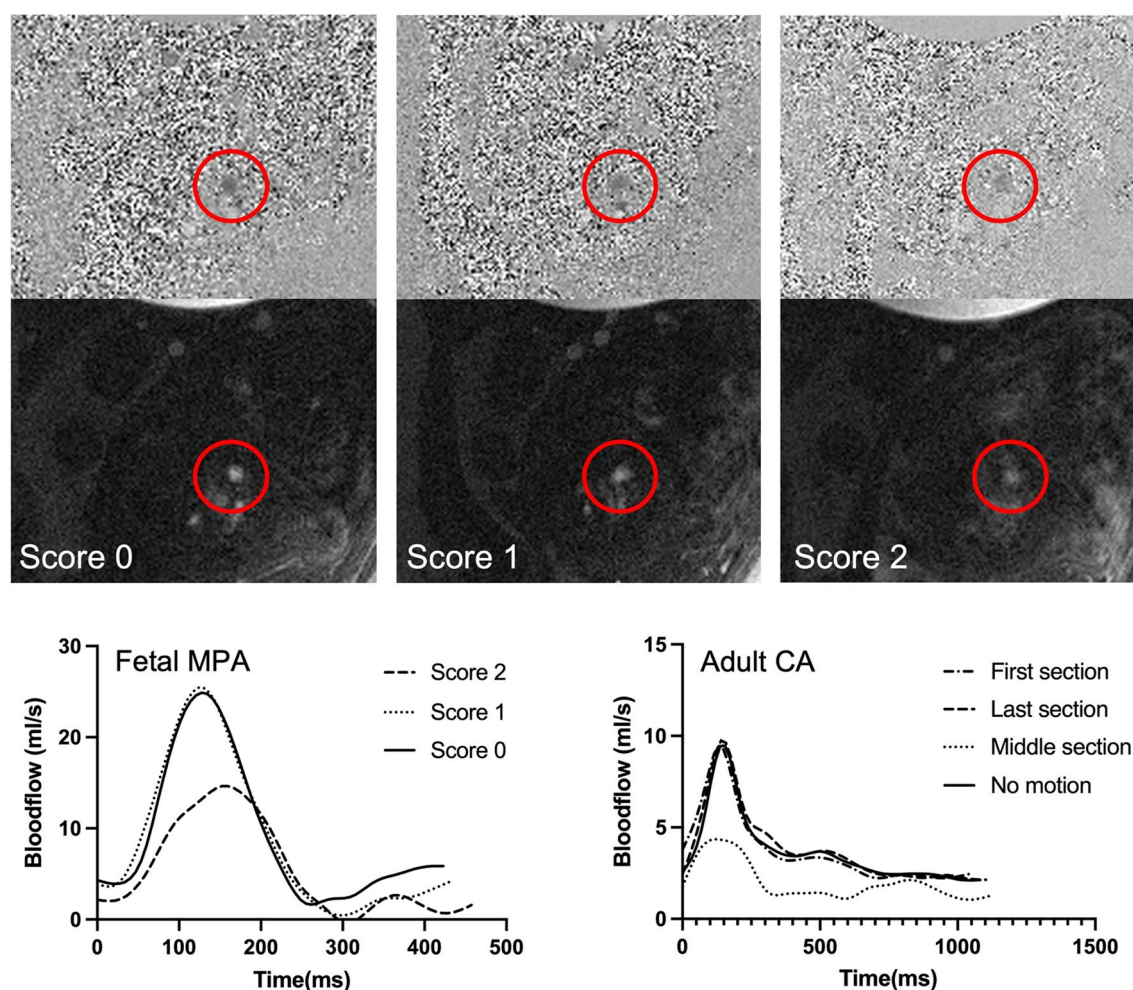


Figure 6. Examples for fetal flow measurements with different scores. Acquisitions of the fetal MPA in the same fetus rated with three different images scores due to different levels of motion corruption. The top row shows the velocity images with the referring magnitude image below. The red circles mark the MPA. The graph at the bottom left shows the flow curves for the acquisitions of the fetal MPA above. On the bottom right, concordant flow curves of measurements in the carotid artery (CA) of an adult during motion corruption in the different sections are displayed.

Discussion

In this study we have provided a detailed insight into the robustness of MOG-PC blood flow imaging in the face of simulated motion and demonstrated that a simple three-point scoring system accurately identifies important motion-corruption on pre-processed images. In particular, any degree of motion during the middle section of the scan (corresponding to the centre of k-space in Cartesian acquisition)²³ was found to corrupt flow measurements unpredictably, leading to underestimation of blood flow measurements in adult datasets and poor interobserver reproducibility in both adults and fetal cases. Interestingly, even if significant differences could be observed in HRs detected by MOG compared to the HRs measured by a surface ECG during motion corruption, those differences were rather small in absolute values. The highest misgating could be observed under the face of simulated fast motion in the middle section. However, this difference is relatively small compared to the error in the blood flow measurements. Even if MOG potentially contributes to false flow measurements during fetal motion, the observations are keeping with established knowledge on the nature of Cartesian k-space acquisition²³, and have been well-described in postnatal PC-MRI acquisitions with conventional ECG-gating^{19,24}. Importantly, data corrupted by motion in this way was readily identified using the three-point scoring system described (scoring 2 out of 2 in all cases). Less significant movement during acquisition, scored as 0 or 1 in this system, did not appear to have any appreciable impact on the accuracy of subsequent flow measurements.

The dominant source of the error appears to be an underestimation of peak flow volumes and lower overall flow rates under the presence of motion. Interestingly, the speed of motion within the tested ranges did not have a major impact on the relative flow error in the in-vivo model. In addition, while the impact of motion was less notable in venous compared to arterial vessels, both showed the same trend in their relative error during motion corruption.

The ability to identify motion-corrupted sequences at the time of acquisition has several potential advantages. Earlier studies on fetal cardiovascular flow imaging mentioned that fetal motion frequently causes the need for image reacquisition^{2,7,11,25}. A simple three point scoring system, such as the one described in this study, could therefore be a significant aid to real-time decision-making at the time of acquisition, potentially reducing the need for multiple repeat sequences, shortening overall scan time as well and the amount of time required for post-processing¹¹. In addition, the majority of studies describing the use of PC-MRI with MOG have been focussed on pregnancy well into the third trimester, in part due an increased likelihood of significant fetal motion at earlier gestations. The ability to robustly assess the degree of fetal motion at the time of acquisition may be a useful tool in applying these methods earlier in pregnancy.

Motion corruption is already shown to be reduced in radial or spiral data acquisitions where the centre of k-space is acquired during all imaging phases^{18,26}. First implementations for the application of multidimensional imaging using radial acquisition in fetuses have already been made and showed promising results and improvements of the flow accuracy when adding motion correction techniques in simulated data^{25,27,28}. Moreover, three-dimensional motion-corrected techniques have been described to assess static anatomical^{9,21}, and more recently functional features of the fetal cardiovascular system²⁹. The findings in this study, along with these other advanced imaging techniques, could potentially be important components in compensating for uncontrolled fetal motion in cardiovascular MRI in the future.

Limitations. The motion device presents a first approach to simulate fetal motion in an in-vivo model.

In reality, fetal motion is more complex and mostly three dimensional including not just in-plane motion from left to right, but also rotational shifts and through plane motion, however, it is likely that significant through plane motion would be recognised at the time of acquisition²¹. This might reduce the applicability of the scoring system as developed in adult scans for fetal acquisitions.

The effect of motion on vessel edge detection for defining the region of interest have not been analysed separately in this experiment, as we expected the information to be included within the blood-flow rates. However, residual artefacts might impact the segmentation during blood flow measurements.

Image quality in fetal scans may be impaired by other factors, such as maternal breathing or other movement, as well other factors affecting MRI signal such as fetal position and maternal habitus. Additionally, smaller vessels will have a broader representation in k-space and therefore might be more sensitive to motion during the outer sections of the acquisition²³. These factors were not specifically investigated in this study.

Similarly, the speed and consistency fetal motion is likely to vary more than simple two-speed model described in this study. Further studies examining the effects of different types and speeds of fetal movements may offer further insights into the nature of these effects in the future. Due to additional motion this would have invariably produced, we were not able to dial up the adult HR to rates of a fetus with a bicycle as done by Seed et al.¹⁵ and instead applied a scaling system to correct for this. Finally, all findings apply for Cartesian acquisitions of k-space in PC-imaging only; further studies are needed to determine the utility of this scoring system using other acquisition methods.

Conclusion

Fetal blood flow measurements in PC-MRI using MOG are robust to fetal motion provided this does not occur during the middle section of Cartesian acquisition. Motion during this period significantly impacts both the accuracy and reproducibility of subsequent flow measurements and can be readily identified on non-processed image data using a simple three-point scoring system.

Data availability

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 24 October 2021; Accepted: 21 March 2022

Published online: 30 March 2022

References

- Lloyd, D. F. A. *et al.* Three-dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: A prospective, single-centre cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **393**, 1619–1627 (2019).
- Salehi, D. *et al.* Utility of fetal cardiovascular magnetic resonance for prenatal diagnosis of complex congenital heart defects. *JAMA Netw. Open* **4**, e213538 (2021).
- Sun, L. *et al.* New advances in fetal cardiovascular magnetic resonance imaging for quantifying the distribution of blood flow and oxygen transport: Potential applications in fetal cardiovascular disease diagnosis and therapy. *Echocardiogr. Mt. Kisco N* **34**, 1799–1803 (2017).
- Arheden, H. *et al.* Accuracy of segmented MR velocity mapping to measure small vessel pulsatile flow in a phantom simulating cardiac motion. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **13**, 722–728 (2001).
- Nayak, K. S. *et al.* Cardiovascular magnetic resonance phase contrast imaging. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **17**, 71 (2015).
- Powell, A. J. & Geva, T. Blood flow measurement by magnetic resonance imaging in congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* **21**, 47–58 (2000).
- Jansz, M. S. *et al.* Metric optimized gating for fetal cardiac MRI. *Magn. Reson. Med.* **64**, 1304–1314 (2010).
- Kording, F. *et al.* Evaluation of an MR compatible Doppler-ultrasound device as a new trigger method in cardiac MRI: A quantitative comparison to ECG. *Biomed. Tech. (Berl)* <https://doi.org/10.1515/bmt-2013-4267> (2013).
- van Amerom, J. F. P. *et al.* Fetal cardiac cine imaging using highly accelerated dynamic MRI with retrospective motion correction and outlier rejection. *Magn. Reson. Med.* **79**, 327–338 (2018).
- Haris, K. *et al.* Self-gated fetal cardiac MRI with tiny golden angle iGRASP: A feasibility study. *J. Magn. Reson. Imaging* **46**, 207–217 (2017).
- Roy, C. W. *et al.* Dynamic imaging of the fetal heart using metric optimized gating. *Magn. Reson. Med.* **70**, 1598–1607 (2013).
- Prsa, M. *et al.* Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **7**, 663–670 (2014).
- Salehi, D. *et al.* Quantification of blood flow in the fetus with cardiovascular magnetic resonance imaging using Doppler ultrasound gating: Validation against metric optimized gating. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **21**, 74 (2019).
- Tsai-Goodman, B., Zhu, M. Y., Al-Rujaib, M., Seed, M. & Macgowan, C. K. Foetal blood flow measured using phase contrast cardiovascular magnetic resonance—Preliminary data comparing 1.5 T with 3.0 T. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **17**, 30 (2015).
- Seed, M. *et al.* Feasibility of quantification of the distribution of blood flow in the normal human fetal circulation using CMR: A cross-sectional study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **14**, 79 (2012).
- Bidhult, S. *et al.* Independent validation of metric optimized gating for fetal cardiovascular phase-contrast flow imaging. *Magn. Reson. Med.* **81**, 495–503 (2019).
- Kording, F. *et al.* Dynamic fetal cardiovascular magnetic resonance imaging using Doppler ultrasound gating. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **20**, 17 (2018).
- Huang, S. Y. *et al.* Body MR imaging: Artifacts, k-space, and solutions. *Radiographics* **35**, 1439–1460 (2015).
- Markl, M. & Hennig, J. Phase contrast MRI with improved temporal resolution by view sharing: k-space related velocity mapping properties. *Magn. Reson. Imaging* **19**, 669–676 (2001).
- Kainz, B. *et al.* Fast volume reconstruction from motion corrupted stacks of 2D slices. *IEEE Trans. Med. Imaging* **34**, 1901–1913 (2015).
- van Amerom, J. F. P. *et al.* Fetal whole-heart 4D imaging using motion-corrected multi-planar real-time MRI. *Magn. Reson. Med.* **82**, 1055–1072 (2019).
- Hayat, T. T. A. *et al.* Optimization and initial experience of a multisection balanced steady-state free precession cine sequence for the assessment of fetal behavior in utero. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **32**, 331–338 (2011).
- Mezrich, R. A perspective on K-space. *Radiology* **195**, 297–315 (1995).
- Maki, J. H., Prince, M. R., Londy, F. J. & Chenevert, T. L. The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality. *J. Magn. Reson. Imaging* **6**, 642–651 (1996).
- Goolaub, D. S. *et al.* Fetal flow quantification in great vessels using motion-corrected radial phase contrast MRI: Comparison with Cartesian. *J. Magn. Reson. Imaging* **53**, 540–551 (2021).
- Wright, K. L., Hamilton, J. I., Griswold, M. A., Gulani, V. & Seiberlich, N. Non-Cartesian parallel imaging reconstruction. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* **40**, 1022–1040 (2014).
- Goolaub, D. S. *et al.* Multidimensional fetal flow imaging with cardiovascular magnetic resonance: A feasibility study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* **20**, 77 (2018).
- Schrauben, E. M. *et al.* Fetal hemodynamics and cardiac streaming assessed by 4D flow cardiovascular magnetic resonance in fetal sheep. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **21**, 8 (2019).
- Roberts, T. A. *et al.* Fetal whole heart blood flow imaging using 4D cine MRI. *Nat. Commun.* **11**, 4992 (2020).

Acknowledgements

The authors thank Christopher Bunton and the NHS-Workshop at St Thomas Hospital London for their help with the technical development and implementation of the motion device. We want to thank Prof. Titus Kühne for his intellectual input and the cooperation throughout the whole project. Additionally, the authors thank Circle Cardiovascular Imaging for providing a research licence for the cardiovascular flow measurements.

Author contributions

A.S. designed and structured the experiment as well as analysed and interpreted the data. Additionally, he was the major contributor in writing the manuscript. M.P., J.S., and D.L. were involved in the recruiting and scanning of the patients and volunteers as well as analysing the data. D.L. additionally contributed in the structure of the manuscript and the experiment. T.R. majorly contributed the technical developments by setting up the research sequences, the analysing and converting tools for the experiment. K.P., J.H. and R.R. were involved in the planning of the current study as well as in the planning of parts of the experimental design and simulation of motion. J.H. contributed major ideas in the structure of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

AS was supported by the Deutsche Herzstiftung and by Circle Cardiovascular Imaging. The authors also acknowledge support from the iFind Project (Wellcome Trust EPSRC IEH Award WT102431/Z/13/Z), the Wellcome Trust EPSRC Centre for Medical Engineering, and the Department of Health via the National Institute for Health Research comprehensive Biomedical Research Centre award to Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, King's College London and King's College Hospital NHS Foundation Trust.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Schulz A, Lloyd DFA, van Poppel MPM, Roberts TA, Steinweg JK, Pushparajah K, Hajnal JV, Razavi R “Structured analysis of the impact of fetal motion on phase-contrast MRI flow measurements with metric optimized gating”, in Scientific Reports, March 2022, Vol. 12, AN 5395 (IF 4,379)

Evertz R*, Lange T*, Backhaus SJ, Schulz A, Beuthner BE, Topci R, Toischer K, Puls M, Kowallick JT, Hasenfuß G, Schuster A „Artificial intelligence enabled fully automated CMR function quantification for optimized risk stratification in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement“ in Journal of Interventional Cardiology, vol. 2022, Article ID 1368878, 9 pages (IF 2,279)

Backhaus SJ., Rösel SF, Schulz A, Lange T, Hellenkamp K, Gertz RJ, Wachter R, Steinmetz M, Kutty S, Raaz U, Friede T, Seidler T, Uecker M, Hasenfuß G, Schuster A „Real-time CMR Imaging for Non-Invasive Characterisation of HFpEF: Medium-Term Outcomes of the HFpEF Stress Trial“ in JACC: Cardiovascular Imaging, May 2022, 15 (5) 943–945 (IF 14,805)

Alexander Schulz, Andreas Schuster „Personalisierte Ischämiediagnostik beim chronischen Koronarsyndrom“ in Der Internist, July 2021, Vol. 62, Page 729-740 (IF 0,743)

David F.A. Lloyd, Milou P.M. van Poppel, Kuberan Pushparajah, Trisha V. Vigneswaran, Vita Zidere, Johannes Steinweg, Joshua F.P. van Amerom, Thomas A. Roberts, Alexander Schulz, Marietta Charakida, Owen Miller, Gurleen Sharland, Mary Rutherford, Joseph V. Hajnal, John M. Simpson, Reza Razavi “Analysis of 3-Dimensional Arch Anatomy, Vascular Flow, and Postnatal Outcome in Cases of Suspected Coarctation of the Aorta Using Fetal Cardiac Magnetic Resonance Imaging” in Circulation: Cardiovascular Imaging, July 2021, Vol. 14, Page 583 – 593 (IF 7,792)

David F A Lloyd, Kuberan Pushparajah, John M Simpson, Joshua F P van Amerom, Milou P M van Poppel, Alexander Schulz, Bernard Kainz, Maria Deprez, Maelene Lohezic, Joanna Allsop, Sujeev Mathur, Hannah Bellsham-Revell, Trisha Vigneswaran, Marietta Charakida, Owen Miller, Vita Zidere, Gurleen Sharland, Mary Rutherford, Joseph V Hajnal, Reza Razavi „Three-Dimensional visualisation of the fetal heart using prenatal MRI with motion-corrected slice-volume registration: a prospective single-centre cohort study“ in The Lancet, April 2019, Vol. 393, Page 1619 – 1627 (IF 60,392)

Muehlberg F, Funk S, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Blaszczyk E, Schulz A, Ghani S, Reichardt A, Reichardt P, Schulz-Menger J “Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy”, in ESC Heart Failure, August 2018, Vol. 5, Page 620 – 629 (IF 4,411)

Alexander Schulz, Milou P.M. van Poppel, Thomas A. Roberts, David F.A. Lloyd, Anthony N. Price, Kuberan Pushparajah, Joseph V. Hajnal, Reza Razavi, „Intra- and inter-user variability in vascular flow rates in forty-nine fetuses using phase contrast MRI with metric optimised gating“, Moderated E-Poster, SCMR, February 2019

Danksagung

Ich möchte vom Herzen meinen beiden Promotionsbetreuern Prof. Titus Kühne und Prof. Reza Razavi danken, welche mich unermüdlich mit Ideen inspiriert haben und mir gleichzeitig einzigartige Möglichkeiten zur Entfaltung eigener Konzepte ließen. Zu jederzeit förderten sie die Arbeit mit konstruktiver Kritik und unterstützen mich trotz Freiräumen stets, den richtigen Kurs zu finden.

Ein besonderer Dank geht an die Arbeitsgruppe des fetalen MRTs am King's College London, die mir ein einzigartiges Arbeitsumfeld geboten hat und mir stets half neue Blickwinkel und Anregungen zu finden

Insbesondere möchte ich David Lloyd, Milou van Poppel und Thomas Roberts erwähnen. Sie haben mich nicht nur geduldig in die Methodik eingeführt, sondern auch durch Höhen und Tiefen des Projektes begleitet. Zudem verhalf mir Joseph Hajnal mit gnadenloser Ehrlichkeit und viel Liebe zum Detail das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen und aus neuen Perspektiven kennenzulernen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Ermöglichung dieser Arbeit und ihre unerschütterliche Unterstützung in allen Belangen während der gesamten Zeit.

Vor allem aber möchte ich meiner Freundin Laura Mothes danken, welche mir selbst in Phasen tiefster Resignation eine unvergleichliche Motivation geschenkt hat. Ihr Verständnis und ihre Hilfe in den Tiefen des Entstehungsprozesses waren unentbehrlich.

Ich möchte diese Arbeit meiner Großmutter Angelika Menger widmen. Trotz des fehlenden fachlichen Verständnisses halfen mir ihre unersättliche Neugierde und ihre Erkundigungen nach dem aktuellen Stand der Arbeit zu der schlussendlichen Fertigstellung.