

Aus der Klinik für Kinderkardiologie am
Deutschen Herzzentrum Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Magnetresonanz-geführte perkutane Implantation von
Herzklappenstents in Aortenposition**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Meinus
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. A. Kühne
2. Prof. Dr. med. B. Stiller
3. Priv.-Doz. Dr. med. L. Schmitz

Datum der Promotion: 20. November 2009

Zusammenfassung

Einleitung: Für Klappeninterventionen in Aortenposition ist die Darstellung der Koronarien, der Mitralklappe sowie der Aortenklappe von Bedeutung. Die Magnetresonanztomographie ermöglicht die Abbildung kardiovaskulärer Anatomie mit hoher Weichteilgewebedifferenzierung. Sie stellt dadurch eine attraktive Methode zur kathetergeführten Implantation von Herzklappen in Aortenposition dar.

Material, Methoden und Ergebnisse: Die endovaskuläre Intervention wurde in einem tierexperimentellen Studiendesign an Schweinen (n=6) durchgeführt. Verwendet wurde ein Aortenklappenstent, gefertigt aus einer trikuspiden Polytetrafluorethylen-Herzklappe (Impra, Phoenix, U.S.A), die in einen selbstexpandierenden Nitinolstent (Bard/Angiomed, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Durchmesser von 20 mm eingenäht wurde. Der Herzklappenstent wurde in ein 10 French messendes Applikationssystem (Bard/Angiomed, Karlsruhe, Deutschland) geladen. Die Kathetervisualisierung erfolgte anhand von passivem Tracking mit ferromagnetischen Suszeptibilitätsmarkern. Unter Magnetresonanztomographie konnten detaillierte dreidimensionale Informationen über die Position des Applikationssystems und die umgebenden Weichteilstrukturen gewonnen werden; dies ermöglichte die Visualisierung der Mitralklappe, Aortenklappe und der Koronarostien. Die Implantation eines Herzklappenstents in aortaler nativer Herzklappenposition gelang in sämtlichen sechs Versuchen. Die postinterventionelle Evaluation des phasischen aortalen Blutflusses anhand von Phasenkontrastmagnetresonanztomographie zeigte keine Insuffizienz in vier Fällen und eine leichte Insuffizienz in zwei Fällen. Eine Aortenklappenstenose, eine Funktionseinschränkung des anterioren Mitralklappensegels oder eine Verlegung der Koronarostien wurde nicht beobachtet. In der Autopsie wurde die korrekte Position des Herzklappenstents bestätigt.

Schlussfolgerung: Die transkutane Implantation eines Herzklappenstents in Aortenposition kann erfolgreich unter magnetresonanztomographischer Echtzeitkontrolle durchgeführt werden.

Abstract

Background: The ability of real-time magnetic resonance imaging to acquire images with high soft tissue contrast for visualization of the aortic valve and coronary arteries makes this technique attractive for transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic position.

Methods and Results: The endovascular intervention was performed in a swine model. The implanted device comprised a tricuspid teflon heart valve, which was sutured into a selfexpanding nitinol stent. The valved stent was compressed and front loaded into a 10 French delivery system. Catheter visualization was achieved by the use of small magnetic resonance susceptibility markers, which were easily perceptible to the observer. Magnetic resonance imaging provided detailed three dimensional information about the position of the delivery system and its surrounding anatomy including the mitral valve, aortic valve and coronary arteries. Accurate transcatheter implantation of the prosthetic valve was achieved in all six cases. Postinterventional assessment of phasic aortic blood flow using velocity encoded cine magnetic resonance imaging showed no aortic regurgitation in four and mild in two cases. Aortic valve stenosis, obstructed coronary arteries or wall motion abnormalities were not observed. At autopsy, there was no evidence of vascular or myocardial damage.

Conclusions: Transcatheter implantation of valved stents in the aortic valve position can be accurately performed under real-time magnetic resonance imaging guidance.

Schlagwörter

Interventionelle Magnetresonanztomographie - Echtzeitmagnetresonanztomographie - transkutaner Aortenklappenersatz - Herzklappenstent - passives Kathetertracking

Keywords

Interventional magnetic resonance imaging - real-time magnetic resonance imaging - percutaneous aortic valve replacement - aortic valve stent - passive catheter tracking

Widmung

Für Papi

Das Wichtigste, das Du mich gelehrt hast, ist die Liebe zum Leben, und diese und Dich werde ich immer in meinem Herzen tragen.

Danke, dass Du mir immer ermöglicht hast, meine Träume zu verwirklichen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Transkutane Therapie von Herzklappenvitien.....	11
1.2	Magnetresonanztomographie als diagnostische Methode: Untersuchung von Anatomie und Funktion.....	14
1.2.1	<i>Sequenzen</i>	16
1.2.2	<i>Strahlenbelastung</i>	16
1.3	Magnetresonanztomographie als Methode zur Führung von Katheterinterventionen.....	17
1.3.1	<i>Tracking</i>	18
1.3.2	<i>Interaktive Echtzeitmagnetresonanztomographie</i>	20
1.3.3	<i>Aktueller Stand der Forschung</i>	21
1.3.4	<i>Aortenklappenersatz unter Magnetresonanztomographie</i>	21
1.4	Arbeitshypothese.....	22
2	Materialien und Methodik.....	23
2.1	Versuchstiere.....	23
2.2	Materialien.....	23
2.2.1	<i>Herzklappenstent</i>	23
2.2.2	<i>Applikationssystem</i>	25
2.3	Methodik.....	26
2.3.1	<i>Bildakquisition</i>	26
2.3.2	<i>Interventionsprozedur</i>	28
2.3.3	<i>Herzklappenimplantation</i>	30
2.3.4	<i>Versuchsablauf</i>	31

3	Ergebnisse	33
3.1	Präinterventionelle Messungen.....	33
3.2	Intervention.....	34
3.3	Postinterventionelle Messungen.....	36
4	Diskussion	41
4.1	Transkutane Applikation eines Herzklappenstents.....	42
4.2	Magnetresonanztomographie: Darstellung der Morphologie und Messung der Funktion.....	45
4.3	Intervention unter Magnetresonanztomographie.....	47
4.3.1	<i>Allgemeines</i>	47
4.3.2	<i>Passives Tracking</i>	48
4.3.3	<i>Zugang zum Patienten</i>	50
4.3.4	<i>Magnetresonanztomographie-kompatible Materialien: Implantate, Katheter und Führungsdrähte</i>	51
4.3.5	<i>Sicherheitsaspekte und gesundheitliche Überlegungen</i>	54
4.3.6	<i>Stentablage unter interventioneller Magnetresonanztomographie</i>	55
4.4	Limitationen.....	56
5	Schlussfolgerung	57
6	Literaturverzeichnis	58
7	Abbildungsverzeichnis	69
8	Danksagungen	70

Abkürzungsverzeichnis

TR	Time-to-repeat
TE	Time-to-echo
FOV	Field of view
RFOV	Rectangular field of view
Venc	Velocity encoded
KG	Körpergewicht
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres ensystolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
XMR-Einheit	Durchleuchtungs-und Magnetresonanztomographieeinheit
MRT-Labor	Magnetresonanztomographielabor

1 Einleitung

Die Mortalität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnte in den vergangenen Jahrzehnten durch Fortschritte in der medizinischen Diagnostik und Therapie deutlich gesenkt werden [1, 2]. Diese Patientengruppe ist jedoch durch eine hohe Morbidität gekennzeichnet, die oftmals mit einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität verbunden ist. Häufig besteht die Notwendigkeit, chirurgische und interventionelle Eingriffe mehrfach im Leben durchzuführen. Die Entwicklung von Behandlungskonzepten, die eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ermöglichen, ist daher anzustreben. Dies beinhaltet die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden zur optimierten Therapieplanung und einen zunehmenden Ersatz von chirurgischen Techniken durch Hybrid- oder Transkathetertechniken [3-7]. Eine weitere Forderung ist, dass diagnostische und interventionelle Verfahren möglichst mit bildgebenden Techniken durchgeführt werden, die nicht auf dem Einsatz von ionisierenden Röntgenstrahlen beruhen. Dies trifft für die Magnetresonanztomographie zu. Die Entwicklung schneller Aufnahmetechniken hat die Magnetresonanztomographie dabei von einer rein diagnostischen zu einer therapeutischen Methode erweitert, mit der sich endovaskuläre Interventionen durchführen und die Effekte katheterbasierter Behandlungen unmittelbar darstellen lassen [3, 8-10].

Auf dieser Grundlage wurde ein Verfahren zur transkutanen Implantation von Herzklappen in Aortenposition entwickelt und seine Durchführbarkeit an einer tierexperimentellen Studie geprüft.

Die folgenden Kapitel sollen Aufschluss über den aktuellen Stand der Forschung zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie geben; dies gegliedert in die Unterpunkte:

- 1.1. Transkutane Therapie von Herzklappenvitien
- 1.2. Magnetresonanztomographie als diagnostische Methode
- 1.3. Magnetresonanztomographie als Methode zur Führung von Katheterinterventionen

1.1 Transkutane Therapie von Herzklappenvitien

In der Kardiologie wurde in den letzten zwei Dekaden eine Vielzahl neuer diagnostischer und interventioneller Methoden entwickelt [11]. Auf dem Gebiet des Herzklappenersatzes ist aktuell die perkutane Implantation von Herzklappenstents in pulmonaler Position klinisch etabliert [12]. Die Implantation in Aortenposition ist verstärkt in das Zentrum wissenschaftlichen Interesses gerückt. Klinische Anwendung findet sie zurzeit nur bei Patienten mit „end-stage“ Herzinsuffizienz, die inoperabel sind oder deren Operabilität mit sehr hoher Letalität verknüpft ist [13, 14].

1952 führten Hufnagel et al. den ersten Herzklappenersatz an Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz durch. Die Herzklappe wurde anhand eines transkutanen Verfahrens retrograd in der Aorta descendens implantiert. Diese Technik wurde an einem kleinen Patientenkollektiv mit Aortenklappeninsuffizienz genutzt [15-19]. Die Entwicklung der Herz-Lungenmaschine erlaubte die Operation am offenen Thorax und 1960 die erste erfolgreiche Implantation in subkoronarer Position durch Harken et al. [20]. Seitdem ist der Herzklappenersatz ein vorrangig herzchirurgisches Feld gewesen. In den letzten zwei Dekaden hat sich die Prognose von Patienten mit Herzklappenerkrankungen deutlich verbessert. Fortschritte im nicht-invasiven Monitoring, Herzklappendesign und Herzklappenrekonstruktionstechniken sowie ein besseres Timing im Herzklappenersatz haben dazu beigetragen [21]. Die Entwicklung eines minimal-invasiven Verfahrens des Herzklappenersatzes ohne Thorakotomie wäre eine attraktive Alternative zu den etablierten chirurgischen Verfahren [22].

Die Herzkatheterisierung ist zu einer der wichtigsten Untersuchungen zur Diagnostik kardialer Erkrankungen geworden. Auch hat sie insbesondere bei angeborenen Herzfehlern die herzchirurgische Therapie verändert und bei einigen Indikationen sogar ersetzt. Eine Vielzahl an Kathetertechniken wurde entwickelt. Verbesserungen in Design, Material und Funktionalität von Stents, Applikationssystemen, Führungsdrähten und Herzklappen ermöglichen eine zunehmende Anzahl von Herzkatheterinterventionen: Atriale Ballonseptostomie, Ballondilatation der Pulmonal- und Aortenklappe, Stentimplantation, Atriumseptum-Defekt-Verschluss und Ventrikelseptum-Defekt-Verschluss [8, 11, 23-33].

Die minimal-invasive Therapie der Aortenklappenstenose begann mit der

Valvuloplastie [25, 34-36]. Bei überzeugenden Kurzzeitergebnissen zeigte dieses Verfahren jedoch hohe Restenosierungsraten (>60% nach 6 Monaten und 100% nach 2 Jahren) [36-39]. Aktuell richtet sich großes wissenschaftliches Interesse auf die perkutane Applikation von Herzklappenstents in Aorten- und Pulmonalklappenposition.

Seit den 60er Jahren wurden verschiedene Systeme zum transkutanen Katheter-geführten Ersatz von Herzklappen entworfen. Die klinisch relevanten Herzklappendesigns basieren aktuell auf Kippscheiben-, Flügelklappen-, Ballon- und Stent-Designs.

In experimentellen und ersten klinischen Studien konnte die Durchführbarkeit des transkutanen Herzklappenersatzes gezeigt werden. 1992 publizierten Andersen et al. erste Ergebnisse zur transkutanen Implantation von Ballon-dilatierbaren Aortenklappenstents in der Aorta descendens [40]; weitere Versuche folgten [41]. Im selben Jahr erschienen Ergebnisse von Pavcnik et al. zur perkutanen Implantation eines selbstexpandierenden Kugel-Käfig-Herzklappenstents in der Aorta ascendens [42]. Erhebliche technische Probleme ließen jedoch seinerzeit eine Umsetzung in klinische Studien nicht zu. Bonhoeffer et al. gelang nach erfolgreichen Vorversuchen an Schafen die perkutane Implantation eines Pulmonalklappenstents im Conduit eines 12-jährigen Jungen mit Klappendysfunktion [27, 28]. Dies stellte einen Meilenstein in der Entwicklung von Verfahren zur perkutanen Implantation von Herzklappenstents dar. Seitdem erfolgten mehr als 500 Implantationen in pulmonaler Position mit vielversprechenden Ergebnissen [12, 43-45]. Tierexperimentelle Studien zum Herzklappenersatz in Aortenposition folgten [46-54]. Dieser stellte sich aufgrund der anatomischen Nähe zu den Koronarostien als auch zur Mitralklappe als diffiziler heraus; eine Fehlpositionierung kann zur lebensbedrohlichen Okklusion der Koronarostien oder Obstruktion der Mitralklappe führen.

2002 gelangen Cribier et al. der erste transkutane Katheter-geführte Aortenklappenersatz in subkoronarer Position an einem Patienten mit Aortenklappenstenose, der für einen chirurgischen Eingriff aufgrund der schlechten klinischen Situation nicht in Betracht kam [14]. Es folgten weitere Implantationen an einem Patientenkollektiv, das aufgrund von weiteren Risikofaktoren für einen chirurgischen Ersatz nicht geeignet war [55]. Die RECAST- und I-REVIVE Studien

(Studienzeitraum 2003-2005) schließen mittlerweile mehr als 280 Patienten ein und zeigen bereits bessere Ergebnisse als nach Valvuloplastie [13, 55-57]. Endgültige Ergebnisse stehen noch aus.

Die vorliegende Versuchsreihe entstand zeitgleich zu den initialen Bemühungen Bonhoeffers und Cribiers und kann somit zu den ersten Schritten auf dem Weg zur Entwicklung eines Verfahrens zur transkutanen Katheter-geführten Implantation von Herzklappen gezählt werden.

Bei weiterem technischen Fortschritt und Erfahrungswachstum könnte die minimal-invasive Applikation von Herzklappen bei ausgesuchten Patientengruppen eine attraktive Alternative zur chirurgischen Implantation von Herzklappenprothesen am offenen Herzen mit Kardioplegie und Anschluss des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine darstellen, auch für Patienten ohne Kontraindikationen für eine Operation.

1.2 Magnetresonanztomographie als diagnostische Methode: Untersuchung von Anatomie und Funktion

Aufgrund verbesserter Diagnostik und Therapie erreichen immer mehr Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. Bei ihnen werden im Laufe des Lebens eine Vielzahl diagnostischer Interventionen nötig [1,2]. Ein Teil der Patienten erleidet nach Therapie von Aortenklappenvitien Restenosen, Insuffizienzen oder die Entstehung von Aneurysmata. Um diese frühzeitig zu erkennen und bei hämodynamischer Relevanz zu intervenieren sind sorgfältige Kontrollen in regelmäßigen Abständen Voraussetzung.

Die Magnetresonanztomographie ist eine zur kardiovaskulären Diagnostik etablierte Methode, mit der Anatomie und Funktion detailliert untersucht werden können. Sie ermöglicht eine beliebige Schnittebenenführung ohne Replazierung des Patienten sowie eine akkurate Darstellung der Gefäßanatomie bei hohem sowie variablem Weichteilkontrast und ohne Anwendung ionisierender Strahlen [58-64].

In der Diagnostik von Herzklappenerkrankungen sind vor allem die Darstellung der Klappenanatomie, die Beurteilung der Klappenfunktion (Stenose- und Regurgitationsgrad) sowie die Evaluation des Effektes der valvulären Dysfunktion auf die weiteren kardialen Strukturen und die kardiale Funktion von Bedeutung.

Diese Informationen werden in der klinischen Praxis derzeit meist durch die Kombination von Echokardiographie und Angiographie gewonnen. Die Magnetresonanztomographie bietet demgegenüber den Vorteil, die benötigten Daten mit einem sicheren, nicht-invasiven diagnostischen Verfahren in einer Messung zu erfassen.

Die Darstellung der Klappenanatomie ist aufgrund der den dünnen Herzklappen inhärenten geringen Protonendichte sowie der schnellen Bewegungsmuster in der Magnetresonanztomographie mit Schwierigkeiten verbunden. Die Entwicklung schneller Sequenzen hat die Visualisierung verbessert [65]. Der Goldstandard bleibt jedoch die Echokardiographie. Die Anwendung der Echokardiographie geht mit mehreren Vorteilen einher. Dazu zählen eine gute Verfügbarkeit, eine hohe Bildrate, ein guter Weichteilkontrast und gute Integrationsmöglichkeiten in die interventionelle Umgebung sowie das Ausbleiben ionisierender Strahlung [21].

In der Diagnostik von Klappeninsuffizienzen stellt die Magnetresonanztomographie ein einfaches, nicht-invasives, direktes Verfahren zur qualitativen und quantitativen Untersuchung des Regurgitationsjets dar [66-69]. Im Gegensatz dazu ist die Echokardiographie nur ein semiquantitatives Verfahren, bei dem sich Limitationen in der Messgenauigkeit besonders bei gleichzeitig bestehender ventrikulärer Dysfunktion ergeben [70-72].

Auch in der Diagnostik der Klappenstenosen hat sich die Magnetresonanztomographie als qualitatives und quantitatives Verfahren etabliert; sowohl die Herzklappenöffnungsfläche als auch der Stenosejet können visualisiert und gemessen werden [73-78].

Die diagnostische Magnetresonanztomographie liefert neben Informationen zur Klappenanatomie und Klappenfunktion auch Informationen zur kardialen Funktion (Ventrikelgröße, -funktion und -masse) und anderen kardiovaskulären Strukturen [62, 64, 79-85].

In der Planung der Intervention bei Aortenklappenstenose hat sich die ventrikuläre Funktion als wichtiger Prognoseparameter erwiesen [86]. Durch die Entwicklung von modernen „Steady state free precession“-Sequenzen mit hohem Blut-Endokard-Kontrast konnte eine akkurate Delineation des Endokards ohne Kontrastmittelapplikation erreicht werden, sodass zur Auswertung im Gegensatz zur Echokardiographie (Annahme einer ellipsoiden Form des linken Ventrikels) keine geometrischen Annahmen getroffen werden müssen [63, 83, 87]. Dies ermöglicht eine präzise Aussagekraft über die globale und regionale Ventrikelfunktion, Wanddicke und Wandbewegung. Die Einführung von „Steady state free precession“-Sequenzen hat dabei die Akquirierungszeit verkürzt. Die hohe Bildqualität hat zudem zu einer geringeren Interobserver-Variabilität in der Auswertung geführt und auch die Auswertung anhand von semi-automatischen Computerprogrammen ermöglicht [88].

Somit ist die Magnetresonanztomographie für die prä- und postoperative Langzeitverlaufskontrolle und die Evaluation bei Herzklappen-interventionen gut geeignet. In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Herzklappenprothesen sicher in Magnetfeldern hoher Stärke untersucht werden können [89-91].

1.2.1 Sequenzen

Für die Erfolge in der diagnostischen Magnetresonanztomographie war die Entwicklung neuer Sequenzen maßgeblich. Moderne „Steady state free precession“-Sequenzen ermöglichen eine funktionelle Untersuchung des kardiovaskulären Systems wie die Bestimmung der Ventrikelvolumina, Myokarddicke und systolischer Wanddickenzunahme [87,88]. Die Geschwindigkeitskodierte Phasenkontrast-magnetresonanztomographie ermöglicht Blutflussquantifizierungen und die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit [64, 92-95].

1.2.2 Strahlenbelastung

Die üblicherweise eingesetzten diagnostischen bzw. therapeutischen Katheterisierungen unter Röntgendurchleuchtung gehen mit ionisierender Strahlung und Gabe jodhaltiger Kontrastmittel einher, welche potentiell nephrotoxisch sind und allergische Reaktionen verursachen können [96]. Das Risiko einer Tumorinduktion ist nach Einwirkung ionisierender Strahlung erhöht und umso größer, je jünger der Patient ist [97-100]. Auch für das medizinische Personal beinhalten Katheterisierungen unter Röntgendurchleuchtung gesundheitliche Risiken, zum einen durch die Belastung mit ionisierender Strahlung, zum anderen durch die muskuloskeletalen Folgeerscheinungen durch das Tragen schwerer Bleiwesten [101].

1.3 Magnetresonanztomographie als Methode zur Führung von Katheterinterventionen

Die in den letzten Jahren eingesetzte Kathetertechnik erfolgte vorrangig unter Röntgendurchleuchtung oder mittels Ultraschall. Die Grenzen der konventionellen Angiographie werden mit der Durchführung immer komplizierterer Katheterinterventionen deutlich. Diese benötigen zum einen längere Interventionszeiten mit einer dadurch erhöhten Strahlenbelastung. Zum anderen ist eine detaillierte präinterventionelle Planung sowie eine präzise anatomische Positionierung des Katheters essenziell für den Erfolg des Eingriffs. Die akkurate Platzierung von Instrumenten in der Herzklappenregion ist durch die nur zweidimensionale Schnittführung und den geringen Weichteilkontrast unter Röntgenkontrolle schwierig. Auch beim Ultraschall ergeben sich aufgrund des akustischen Schallfensters und der geringen räumlichen Auflösung Limitationen [102].

Mit modernen Magnetresonanztomographen können in Echtzeit anatomische Strukturen mit verschiedenen Kontrastcharakteristika abgebildet, Funktionsparameter des kardiovaskulären Systems quantifiziert und die Führung endovaskulärer Katheter kontrolliert werden. Multiplanare zweidimensionale als auch dreidimensionale Bildgebung ist möglich [103, 104]. Grundlage hierfür waren neue technische Errungenschaften. Maßgeblich war die Weiterentwicklung von magnetresonanztomographischer Hardware und Software: Magneten höherer und homogenerer Feldstärken und steilerer Gradienten, Multikanalempfänger und neue Technologien in schnellen Bildsequenzen.

Um die Sicherheit der mittels Magnetresonanztomographie geführten Interventionen zu gewährleisten, ist ein Orten der Instrumente unabdinglich. Zur Visualisierung interventioneller Instrumente im Magnetresonanzbild stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Ansätze können grob in drei Kategorien unterteilt werden: Aktives, passives und semiaktives Tracking. Die interventionellen Instrumente sollten idealerweise gut sichtbar, aber ohne störende Artefakte darstellbar sein.

1.3.1 Tracking

Beim **passiven Tracking** wird der Katheter selbst dargestellt. Viele der genutzten Katheter und Applikationssysteme sind aus polymeren Materialien, die eine geringe Suszeptibilität besitzen, sodass sie schlecht mittels Magnetresonanztomographie visualisiert werden können. Unabhängig von der Bildqualität sind deshalb Hilfsmittel zur Visualisierung dünner Plastikkatheter notwendig. Mit den verwendeten Materialien werden meist negative Kontraste (Suszeptibilitätsartefakte/ Feldinhomogenitäten/ Kohlenstoffdioxid) erzeugt, seltener auch positive, zum Beispiel mit Gadolinium [105-107].

Geeignet sind passive lokale Marker entlang von Kathetern und Führungsdrähten [108-111] oder die Füllung des Katheterschafts bzw. -ballons mit Gadolinium [112-114] oder Kohlenstoffdioxid [115, 116].

Die Artefakte und somit die Visualisierung sind in hohem Maße abhängig von der Magnetfeldstärke, der räumlichen Orientierung des Markers zum Hauptmagnetfeld, der Pulssequenz und anderen Bildparametern [105]. Probleme des passiven Trackings ergeben sich unter anderem aus der Volumenmittelung, die zur Überlagerung der passiven Marker führen kann. Zusätzlich können passive Marker leicht verloren gehen, wenn sie sich aus der Schnittebene bewegen. Große Suszeptibilitätsmarker können zu Inhomogenitäten führen, die die Visualisierung der Nachbarstrukturen einschränken. Magnetische Suszeptibilitäten $\mu > 2,0$ (bei 1,5 Tesla) resultieren in Suszeptibilitätsartefakten, die eine exakte Lokalisation der Katheter oft unmöglich machen [117, 118].

Ein wesentlicher Vorteil des passiven Trackings besteht darin, dass keine zusätzliche Nachbearbeitung der aufgenommenen Bilder oder spezielle Hardwarekomponenten benötigt werden.

Aktive Tracking Methoden verwenden eine direkte elektrische Verbindung zum Magnetresonanzsystem [119, 120]. Mittels des Signals von Empfängerspulen in der Katheterspitze oder einer Dipolradiofrequenzantenne wird deren Position ermittelt. Dieses Verfahren ermöglicht eine bi- oder triplanare direkte und somit bessere Ortung des Katheters. Die Instrumente können unabhängig von der

gewählten Pulssequenz mit hohem Kontrast visualisiert werden. Eine Bildsubtraktion ist nicht notwendig. Dies führt zu einer schnelleren und für Bewegungsartefakte weniger anfälligen Darstellung der Marker. Aktives Feedback der Marker ermöglicht die Anpassung der Schnitfführung an die Lokalisation der Marker [121-124]. Jedoch birgt dieses Verfahren auch ein Sicherheitsrisiko. Es kann Hitzeinduktion im Bereich des elektrischen Leiters entstehen [119, 125-127]. In verschiedenen Studien wurde dieses Problem durch Einbau von Stromkreisen zur Entkopplung der leitenden Kabel angegangen [128]. Nachteilig ist darüber hinaus, dass durch die aktiven Marker meist nur ein Punkt des Katheters visualisiert wird. Zur Verbesserung können mehrere Spulen integriert werden. Dies reduziert aber wiederum die Katheterflexibilität, die essenziell für die Durchführbarkeit von vaskulären Interventionen ist [125, 126].

Semiaktive Katheter enthalten Spulen, die auf die Larmfrequenz des Magnetresonanztomographen getrimmt sind, und ohne einen elektrisch leitenden Transmissionsdraht ein Signal erzeugen, das zur Ortung genutzt werden kann. Beim semiaktiven Kathetertracking werden von außen gegebene Radiofrequenzimpulse verstärkt. Dies führt zu einer Signalanhebung durch erhöhte Flipwinkel. Ein wesentlicher Nachteil dieser Technik besteht darin, dass das Signal von der Orientierung des Instrumentes im magnetischen Feld abhängig ist. Die Anbringung der Spulen im Winkel zueinander ist ein Ansatz, diese Problematik zu lösen. Durch diese Methode ist eine gute Ortung und automatisches Tracking möglich [129-132]. Bevor diese Instrumente jedoch am Menschen angewandt werden können, müssen sie soweit verkleinert werden, dass sie mit der Flexibilität und Manövrierfähigkeit der Katheter nicht mehr interferieren und an die gängigen Durchmesser der Applikationssysteme angepasst sind. Auch die Sicherheitsbestimmungen müssen weiter evaluiert werden.

1.3.2 Interaktive Echtzeitmagnetresonanztomographie

Endovaskuläre Interventionen stellen höchste Anforderungen an die bildgebende Leistungsfähigkeit der gewählten Magnetresonanzsequenz. Gefäße und Organe des Patienten sind durch Fluss, Pulsation und Atmung ebenso in Bewegung wie die endovaskulären Instrumente. Einer der wichtigsten technischen Fortschritte für die interventionelle Magnetresonanztomographie war die Entwicklung von schnellen „Steady state free precession“-Sequenzen, die bei hohem Weichteil- und Signalkontrast zwischen Blut und Endokard eine kontinuierliche Darstellung der Anatomie ermöglichen, und der entsprechenden Verarbeitungshardware, die die schnelle Akquisition, Rekonstruktion und Visualisierung von Schnittebenen möglich gemacht hat [87, 88, 102, 116, 121, 133-135]. Bei einer Akquisitionszeit um 12 Bildern pro Sekunde wird unter Magnetresonanzkontrolle für das menschliche Auge Echtzeit erreicht (Magnetresonanzfluoroskopie); und es ist kein EKG-Gating mehr notwendig. Die Magnetresonanzfluoroskopie ermöglicht aufgrund von geringer Latenz ein unmittelbares Feedback durch den Untersucher. Über einen in der Magnetresonanzeinheit angebrachten „Im Raum“-Interventionsmonitor und eine interaktive Bedienungskonsole können Bilder gespeichert und Bildgebungsparameter angepasst werden. Magnetresonanzkompatibles Equipment wie radiofrequenzabgeschirmte Bildschirme, Pulsoxymeter, EKG-Monitore, Anästhesie-Equipment und Kontrastmittelinjektoren, die sicher innerhalb der 5-Gauss-Linie benutzt werden können, sind erhältlich [136, 137].

1.3.3 Aktueller Stand der Forschung

Unter Magnetresonanzkontrolle wurden in der Vergangenheit erfolgreich kardiovaskuläre Katheterisierungen [113, 121, 138], perkutane Ballonangioplastien [124, 139, 140], Implantationen von Stents [33, 130, 141, 142] und Verschlüsse von Vorhofseptumdefekten [143-145] in Tierversuchen durchgeführt. Auch erste Katheterisierungen und Interventionen bei Patienten zeigten positive Ergebnisse [3, 116]. Die klinische Anwendbarkeit der Methode ist jedoch noch sehr begrenzt. Haupthindernis ist ein Mangel an geeigneten Kathetern und Führungsdrähten, die im Magnetresonanzbild gut darstellbar sind, mit dem System kompatibel und hinsichtlich ihrer Sicherheit für den Patienten unbedenklich sind. Weitere Limitationen bestehen in der zu unpräzisen Ortung der Instrumente, in der fehlenden Kompatibilität einiger Hardwareprodukte und in dem eingeschränkten Zugang zum Patienten, selbst innerhalb neuer offener Magnetresonanztomographen.

1.3.4 Aortenklappenersatz unter Magnetresonanzkontrolle

Gegenüber der konventionellen Angiographie gestattet die Magnetresonanztomographie dem Interventionalisten zum einen eine genauere Visualisierung und Ausmessung anatomischer Strukturen, zum anderen eine genaue Lokalisation der Instrumente bei Darstellung der anatomischen Nachbarstrukturen. Insbesondere bei der Applikation von Herzklappenstents ist eine akkurate Positionierung essenziell, um eine Verlegung der Koronarostien oder der anterioren Mitralklappe zu vermeiden.

1.4 Arbeitshypothese

Ziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit eines minimal-invasiven Verfahrens zur Applikation von Herzklappenstents in Aortenposition unter Magnetresonanztomographie zu untersuchen.

Im tierexperimentellen Versuchsdesign wurde

- (1) die Ablage eines selbstgefertigten Herzklappenstents unter Magnetresonanztomographie,
- (2) das Tracking anhand von Suszeptibilitätsmarkern und
- (3) die morphologischen und funktionellen Fähigkeiten der Magnetresonanztomographie zur prä- und postinterventionellen Evaluation untersucht.

2 Materialien und Methodik

2.1 Versuchstiere

Die Intervention wurde an 6 Schweinen („Deutsche Landrasse“) mit einem Gewicht von 25 kg +/-5 kg durchgeführt.

2.2 Materialien

2.2.1 Herzklappenstent

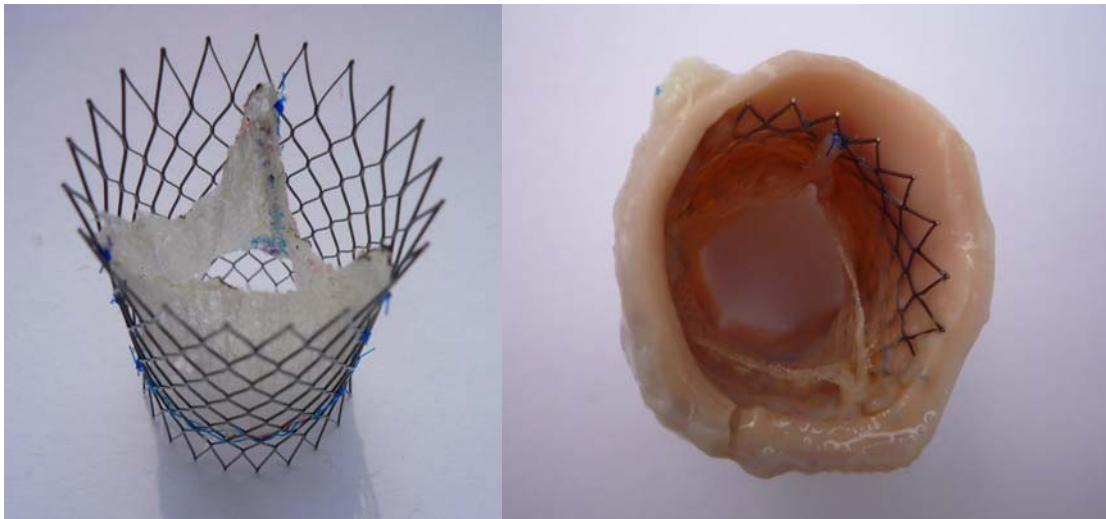


Abbildung 1: Photographien eines selbstexpandierenden unbeschichteten Nitinolstent mit einer integrierten trikuspiden Polytetrafluorethylen-Herzklappe

Es handelte sich um einen selbstexpandierenden unbeschichteten Nitinolstent (Bard/Angiomed, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Länge von 25 mm. Der Stent bestand aus Material mit einer Suszeptibilität von etwa 240×10^{-6} (dimensionslos), und verursachte nur geringe Suszeptibilitätsartefakte. Die mechanische Belastbarkeit der Herzklappenstents wurde in in-vitro Vorversuchen getestet. In diesen konnten keine signifikanten Ermüdungserscheinungen festgestellt werden.

In den Stent wurde eine 0,12 mm dicke trikuspide Polytetrafluorethylenklappe

(Impra, Phoenex, U.S.A) eingenäht. Die Klappe besaß eine für die Intervention erwünschte Mechanik, die einen näherungsweise physiologischen Blutfluss ermöglicht, eine hohe Komprimierbarkeit sowie eine Magnetresonanzkompatibilität zur nicht-invasiven Verlaufskontrolle.

Sterilisation des Herzklappenstents

Die Sterilisation des Herzklappenstents erfolgte durch Gasdampfsterilisierung (Formaldehyd 3%-Gasdampfgemisch, 60°C) in den tierexperimentellen Einrichtungen der Charité - Campus Virchow Klinikum.

2.2.2 Applikationssystem

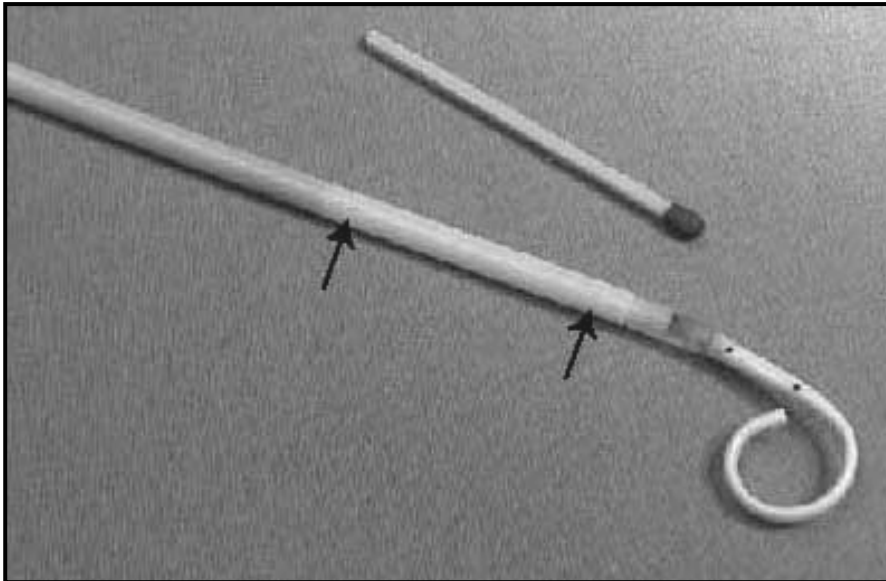


Abbildung 2: Photo des Applikationssystems des Herzklappenstents. Zu beachten sind die am proximalen und distalen Ende des Stents angebrachten passiven Marker (→).

Der Herzklappenstent wurde komprimiert und in die Spitze eines 10 French messenden spezialangefertigten Applikationssystems (Bard/Angiomed, Karlsruhe, Deutschland) geladen (Abb.2). Die Katheter besaßen keine eisenhaltige Metallumspinnung. Zur Visualisierung während der Intervention wurden kleine ferromagnetische Marker an der Außenseite des Applikationssystems angebracht. Eine optimale Visualisierung wurde bei Markern der Maße $0,5 \times 0,5 \times 0,5$ mm und einer Suszeptibilität von 20×10^{-4} (dimensionslos) erreicht. Diese wurden so positioniert, dass sie das distale und das proximale Ende des Herzklappenstents im Applikationssystem markierten. Zusätzlich zur Markierung der Enden des Herzklappenstents wurde ein Pigtail-Katheter am distalen Ende des Applikationssystems angebracht, um das Risiko einer Myokardverletzung weiter zu minimieren. Das Arbeitslumen des Applikationssystems betrug 0,035 inch.

Alle Materialien waren biokompatibel und für die Anwendung am Menschen zugelassen.

2.3 Methodik

2.3.1 Bildakquisition

Zur Bildakquisition wurde ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Philips Intera CV, Release 10) mit „Im Raum“-Interventionsmonitor benutzt (Abb. 3). Es wurde mit einer kombinierten Sende- und Empfangs-Herzspule gearbeitet. Diese war mit der Daten- und Bildauswertestationen (Easy Vision, Sun-Workstation mit Maas-Software) verbunden.



Abbildung 3: Magnetresonanztomograph mit Patientenlagerungstisch und interventionellem Monitor

Die Magnetresonanztomographie wurde anhand von Echtzeitmagnetresonanztomographie-Sequenzen (Interactive real-time steady-state free precession Sequenzen) durchgeführt. Sequenzparameter waren: TR=2,7 ms, TE=1,4 ms, Flip-Winkel=55, FOV=variabel (200-350), RFOV=80%, Matrix 144x144, Schichtdicke: variabel (8-10 mm), k-space filling=radial. Akquisitionsrate: 9 frames/s, Rekonstruktions- und Displayrate=online.

Die kardiovaskuläre Anatomie, Ventrikelfunktion und myokardiale Wandbewegung wurden mit Cine-Magnetresonanztomographie erfasst. Zur Evaluation der ventrikulären Funktion und der Wandbewegung wurden Standardprotokolle übernommen [62, 87, 146, 147]. Es wurden folgende Parameter angewendet: TR=2,7 ms, TE=1,4 ms, Flip-Winkel 50, FOV=variabel (200-350), Matrix 256x256, Schichtdicke= 5 mm, prospektives Gating, Phasen=Herzfrequenz abhängig > 20, EKG-Gating=prospektiv.

Postinterventionell wurde der Blutfluss durch das Stentlumen mit Phasenkontrastmagnetresonanztomographie („Velocity encoded cine gradient-echo“-Sequenzen) gemessen [95]. Es wurden folgende Parameter angewendet: TR=16 ms, TE= 9 ms, Flip-Winkel= 15, FOV=variabel (200-350), RFOV=50%, Matrix 256x256, Schichtdicke= 8 mm, retrospektives Gating, Phasen= 25, Flussrichtung= through-plane, V enc= 200 cm/s.

2.3.2 Interventionsprozedur

Aktenzeichen und Datum der behördlichen Genehmigung: G 0233/03, 24.11.2003

Insgesamt wurden sechs Schweine (25 ± 5 kg) untersucht. Alle Versuche erfolgten in Einverständnis und mit der Zustimmung des Ausschusses für Tierversuche an der Charité - Campus Virchow Klinikum und am Deutschen Herzzentrum Berlin.

Die Tiere wurden vor dem Zeitpunkt des Eingriffs vier Stunden nüchtern gehalten. Zur Einleitung der Narkose und zur Anlage eines intravenösen Zugangs wurden die Tiere im tiermedizinischen Operationsraum durch eine intramuskuläre Injektion mit 20-25 mg / 10 kg KG Ursotamin (Ketaminhydrochlorid; Serumwerk Bernburg; Bernburg, Deutschland), 3-5 mg / kg KG Stressnil (Azaperon; Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) und 1 mg Atropin (Atropinsulfat; B. Braun Melsungen AG) sediert. Nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs in einer Ohrvene und Gabe von intravenösen Hypnotika (0,15-0,3 mg/kg/KG Etomidat Lipuro) wurden die Tiere unter Sicht mit einem Tubus der Größe I.D. 6,0 – 7,0 endotracheal intubiert. Die Beatmung erfolgte maschinell mit einer Atemfrequenz von 10-12 Zügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von 10-15 ml/kg KG (Dräger, Sulla 800 V). Dabei wurde ein EtCO_2 von 32-36 mmHg angestrebt. Der Beatmungsdruck lag bei 20-25 cm H_2O .

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie während des Eingriffs wurde durch die Gabe von 1,5-2% Isofluran, Lachgas (N_2O) und Sauerstoff (O_2) (im Verhältnis von 60 % / 40 % ($\text{N}_2\text{O}:\text{O}_2$)) gewährleistet. Die Bestimmung der Anästhesietiefe erfolgte anhand von kontinuierlichem Elektrokardiogramm sowie durch Überwachung der Atemfrequenz, der Sauerstoffsättigung, der Körpertemperatur und des Kornealreflex.

Nach Lokalanästhesie mit Lidocain (2%) wurde in der A. carotis nach Seldinger Technik ein Gefäßzugang gelegt. Über einen Nitinolführungsdraht wurde eine 12 French Schleuse (Langschleuse, Cook, Dänemark) platziert. Nach Platzierung der Schleuse wurden die Tiere in die Magnetresonanzeinheit transferiert und dort im Magnetresonanztomographen „feet first“ positioniert. Während des Transports sowie der gesamten Intervention wurden die Sauerstoffsättigung und das Elektrokardiogramm des Tieres kontinuierlich überwacht.

Nach Abschluss der Intervention wurden die Katheter aus dem Gefäßsystem entfernt und eine Analgesie mit Lidocain (2%) am Punktionsort durchgeführt. Die Versuchstiere wurden direkt nach der Katheterintervention durch intravenöse Gabe von Natrium-Phenobarbital (200mg/kg) in eine tiefe Narkose versetzt, mit Pankuronium (Pankuroniumbromid) muskelrelaxiert und zuletzt mit Kaliumchlorid (7,5 %) euthanasiert. Die Position des Herzklappenstents wurde nach Thorakotomie per Autopsie genau bestimmt.

2.3.3 Herzklappenimplantation

Präinterventionell wurde anhand von Cine-Magnetresonanztomographie die kardiovaskuläre Anatomie evaluiert. Dies umfasste die folgenden Parameter:

- (1) Position der Koronarabgänge im parasagittalen 2-Kammer-Blick und in der axialen Bildebene auf Höhe der Aortenklappe.
- (2) Diameter des Aortenklappenannulus, Aortensinus, A. ascendens.
- (3) Distanz zwischen dem Aortenklappenannulus und den Koronarostien.
- (4) Distanz zwischen dem Aortenklappenannulus und dem anterioren Segel der Mitralklappe.

Nach den Messungen wurden die Bildebenen in der Operationskontrolleinheit der Bildauswertungsstation gespeichert, um sie gegebenenfalls während der Intervention nutzen zu können.

Das Applikationssystem wurde unter Magnetresonanztomografie von der rechten A. carotis in den linken Ventrikel vorgeführt. Das Vorbringen des Kathetersystems wurde in den sagittalen und axialen Bildebenen überwacht. Die Visualisierung des Applikationssystems erfolgte anhand der passiven Marker, die am proximalen und distalen Ende des Herzklappenstents lokalisiert waren. Während des Vorbringens wurden die Koordinaten der Marker in axialen und sagittalen Ebenen dargestellt, bis sich der distale Suszeptibilitätsmarker in beiden Ebenen genau auf Höhe des Aortenklappenannulus befand. Die Position wurde mit Cine-Magnetresonanztomografie bestätigt. Der Herzklappenstent wurde durch Retraktion des Applikationssystems und somit Auslösen des selbstexpandierenden Mechanismus des Herzklappenstents unter Magnetresonanztomografie abgelegt.

Nach der Intervention wurde das Applikationssystem aus der Aorta und der A. carotis entfernt. Die Intervention wurde **postinterventionell** anhand folgender Kriterien evaluiert:

- (1) Die Durchgängigkeit des Aortenklappenstents,
- (2) der Mitralklappe und
- (3) der Koronarostien.
- (4) Die biventrikuläre Wandbewegung wurde untersucht, um zu beurteilen, ob eine Wandbewegungsstörung in Ruhe (als Zeichen einer myokardialen Ischämie) entstanden ist.

- (5) Der Quantitative Blutfluss im Aortenklappenstentlumen wurde beurteilt. Die Klappenregurgitation wurde wie folgt klassifiziert: milde Regurgitationsfraktion: <20%, moderate Regurgitationsfraktion: 20-40%, schwere Regurgitationsfraktion: >40%.
- (6) Linksventrikuläre Funktion: Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen. Die Ejektionsfraktion [%] wurde anhand folgender Formel berechnet: $[(\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}) / \text{enddiastolisches Volumen}] * 100$.
- (7) Nach Abschluss der Intervention wurde nach Thorakotomie und Autopsie die Position und Morphologie des Aortenklappenstents beurteilt.

Statistik zur prä- und postinterventionellen kardialen Funktionsmessung

Die Daten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern erhoben. Die Werte wurden als Mittelwert \pm SD ausgewertet. Der gepaarte Student T-Test wurde angewandt, um die Messungen prä- und postinterventionell zu vergleichen. Alle durchgeführten Interventionen wurden anhand von Cine-Magnetresonanzbildern dokumentiert und durch drei unabhängige Untersucher ausgewertet.

2.3.4 Versuchsablauf

Die Prämedikation fand in den universitären Tierställen statt. Die Intubation und Platzierung des Einführungssystems erfolgte im Angiographielabor der tierexperimentellen Einrichtung. Für die magnetresonanztomographische Untersuchung wurde das narkotisierte Tier über ein unterirdisches Tunnelsystem zum Deutschen Herzzentrum Berlin transportiert. Der Transport dauerte zwischen 10-15 Minuten. Die Ablage des Herzklappenstents unter Magnetresonanztomographie erfolgte im Magnetresonanzlabor des Deutschen Herzzentrums Berlin.

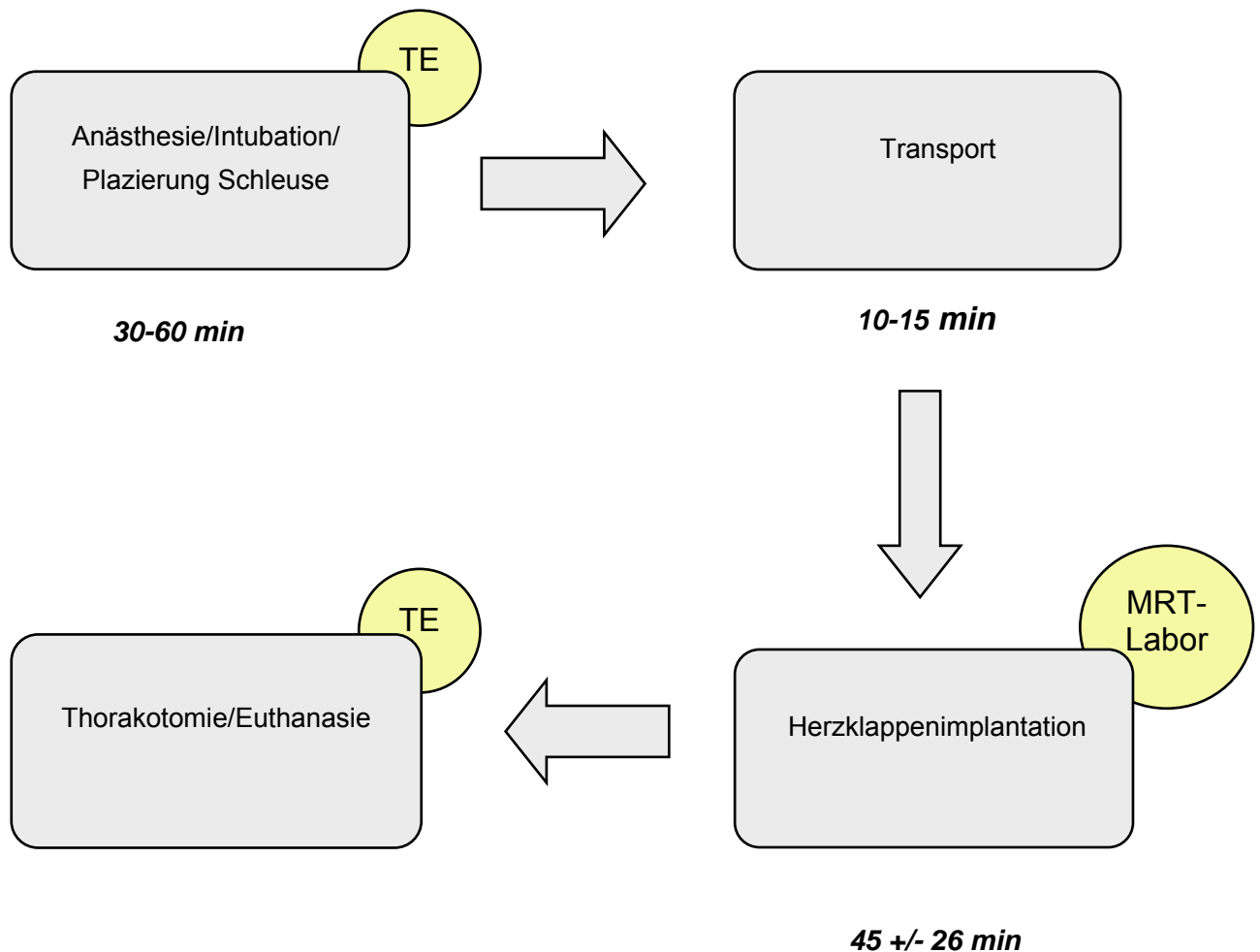


Abbildung 4: Wesentliche Schritte und zeitliche Abfolge der Prozedur

TE: Tierexperimentelle Einrichtungen

MRT-Labor: Magnetresonanztomographielabor im Deutschen Herzzentrum Berlin

3 Ergebnisse

Die Implantation einer künstlichen Herzklappe in Aortenposition konnte bei allen sechs Versuchstieren durchgeführt werden. Dabei konnten präinterventionell die Dimensionen der kardiovaskulären Anatomie mittels Magnetresonanztomographie genau bestimmt werden. Die Interventionen verliefen komplikationslos. Während der Stentablage wurden keine Fehlpositionierung, keine vaskuläre Perforation und kein Trauma beobachtet. Postinterventionell wurden keine Funktionseinschränkungen des Herzklappenstents festgestellt.

3.1 Präinterventionelle Messungen

Die Evaluation der kardiovaskulären Anatomie mittels Cine-Magnetresonanztomographie gelang in allen Versuchen.

- (1) Die Koronarabgänge wurden dargestellt.
- (2) Der Durchmesser des Aortenklappenannulus, des Aortensinus und der Aorta ascendens betrug jeweils 17 ± 2 mm, 19 ± 4 mm und 18 ± 3 mm.
- (3) Die Distanz zwischen dem Aortenklappenannulus und den Koronarostien betrug 9 ± 3 mm.
- (4) Die Distanz zwischen dem Aortenklappenannulus und dem anterioren Segel der Mitralklappe betrug 7 ± 3 mm.

Die Messungen bestätigten, dass die Anatomie der Versuchtiere für eine Implantation der Herzklappenstents geeignet war.

3.2 Intervention

Katheterdesign und Marker

Die Suszeptibilitätsmarker produzierten kleine Artefakte, die während der Magnetresonanzmessungen leicht zu lokalisieren waren (*Abb. 5 und 6*). Schnelles und zuverlässiges passives Kathetertracking war sowohl mit Cine- als auch mit Echtzeitmagnetresonanztomographie möglich (*Abb. 5 und 6*). Die Katheter konnten gut visualisiert und problemlos in die Aorta dirigiert werden.

Sichtbarkeit der Anatomie

Mit Magnetresonanzfluoroskopie als auch mit Cine-Magnetresonanztomographie konnten die anatomischen Landmarken, Gefäße und kardialen Strukturen mit hohem Weichteilkontrast dargestellt werden (*Abb. 5 und 6*). Es wurde keine signifikante Latenz zwischen Bildakquirierung und Bilddisplay detektiert. Geringe Verschiebungen der Bildgebungsebene parallel zur Planungsebene waren ohne signifikante Zeitverzögerung möglich. Das Applikationssystem konnte aufgrund dieser detaillierten Bildgebung unter Darstellung der umgebenden Strukturen inklusive der Aortenklappe, der Koronarostien und des anterioren Mitralklappensegels genau positioniert werden (*Abb. 6*).

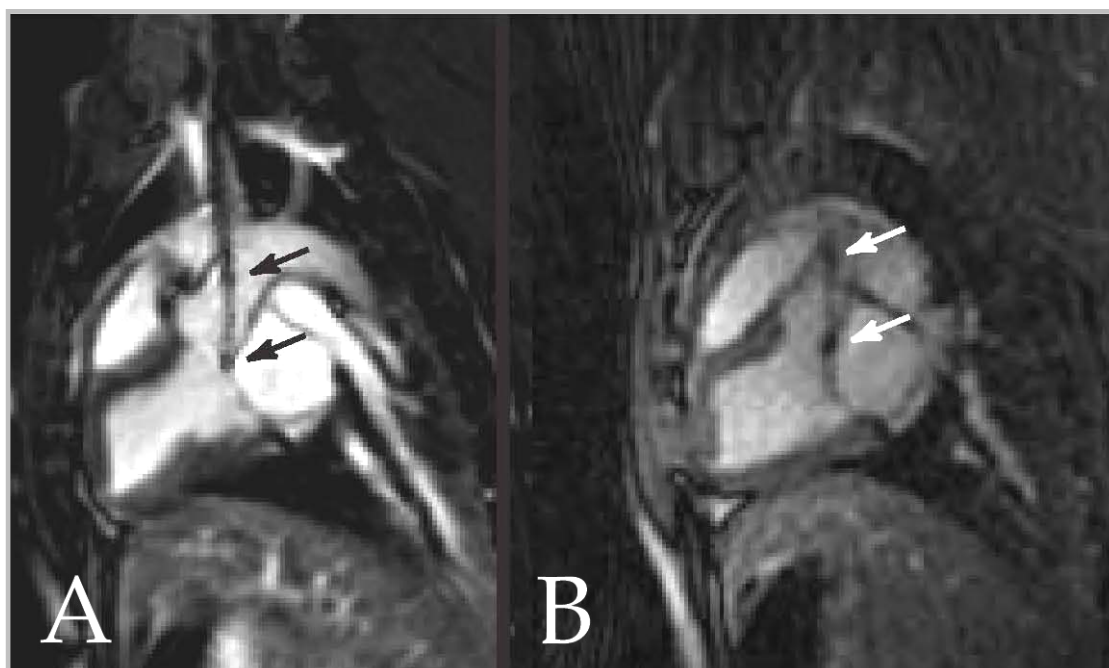


Abbildung 5: Cine-Magnetresonanz- (A) und Echtzeitmagnetresonanzbild (B) des Herzens im parasagittalen 2-Kammer-Blick. Die passiven Suszeptibilitätsmarker (Pfeile) indizieren die Position des Herzklappenstents im Applikationssystem.

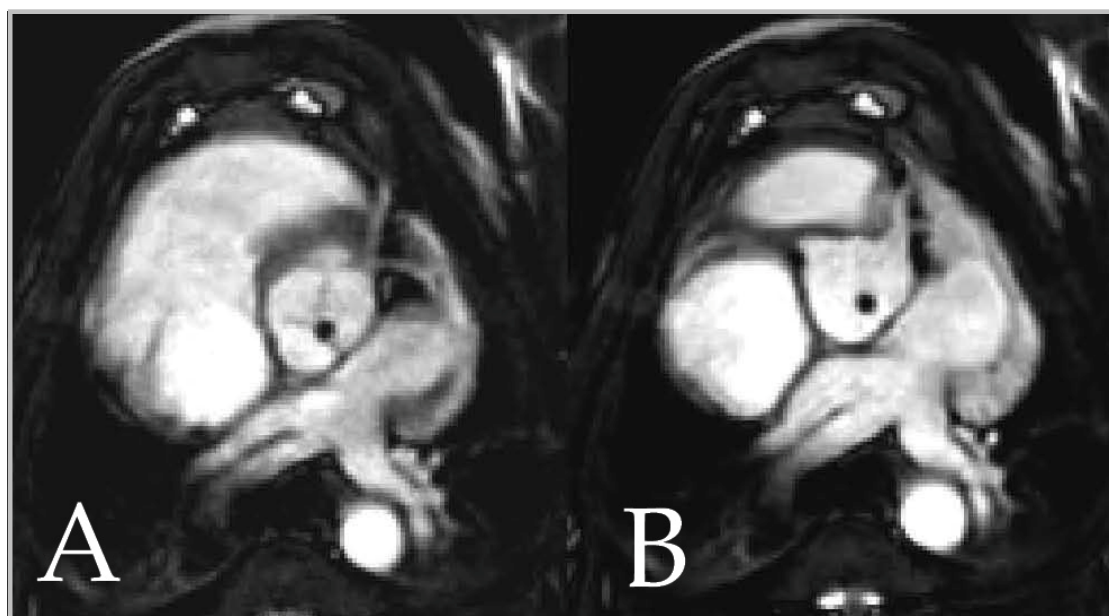


Abbildung 6: Cine-Magnetresonanzbild im axialen Schnitt durch die Aorta ascendens auf dem Niveau der Aortenklappe (A) und der Koronarostien (B). Im Zentrum der Aorta kommt ein umschriebener Suszeptibilitätsartefakt der passiven Marker zur Darstellung.

Stentablage

Der Herzklappenstent wurde bei allen Versuchstieren genau in der nativen Aortenklappenebene abgelegt. Die Visualisierung der Expansion des Stents während der Ablage war unter Magnetresonanztomografie nur eingeschränkt möglich, da der Kontrast zwischen dem Nitinolstent (mit nur geringen Suszeptibilitätsartefakten) und den umgebenden Strukturen gering war.

3.3 Postinterventionelle Messungen

Positionsbestimmung des Stents

In dieser Versuchsreihe wurde ein Stentdesign mit verhältnismäßig geringer Suszeptibilität und wenig Radiofrequenzabschirmung gewählt, sodass nach der Ablage die Position des Herzklappenstents gut dargestellt werden konnte (*Abb. 7 und 8*).

Durchgängigkeit der wichtigen anatomischen Strukturen

- (1) Radiofrequenzabschirmungseffekte des Herzklappenstents führten zu Verlust der Signalstärke im Lumen des Herzklappenstents (*Abb. 7*). Diese Effekte waren geringer an den Enden des Stents, sodass die Darstellung der distalen Enden der künstlichen Herzklappensegel möglich war (*Abb. 8*). Es wurde keine Funktionseinschränkung des Aortenklappenstents beobachtet.
- (2) Eine Obstruktion der Mitralklappe oder eine Einschränkung der Beweglichkeit der Mitralklappensegel durch das distale Ende des Herzklappenstents wurde nicht beobachtet (*Abb. 7*).
- (3) Die Koronararterien waren direkt distal der Suszeptibilitätsartefakte des Stents durchgängig (*Abb. 8*).



Abbildung 7: Cine-Magnetresonanzbild im Sagittalschnitt des Herzens. Das Bild zeigt den implantierten Herzklappenstent (großer Pfeil), der zu Suszeptibilitätsartefakten und Radiofrequenzabschirmungseffekten führt. Zu beachten ist, dass das distale Ende des Herzklappenstents nicht das Mitralklappensegel behindert (kleiner Pfeil).



Abbildung 8: Cine-Magnetresonanzbild, axiale Schnittebene: Bild einer künstlichen Herzklappe (schwarzer Pfeil). Die linke Koronararterie wird distal der Suszeptibilitätsartefakte des Nitinolstents dargestellt (weißer Pfeil).

Funktionelle Messungen

- (4) Die biventrikuläre Wandbewegung wies keine Störungen (als Hinweis auf eine Myokardischämie) auf. Im Elektrokardiogramm wurden keine Anzeichen für Arrhythmien während der Katheterisierung festgestellt.
- (5) Quantitative Blutflussmessung:
- Es zeigte sich keine Regurgitation in 4 von 6 Versuchstieren (*Abb. 9*). Eine milde Klappeninsuffizienz wurde in 2 von 6 Versuchstieren festgestellt: Regurgitationsfraktion 6% und 9%.

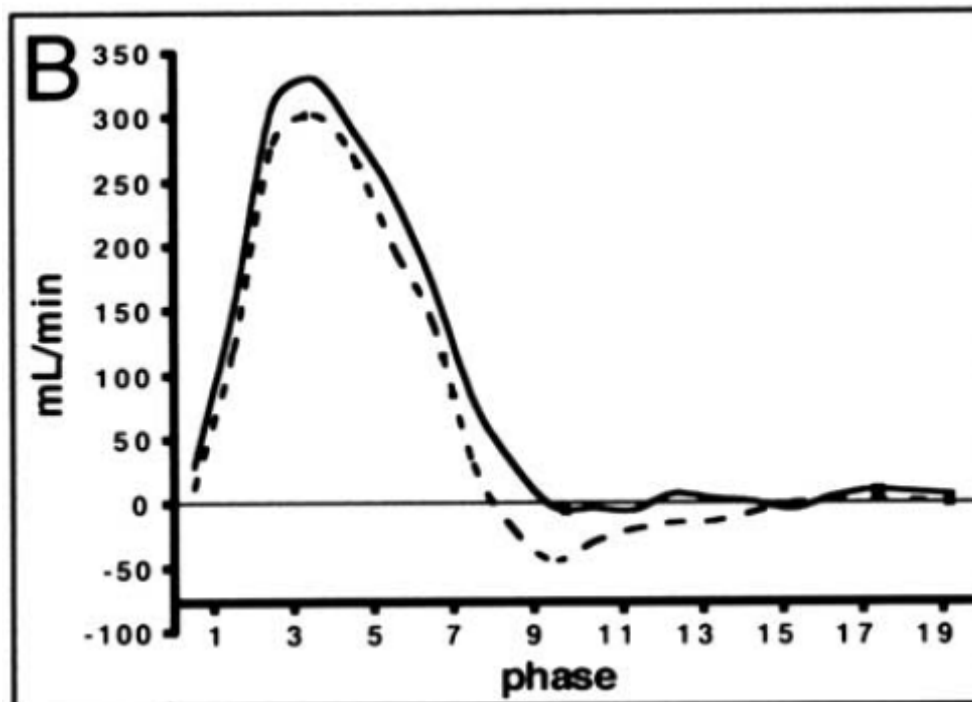


Abbildung 9: Repräsentatives phasisches Aortenflussmuster einer künstlichen Aortenklappe während eines Herzzyklus ohne (durchgezogene Linie) und mit milder (gestrichelte Linie) Klappeninsuffizienz.

- Es zeigte sich keine Stenose bei sämtlichen Versuchstieren. Die Spitzenflussgeschwindigkeit im Lumen des Nitinolstents betrug $1,1 \pm 0,5$ m/s. Diese Messwerte waren vergleichbar mit den präinterventionellen Messwerten über der nativen Klappe: $1,0 \pm 0,7$ m/s.

- (6) Qualitative Beurteilung des Blutflusses: In den Cine-Magnetresonanzbildern wurde kein Jetsignal im linken Ventrikel oder in der A. ascendens nach der Herzklappenimplantation beobachtet. Auch über der Mitralklappe zeigte sich kein Jetsignal als Hinweis auf eine Verlegung oder Obstruktion der Klappe.
- (7) Linksventrikuläre Funktion: Die kardiale Funktion wurde durch die Herzklappenimplantation nicht beeinträchtigt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten präinterventionell und postinterventionell (Tab. 1).

	Präinterventionell	Postinterventionell
LVEDV	48±9 ml	46±7 ml
LVESV	19±5 ml	18±4ml
EF	61±5%	60±6%

Tabelle 1: Linksventrikuläre Funktion:

LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen

EF: Ejektionsfraktion

Autopsie

Die anatomische Position des Aortenklappenstents in der nativen Aortenklappenposition konnte bei allen Versuchstieren bestätigt werden. Durch die präinterventionelle Erfassung des Aortenklappendurchmessers und den selbstexpandierenden Mechanismus wurde eine optimale Anpassung des Stents an das Gefäßlumen ermöglicht. Es wurden weder Dislokation noch Migration beobachtet.

Die Mitralklappensegel waren intakt und die Koronarostien frei. Es gab keinen Anhaltspunkt für eine vaskuläre Perforation noch Anzeichen für ein kardiovaskuläres Trauma wie z.B. ein Hämatom in der Aorta oder im Myokard des linken Ventrikels (Abb. 10).

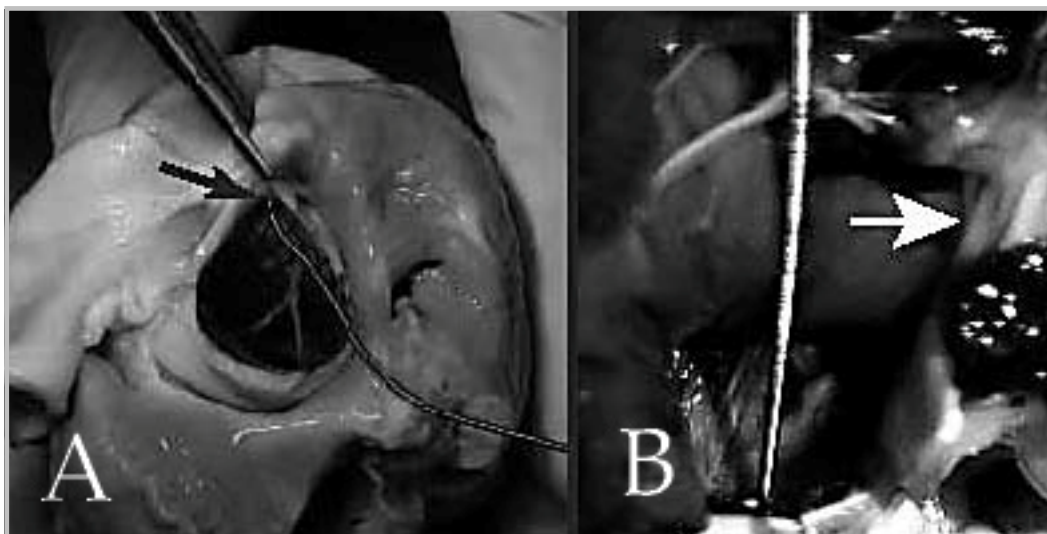


Abbildung 10: Photographie des Herzen nach Autopsie. Erkennbar ist der Führungsdraht im Lumen der Koronararterie (A, schwarzer Pfeil). Darstellung der intakten Mitralklappensegel bei Blick vom linksventrikulären Apex (B, weißer Pfeil). Die Sonde zeigt in Richtung der künstlichen Herzklappe.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie sind im zeitlichen Zusammenhang sowohl auf dem Gebiet des interventionellen aortalen Aortenklappenersatzes als auch auf dem Gebiet der interventionellen Magnetresonanztomographie als erste Schritte in der Entwicklung einer solchen Intervention zu werten.

In dieser Studie konnte zum einen die Durchführbarkeit eines transkutanen Verfahrens zur Implantation eines Herzklappenstent in Aortenposition gezeigt werden.

Zum anderen zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Magnetresonanztomographie in der Lage ist, Bilder zu generieren, die Informationen über die interventionellen Instrumente als auch über die umgebende Anatomie und die kardiovaskuläre Funktion beinhalten; dies macht die Magnetresonanztomographie zu einer attraktiven Methode zur Durchführung kardiovaskulärer Interventionen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen detaillierter in den folgenden Unterpunkten diskutiert werden:

1. Transkutane Applikation eines Herzklappenstents.
2. Magnetresonanztomographie: Darstellung der Morphologie und Messung der Funktion.
3. Interventionen unter Magnetresonanztomographiekontrolle.
4. Limitationen.

4.1 Transkutane Applikation eines Herzklappenstents

In dieser Versuchsreihe konnte die Durchführbarkeit der transkutanen Ablage von Herzklappenstents in der nativen Aortenposition gezeigt werden.

Es wurde ein selbstexpandierendes Stendesign mit integrierter Polytetrafluorethylen-Herzklappe verwendet. An der Spitze des Applikationssystems wurde ein Pigtail-Katheter befestigt. Es handelte sich um selbstgefertigte Systeme, die in Zusammenarbeit mit der Firma Bard/Angiomed (Karlsruhe, Deutschland) entworfen wurden. Das Applikationssystem maß lediglich 10 French und war damit im Vergleich zu anderen Modellen sehr klein.

Für den transkutanen Herzklappenersatz ist die perkutane Punktion und Anlage eines Einführungssystems in einem peripheren Gefäß notwendig. Bei einigen Patienten (vor allem im pädiatrischen Patientenkollektiv) können sich Zugangsprobleme ergeben. Von anderen Arbeitsgruppen wurde als Alternative ein transapikaler Zugang via limitierte Thorakotomie mit und auch ohne kardiopulmonalem Bypass genutzt [153-155]. Das in unserem Verfahren verwendete Applikationssystem maß 10 French und war damit verhältnismäßig klein. Technische Fortschritte werden in naher Zukunft eine weitere Verkleinerung der Applikationssysteme und somit einen transkutanen Zugang auch am pädiatrischen Patientenkollektiv gestatten.

Häufige Komplikationen nach Klappenimplantation sind Migration und unvollständige Öffnung der Herzklappe durch eine inadäquate Größe des Herzklappenstents [52, 149]. Durch die präinterventionelle Erfassung des Aortenklappendurchmessers konnte dies verhindert werden.

Eines der häufigsten Probleme beim transkutanen Herzklappenersatz resultiert aus den oft kalzifizierten nativen Herzklappen. Dies kann zur Entstehung paravalvulärer Lecks nach Implantation von Herzklappenstents beitragen. Zusätzlich wurden Schwierigkeiten bei der Passage der Aortenklappe bei stark kalzifizierten Aortenklappen beim retrograden Vorgehen beschrieben [13]. Unsere Methode wurde nicht an kalzifizierten Klappen erprobt. Diese machen zurzeit jedoch den Großteil der Indikationen zum transkutanen Herzklappenersatz aus (der multimorbide inoperable Patient mit arteriosklerotisch veränderter Herzklappe) [148].

Die Ablation der nativen Klappe, vor allem bei stark kalzifizierten Klappen, vor der Implantation des Herzklappenstents wurde vielfach diskutiert [51, 52, 54, 149]. Sie könnte das Risiko des Entstehens von paravalvulären Lecks sowie einer Koronarostienverlegung reduzieren. Die Ablation beinhaltet jedoch die Gefahr der Schädigung des umgebenden Gewebes sowie das Risiko von Embolien. Für die erfolgreiche Ablation werden deshalb Utensilien zur Protektion vor Embolien (z.B. Filter) benötigt. Solche Komponenten und verschiedene Ablationstechniken werden aktuell in Studien untersucht [150-152]. Vor der Anwendung unseres Verfahrens in einer klinischen Studie müssen Techniken zur Klappenablation vor Klappenersatz nochmals in Betracht gezogen und gegebenenfalls integriert werden.

In unserer Versuchsreihe handelte es sich um Akutversuche. Die mittel- und langfristige Funktion der implantierten Herzklappe ist daher nicht einschätzbar. Es bedarf also Langzeituntersuchungen, bei denen auch alternative Klappenmaterialien in Betracht gezogen werden müssen [156].

Koronarfluss und Mitralklappenobstruktion

Nach der Ablage der Herzklappenstents in nativer Position wurde keine Beeinträchtigung der anliegenden anatomischen Strukturen beobachtet. Es wurde weder eine Obstruktion der Koronarostien noch eine Einschränkung der Beweglichkeit des Mitralklappensegels durch das distale Ende des Herzklappenstents festgestellt.

Besonderes Augenmerk galt dem Risiko einer Verlegung der Koronarostien. In dieser Studie konnten die Koronarabgänge präinterventionell gut dargestellt werden, was dazu beitrug, den Herzklappenstent ohne Verlegung der Koronarien zu platzieren.

Die Verlegung der Koronarostien kann zum einen durch eine Überlappung durch die nativen Aortenklappensegel, zum anderen durch eine direkte Obstruktion durch Teile des Herzklappenstents zustande kommen [157]. In vielen Studien wurde die suprakoronare Positionierung gewählt, um das Risiko der Koronarobstruktion zu vermeiden. Bei der Implantation in nativer Position wurde in einigen Studien die Koronarostienobstruktion als Komplikation beobachtet [48, 149]. Boudjemline und Bonhoeffer entwickelten erfolgreich einen Orientierungsmechanismus (Nitinolstent

mit drei selbstexpandierenden Haken, die die Aortenklappensegel fassen), um diese Problematik zu lösen [48]. Huber et al. entwickelten ein Herzklappenstentdesign, das in ersten Versuchen eine Applikation in nativer Position ohne Obstruktion der Koronarostien ermöglichte. Dieser Herzklappenstent bestand aus einem Nitinolstent mit einem sich selbst verankernden Mechanismus sowie einer Perikardklappe, die kein Gewebe zwischen den Kommissuren enthielt. Dies hatte den Vorteil einer sehr geringen Oberflächenbedeckung des Nitinolstents [157]. Cribier et al. gelang die erste Implantation in nativer Position am Menschen. Die Herzklappe wurde erfolgreich durch einen antegraden transseptalen Zugang ohne Obstruktion der Koronarostien abgelegt. Cribier et al. zeigten dabei, dass die Entfernung der nativen Aortenklappe dafür nicht zwingend notwendig ist und dass die Distanz zwischen den Koronarostien und dem Aortenklappenannulus beim Menschen größer ist als beim Schaf [13, 55]. Auch Schweine zeigen eine topographisch schwierigere Anatomie für die Implantation von Herzklappenstents in Aortenposition, da Aortenklappe, Mitralklappe und Koronarostien näher aneinander liegen.

Die Magnetresonanztomographie bietet durch die Darstellung der Abgänge der Koronararterien die Möglichkeit, das Risiko der Koronarobstruktion, das kritisch für das Outcome dieser Intervention ist, zu mindern.

In unserer Studie konnten die Koronarostien nach der Implantation aufgrund der Suszeptibilitätsartefakte durch den Nitinolstent nicht direkt dargestellt werden. Der Hauptast der Koronarien war jedoch postinterventionell direkt distal der Suszeptibilitätsartefakte unauffällig. Zusätzlich wurden Wandbewegungsstörungen, die als indirektes Zeichen myokardialer Ischämie entstehen würden, untersucht und waren in keinem der Versuche nachweisbar.

4.2 Magnetresonanztomographie: Darstellung der Morphologie und Messung der Funktion

Die präinterventionelle Darstellung der kardiovaskulären Anatomie wies in unserer Studie vielerlei Vorteile auf. Auf diese Art konnten Abnormalitäten oder Variationen der Koronararterien, die Morphologie des anterioren Segels der Mitralklappe, des membranösen Septums, des Aortenklappenannulus und der Aorta ascendens beurteilt werden. Somit wurde präinterventionell festgestellt, ob die zu untersuchenden Tiere hinsichtlich Größe und anatomischer Konfiguration für die Ablage des Herzklappenstents geeignet waren.

Die prä- und postinterventionelle Erhebung der hämodynamischen Parameter war wie auch bereits in anderen Studien möglich [33, 81]. Die Magnetresonanztomographie ist eine etablierte Methode zur Evaluation der biventrikulären Funktion als auch von Aortenklappenvitien; und somit gut geeignet zur Planung des Interventionszeitpunktes wie auch zur Beurteilung des Interventionserfolges. Da die Versuche an gesunden Tieren durchgeführt wurden, konnte der therapeutische Effekt nicht bewertet werden.

Der quantitative aortale Blutfluss wurde als physiologischer Parameter der kardiovaskulären Funktion in dieser Studie erfasst. Der quantitative Blutfluss konnte im Lumen des Nitinolstents anhand von Phasenkontrastmagnetresonanztomographie bestimmt werden. In der Studie bestand in zwei der sechs untersuchten Fälle eine milde Insuffizienz der Aortenklappe. In den vier übrigen Fällen wurde keine Aorteninsuffizienz festgestellt. Beschleunigte Flussgeschwindigkeiten, die auf eine Stenose der Klappe hinweisen, wurden nicht beobachtet. Im Akutversuch erwiesen sich die implantierten Klappen somit als funktional.

Mit Phasenkontrastmagnetresonanztomographie können potentiell auftretende paravalvuläre Lecks festgestellt werden. Diese treten vor allem bei stark kalzifizierten nativen Herzklappen auf [33, 92, 95, 158]. Der in dieser Studie verwendete Nitinolstent erzeugte Suszeptibilitätsartefakte, die in den gewählten Phasenkontrastmagnetresonanzsequenzen nicht sehr prominent waren und deshalb nur geringfügige Bilddistorsion verursachten. Eine Beurteilung des paravalvulären Lecks war somit möglich; es wurden keine paravalvulären Lecks verzeichnet.

Suszeptibilitätsartefakte der Stentwand und Radiofrequenzabschirmungs-

effekte reduzierten in den Cine-Magnetresonanzbildern die Signalintensität im Stentlumen. Radiofrequenzabschirmungseffekte werden durch Radiofrequenzimpulse, die zirkuläre Wirbelströme in der Stentwand verursachen, erzeugt. Diese Effekte sind abhängig vom Design des Maschendrahtes, der Stentgeometrie, der Orientierung des Stents im magnetischen Feld und den Pulssequenzen [159-161]. Eine direkte Darstellung der Stentwandstreben war deshalb in der Cine-Magnetresonanztomographie nicht möglich. Auch die Visualisierung der künstlichen Herzklappensegel gelang nur in den distalen Abschnitten. Weitere Verbesserungen im Stentdesign im Sinne von Magnetresonanzkompatibilität wären wünschenswert.

4.3 Intervention unter Magnetresonanzkontrolle

4.3.1 Allgemeines

In dieser Studie wurde die Durchführbarkeit eines Verfahrens zur transkutanen Implantation von Aortenklappenstents unter Magnetresonanzkontrolle gezeigt.

Informationen über die kardiovaskuläre Anatomie und Funktion können durch Magnetresonanztomographie bereits präinterventionell und nicht-invasiv gewonnen werden. Dies könnte ermöglichen, dass weniger Katheter und Führungsdrähte für den diagnostischen Teil der Prozeduren benötigt werden, und somit potentiell zu Kostenreduzierungen führen. Die präinterventionelle Akquirierung der Bildebene, die zur Interventionsführung geeignet ist, ermöglichte eine kurze Interventionsdauer. In unserer Studie mussten nur geringfügige Korrekturen der vorgewählten Bildebene vorgenommen werden, wenn das Vorbringen der Interventionsinstrumente zu anatomischer Distorsion führte.

In der Studie betrug die durchschnittliche Untersuchungsdauer am Magnetresonanztomographie Scanner für die Vorbereitung des Tieres 10 ± 4 Minuten, die präinterventionelle Auswertung 13 ± 10 Minuten, die Durchführung der Intervention 11 ± 5 Minuten und die postinterventionelle Auswertung 11 ± 7 Minuten. Insbesondere die Dauer der Interventionsdurchführung ist abhängig von der Erfahrung des Teams, und somit reduzierbar. Besonders bei Kindern ist aufgrund der notwendigen Vollnarkose eine möglichst kurze Interventionszeit anzustreben.

Bisher wurden die meisten endovaskulären Techniken unter Magnetresonanzkontrolle nur in Tierexperimenten getestet. Das Tracking der angewendeten Materialien, der Zugang zum Patienten, kompatible Materialien und Sicherheitsaspekte bleiben die größten Herausforderungen.

4.3.2 Passives Tracking

In unserer Studie wurde die Position des Applikationssystems anhand von paramagnetischen Markern, die aufgrund ihrer Suszeptibilität geortet werden konnten, verfolgt. Solche Marker wurden von verschiedenen Forschungsgruppen untersucht [108, 113, 162]. Es hat sich gezeigt, dass die Größenwahl der Suszeptibilitätsmarker maßgeblich für die Umsetzung der Intervention ist. Diese Größe wurde in Vorversuchen optimiert. Wie bereits beschrieben, können passive Marker, wenn sie sich aus der Schnittebene bewegen, verloren gehen. Eine in diesem Falle nicht kontinuierlich überwachte Kathetermanipulation kann potentiell zur Perforation kardiovaskulärer Strukturen führen. Außerdem können die Suszeptibilitätsartefakte, wenn sie zu groß gewählt sind, die Visualisierung der Nachbarstrukturen einschränken. Eine exakte Lokalisation ist dann nicht mehr möglich. In den Versuchen konnte das Applikationssystem stets in einer der Schnittebenen dargestellt werden, und eine sichere Platzierung in nativer Aortenklappenposition war möglich. Ein möglicherweise auftretendes Umschlagen oder Verdrehen des Katheters könnte jedoch nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden.

In dieser Studie überzeugte die Anwendung von passivem Tracking vor allem durch die Simplizität der Durchführung. Keine zusätzlichen Hardware- oder Softwarekomponenten waren notwendig.

Durch die Entwicklung von schnelleren Sequenzen und besserer Hard- und Software ist eine Echtzeitkontrolle auch mit passiven Markern möglich. Während der Intervention konnten die Magnetresonanzbilder über einen im Magnetresonanzraum installierten Interventionsmonitor verfolgt werden. Hierbei liegt es in der Verantwortung des Untersuchers, die entsprechenden Scans sukzessive zu initiieren. Dies erfordert eine intensive Kommunikation zwischen Interventionalist und Medizinischtechnischem/r Assistenten/in, da keine direkte Bildsteuerung im Magnetresonanzraum möglich ist.

Da passives Tracking keine spezifischen Sicherheitsrisiken birgt, beschränken sich die meisten klinischen Erfahrungen auf Interventionen mit passivem Tracking der Interventionsinstrumente.

Eine viel versprechende Variante wären bioelektrisch sichere Methoden zum

aktiven oder semiaktiven Kathetertracking, die eine automatische Bestimmung der Schicht und Erkennung der Katheterspitze bei hoher zeitlicher Auflösung ermöglichen. So könnte das Spektrum Magnetresonanz-geführter Interventionen auf Bereiche erweitert werden, in denen eine komplexe Anatomie vorliegt. Solche Techniken sind jedoch bislang noch nicht ausreichend bioelektrisch sicher und bedürfen weiterer Erprobung, bevor sie am Menschen angewendet werden können [129, 131, 163, 164].

4.3.3 Zugang zum Patienten

Eine Limitation Magnetresonanz-geführter Interventionen besteht in der Schwierigkeit im Zugang zum Patienten. In den letzten Jahren wurden verschiedene Designs für Magnetresonanztomographen entwickelt, die den Zugriff auf den Patienten verbessern sollten. Das Design in Form eines „Double Doughnut“ (Signa SP/I von GEMS, Milwaukee) war der erste Ansatz eines speziell zur Interventionsführung nutzbaren Magnetresonanztomographen. Dieses Design sollte einen Kompromiss zwischen Bildqualität (0,5 Tesla) und Patientenzugriff erschaffen, hat sich aber im klinischen Alltag nicht durchsetzen können [165].

Neue „Shortbore“-Magnetresonanztomographen ermöglichen den Zugang zur Leistenregion der Patienten, jedoch ist dies im Falle von Kindern noch problematisch. Die Weiterentwicklung des Indikationsspektrums der Magnetresonanztomographie bei kardiovaskulären Eingriffen wird aber auch den Zugang zum Thoraxbereich des Patienten notwendig machen.

Ein weiterer Ansatz sind offene Magnetresonanztomographen. Der Nachteil besteht in der relativ geringen Magnetfeldstärke (maximal 1,0 Tesla) dieser Systeme, die zu einem niedrigen Signal-zu-Rausch-Verhältnis führt. Andererseits besitzen niedrige Magnetfeldstärken den Vorteil, weniger anfällig für verschiedene Artefakte zu sein (z. B. Pulsations-, Respirations-, Suszeptibilitätsartefakte) [166-168].

Ein anderer Ansatz besteht in „XMR“-Einheiten. „XMR“ verbindet die Stärken von Magnetresonanztomographie (hoher Weichteilkontrast und beliebige Schichtführung) mit denen der Durchleuchtung (hochauflösende Echtzeitprojektion) ohne Umlagerung des Patienten. Der schnelle Transport des Patienten zwischen den beiden Bildgebungsmodalitäten wird durch einen zwischen den Einheiten verschiebbaren Behandlungstisch gewährleistet. Für den Wechsel der Bildgebungsmodalität muss jedoch auch hier der Arbeitsablauf unterbrochen werden [169, 170].

4.3.4 Magnetresonanz-kompatible Materialien: Implantate, Katheter und Führungsdrähte

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass unter Magnetresonanz-kontrolle eine hohe Ablagegenauigkeit bei der Implantation eines Herzklappenstents in Aortenposition erreicht werden kann. Die zukünftige Anwendung am Menschen ist unter anderem abhängig vom Fortschritt im Design von Magnetresonanz-kompatiblen Materialien. Durch die limitierte kommerzielle Verfügbarkeit von kompatiblen Führungsdrähten und Applikationssystemen, insbesondere für Kinder, ist eine breite Anwendung interventioneller Magnetresonanztomographie noch eingeschränkt [171-173].

Radiofrequenzimpulse während der Untersuchung können zu Hitzeinduktion in den Materialien und ihrer Umgebung führen. Dies gilt vor allem für die Anwendung von langen leitenden Führungsdrähten und elektrischen Komponenten in einem Magnetfeld mit schnell wechselnden Gradienten [119, 126]. Es gibt verschiedene Ansätze, dies zu umgehen, wie zum Beispiel die Inkorporation von entkoppelnden Kreisläufen, die zu einer Begrenzung des Energietransfers führen oder die Nutzung von Sequenzen mit begrenzter Radiofrequenzenergie und -dauer. Ladd. et al. zeigten, dass Hitzeinduktion vorrangig im Zusammenhang mit der Länge der Instrumente und den angewandten Pulssequenzen steht. Die kritische Länge liegt bei etwa 180 cm bei 1.5 T und 20 cm bei 2 T [127, 128].

Potentielle Hitzeinduktion wurde in unserem Versuchsaufbau nicht explizit untersucht. Dies muss untersucht werden, bevor eine Intervention am Menschen möglich wird.

Führungsdrähte

Der Einsatz von Führungsdrähten ist für zahlreiche kardiovaskuläre Interventionen notwendig, insbesondere zur Vermeidung von Gefäßverletzungen und zur sicheren Positionierung des Katheters. Zur effektiven und sicheren Handhabung im Magnetfeld muss der Führungsdraht sicher im Magnetresonanzbild dargestellt sein, ohne störende Artefakte zu erzeugen und ohne ein Risiko für den Patienten darzustellen. Die gebräuchlichen in röntgengesteuerten Interventionen verwendeten Führungsdrähte enthalten Stahlkomponenten. Sie unterliegen deshalb der Anziehungskraft des Magnetfeldes und aufgrund ihrer elektrisch leitenden Eigenschaften der Gefahr der Erwärmung durch Hitzeinduktion.

Wärme durch Radiofrequenzimpulse kann unter anderem durch Resonanzeffekte des elektrischen Leiters entstehen. Die resultierenden Ströme können den Führungsdraht erhitzen. Das Ausmaß der Erwärmung ist nur schwer vorhersagbar, da die Stärke der Resonanz von zahlreichen Faktoren abhängt [125, 126, 128, 171]. In Phantomuntersuchungen wurden Temperaturerhöhungen von Nitinoldrähten bis zu 44°C [126] und im ungünstigsten Fall sogar bis zu 74°C gemessen [125]. Temperaturen dieser Größenordnung sind im klinischen Kontext nicht tolerabel. Die induzierten Ströme stellen nicht nur ein Sicherheitsrisiko dar, sondern haben auch negative Effekte auf die Visualisierung, indem sie ringförmige „B1-Feld“-Veränderungen um den Draht hervorrufen können [125].

Verschiedene Forschungsgruppen arbeiten an der Entwicklung von Magnetresonanz-kompatiblen Führungsdrähten [126, 174, 175]. Dabei bestehen zwei verschiedene Ansatzpunkte. Der erste beruht auf dem Einsatz von nichtmetallischen Drähten. Zur Verfügung stehen zum einen Plastikkatheter. Die kommerziell verfügbaren Plastikdrähte besitzen jedoch nicht die gleichen mechanischen Merkmale wie metallische Drähte. Im Vergleich sind sie vor allem in den Kategorien Drehmomentregelung und Biegesteifheit unterlegen. Sie führen schnell zur Knotenbildung und sind schwierig zu manövrieren. Führungsdrähte aus Glasfasern könnten eine Alternative darstellen. Ein Magnetresonanz-kompatibler 0,035-inch Führungsdraht auf der Grundlage von Glasfasern (Philips Research Europe, Hamburg) wurde entwickelt. Lenkbarkeit und Manövrierfähigkeit waren in-vitro vergleichbar mit denen eines Standardnitinoldrahtes. Die Visualisierung war

anhand von Suzeptibilitätsartefakten möglich [176]. Insgesamt birgt die Anwendung von Führungsdrähten auf Glasfaserbasis jedoch das Risiko der Splitterbildung im Falle eines Bruchs. Ein anderer Ansatz besteht im Aufbau dieser Drähte aus mehreren kurzen Nitinolstücken, die mechanisch verbunden, elektrisch aber voneinander isoliert sind.

In dieser Studie konnte das Applikationssystem ohne Nutzung eines Führungsdrahtes platziert werden. Dies könnte zu Schwierigkeiten in der Manövrierfähigkeit des Applikationssystems führen, wenn die Implantation unter klinischen Bedingungen zeiteffektiv durchgeführt werden soll. Die Entwicklung von Magnetresonanz-kompatiblen Führungsdrähten sollte die Durchführung der Intervention in Zukunft weiter erleichtern, da diese z.B. eine bessere Führung um den Aortenbogen gewährleisten [126].

Katheter und Applikationssysteme

Die meisten klinisch verwendeten Katheter enthalten eine eisenhaltige Umspinnung, die die Robustheit und Drehmomentregelung verbessert und zur Visualisierung unter Durchleuchtung dient. Dies führt unter Magnetresonanzkontrolle zu erheblicher Artefaktbildung. Substitution durch nicht-ferromagnetische Materialien wiederum erschwert die Visualisierung, da diese unzureichend dargestellt werden können, und mindert zudem oft die mechanischen Eigenschaften. In dieser Studie wurde ein Applikationssystem ohne Metallumspinnung genutzt. Die Visualisierung wurde anhand von passiven Markern gewährleistet.

Monitoring

Magnetresonanz-kompatibles Equipment kann auch innerhalb der 5-Gauss-Linie bedient werden. Elektromagnetische Interferenz durch elektrophysiologische Signalakquisition kann potentiell zur Verschlechterung der Bildqualität führen. Diese Probleme sind bei neuen Anästhesie- und Monitorgeräten weitgehend gelöst [120, 137].

4.3.5 Sicherheitsaspekte und gesundheitliche Überlegungen

Die Sicherheitsaspekte von Kathetern, Drähten, Implantaten und Trackingmethoden wurden bereits in vorhergehenden Abschnitten diskutiert (s. Kapitel 4.3.2. und 4.3.4).

Die Magnetresonanzumgebung kann für Patienten und Personal, die bestimmte Implantate oder Materialien tragen, gefährlich sein. Es kann zur Bewegung, Verschiebung oder Migration von ferromagnetischen Objekten kommen. Zudem verursachen ferromagnetische Instrumente Bildstörungen. Deshalb sollten bei Magnetresonanz-geführten Interventionen ausschließlich nicht-ferromagnetische Materialien zum Einsatz kommen.

Das Sicherheitsrisiko ferromagnetischer Implantate verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke, der Masse und Form des Objektes sowie der magnetischen Suszeptibilität [177-179]. Spulen und Stents aus nicht-ferromagnetischem Material wie Titanium oder Titaniumlegierungen gelten als sicher bei Magnetfeldstärken bis zu 1,5 Tesla. Für schwach ferromagnetische Materialien (gewisse Arten von Edelstahl) empfiehlt sich eine Zeitspanne von sechs bis acht Wochen zwischen Implantation und Bildgebung, um ein Einwachsen zu gewährleisten. Die magnetischen Feldstärken sind allerdings in der Regel so gering, dass eine Dislokation durch pulsierenden Fluss wahrscheinlicher ist als durch magnetische Anziehungskraft [159, 180]. Zur Reduzierung des Risikos einer unbeabsichtigten Platzierung von Magnetresonanz-inkompatiblen Monitorequipment und Materialien in der Nähe des Magnetfeldes ist eine spezielle Schulung des medizinischen Personals erforderlich [181].

Wenn kardiovaskuläre Interventionen unter Magnetresonanztomographie durchgeführt werden, entsteht eine hohe Lärmbelastung/Geräuschemissionen. Die Geräuschpegel können 105 dbA überschreiten, vor allem wenn steile Gradientensysteme eingesetzt werden. Die Nutzung von Kopfhörern, vor allem aber die Reduktion der Lärmemissionen, die durch den Scanner produziert werden, sind für die Vermeidung gesundheitlicher Folgeschäden notwendig. Zusätzlich erschwert die Lärmbelastung die Kommunikation im Interventionsteam. Modifikationen in den Pulssequenzen und leisere Magnetresonanzsysteme können die Lärmbelastung reduzieren [182, 183].

Die Bildreproduktionsgeschwindigkeit findet ihre Limitation im menschlichen Körper: periphere Nervenstimulation (durch schneller wechselnde magnetische Felder) und Hitzeinduktion (durch prolongierte Radiofrequenzstimuli). Diese Probleme werden bei stärkeren Magnetfeldern evidenter [184].

4.3.6 Stentablage unter interventioneller Magnetresonanztomographie

Das Monitoring während der Ablage des Herzklappenstents aus dem Ablagesystem erwies sich als schwierig. Die Nitinolstents, die in dieser Studie benutzt wurden, produzierten leichte Suszeptibilitätsartefakte. Diese Artefakte waren jedoch nicht ausreichend, um einen intensiven Signalkontrast zwischen dem Interventionswerkzeug und dem umgebenden Gewebe zu schaffen. Dadurch war der Stent während der Ablage nicht gut visualisierbar, jedoch unmittelbar vor und nach der Ablage. Ein Lösungsansatz dieses Problems könnte in der Montierung der Suszeptibilitätsmarker am Stent anstelle des Ablagesystems liegen.

Die Herzklappenablage gelang unter Magnetresonanztomographie. Die Bildqualität hinsichtlich des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der räumlichen Auflösung ist jedoch höher in der konventionellen Cine-Magnetresonanztomographie. Deshalb wurde die jeweilige Zielposition des Interventionswerkzeuges mit Cine-Magnetresonanztomographie bestätigt.

4.4 Limitationen

Das Ziel dieser Studie war, die Durchführbarkeit einer Magnetresonanzgeführten Methode zur transkutanen Implantation von Herzklappenstents in Aortenposition zu zeigen. Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der Durchführbarkeit der Methode sind eindeutig. Die Aussagekraft ist durch die niedrige Zahl an Versuchstieren limitiert. Da die Versuche an Tieren mit gesunden Herzklappen durchgeführt wurden, konnte der Einfluß einer Aorteninsuffizienz mit großem Schlag- und Regurgitationsvolumen, Aortenstenose mit jetartigem Strom oder Kalzifizierung der Herzklappen auf die Interventionsergebnisse nicht untersucht werden. Die Versuchstiere wurden euthanasiert, um die Ablagegenauigkeit der Herzklappenstents per Autopsie zu bestätigen. Insofern kann keine Aussage bezüglich möglicher mittel- und langfristiger mechanischer und biologischer Veränderungen am Herzklappenstent, wie zum Beispiel Veränderungen an der Intima der Aorta ascendens im Sinne einer möglichen Intimahyperplasie, getroffen werden.

5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die interventionelle Magnetresonanztomographie eine geeignete Methode zur transkutanen Implantationen von Herzklappenstents in Aortenposition ist. Die Anwendung der Magnetresonanztomographie ist eine Option, die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Bereich der Kardiologie zu verbessern. Um die Vorteile der Magnetresonanztomographie vollständig nutzen zu können, bedarf es vor allem einer weiteren Optimierung von Kathetern, Führungsdrähten und Implantaten.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoffman, J.I. and S. Kaplan, *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 1890-900.
2. Rebergen, S.A. and A. de Roos, *Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI*. Herz, 2000. **25**(4): p. 365-83.
3. Razavi, R., et al., *Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease*. Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1877-82.
4. Rickers, C., et al., *Magnetic resonance imaging guided cardiovascular interventions in congenital heart diseases*. J Interv Cardiol, 2003. **16**(2): p. 143-7.
5. Sorensen, T.S., et al., *Operator-independent isotropic three-dimensional magnetic resonance imaging for morphology in congenital heart disease: a validation study*. Circulation, 2004. **110**(2): p. 163-9.
6. Sorensen, T.S., et al., *Three-dimensional, isotropic MRI: a unified approach to quantification and visualization in congenital heart disease*. Int J Cardiovasc Imaging, 2005. **21**(2-3): p. 283-92.
7. Saeed, M., et al., *Transendocardial delivery of extracellular myocardial markers by using combination X-ray/MR fluoroscopic guidance: feasibility study in dogs*. Radiology, 2004. **231**(3): p. 689-96.
8. Rickers, C., et al., *Magnetic resonance image-guided transcatheter closure of atrial septal defects*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 132-8.
9. Schalla, S., et al., *Magnetic resonance--guided cardiac catheterization in a swine model of atrial septal defect*. Circulation, 2003. **108**(15): p. 1865-70.
10. Korperich, H., et al., *Flow volume and shunt quantification in pediatric congenital heart disease by real-time magnetic resonance velocity mapping: a validation study*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 1987-93.
11. Shim, D., et al., *Neonatal cardiac catheterization: A 10-year transition from diagnosis to therapy*. Pediatr Cardiol, 1999. **20**(2): p. 131-3.
12. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous insertion of the pulmonary valve*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(10): p. 1664-9.
13. Cribier, A., et al., *Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(6): p. 1214-23.
14. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
15. Hufnagel, C.A., et al., *In the beginning. Surgical correction of aortic insufficiency. 1954*. Ann Thorac Surg, 1989. **47**(3): p. 475-6.
16. Hufnagel, C.A. and W.P. Harvey, *The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report*. Bull Georgetown Univ Med Cent, 1953. **6**(3): p. 60-1.
17. Hufnagel, C.A. and P.W. Conrad, *A new approach to aortic valve replacement*. Ann Surg, 1968. **167**(5): p. 791-5.
18. Hufnagel, C.A. and P.W. Conrad, *Comparative Study of Some Prosthetic Valves for Aortic and Mitral Replacement*. Surgery, 1965. **57**: p. 205-10.

19. Butany, J., et al., *Hufnagel valve: the first prosthetic mechanical valve*. Cardiovasc Pathol, 2002. **11**(6): p. 351-3.
20. Harken de, S.H., Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S, *Partial and complete prostheses in aortic insufficiency*. J Thorac Cardiovasc Surg. , 1960. **1960**(40): p. 744-62.
21. Carabello, B.A. and F.A. Crawford, Jr., *Valvular heart disease*. N Engl J Med, 1997. **337**(1): p. 32-41.
22. Perloff, J.K., *The Howard Gilman Foundation Lecture. Where have we come from and where are we going? Valve management past, present and future*. Adv Cardiol, 2004. **41**: p. 1-8.
23. Pihkala, J., et al., *Interventional cardiac catheterization*. Pediatr Clin North Am, 1999. **46**(2): p. 441-64.
24. Pedra, C.A., et al., *Transcatheter closure of atrial septal defects using the Cardio-Seal implant*. Heart, 2000. **84**(3): p. 320-6.
25. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?* Lancet, 1986. **1**(8472): p. 63-7.
26. Buecker, A., et al., *Real-time MR fluoroscopy for MR-guided iliac artery stent placement*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(4): p. 616-22.
27. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction*. Lancet, 2000. **356**(9239): p. 1403-5.
28. Bonhoeffer, P., et al., *Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study*. Circulation, 2000. **102**(7): p. 813-6.
29. Rocchini, A.P., *Pediatric cardiac catheterization*. Curr Opin Cardiol, 2002. **17**(3): p. 283-8.
30. Levi, D.S., J.C. Alejos, and J.W. Moore, *Future of interventional cardiology in pediatrics*. Curr Opin Cardiol, 2003. **18**(2): p. 79-90.
31. Butera G, C.M., Carminati M., *Percutaneous closure of ventricular septal defects. State of the art*. J Cardiovasc Med 2007. **2007 Jan**(8(1)): p. 39-45.
32. Du, Z.a.H.Z., Kleinman CS, Silverman NH, Lantz K; Amplatzer Investigators, *Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(11): p. 1836-44.
33. Kuehne, T., et al., *Endovascular stents in pulmonary valve and artery in swine: feasibility study of MR imaging-guided deployment and postinterventional assessment*. Radiology, 2003. **226**(2): p. 475-81.
34. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases*. J Am Coll Cardiol, 1987. **9**(2): p. 381-6.
35. Cribier, A., et al., *Percutaneous aortic valve dilatation: indications and results in adult acquired calcified aortic stenosis*. Z Kardiol, 1987. **76 Suppl 6**: p. 99-103.
36. Letac, B., et al., *Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1988. **62**(9): p. 598-605.
37. Cribier, A., N. Jolly, and B. Letac, *The role of balloon aortic valvuloplasty in current practice*. Coron Artery Dis, 1993. **4**(10): p. 943-6.

38. Letac, B., et al., *Evaluation of restenosis after balloon dilatation in adult aortic stenosis by repeat catheterization*. Am Heart J, 1991. **122**(1 Pt 1): p. 55-60.
39. Bernard Y, E.J., Mourand JL, Anguenot T, Schiele F, Guseibat M, Bassand JP., *Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old*. J Am Coll Cardiol, 1992. **1992 Oct**(20(4)): p. 802-3.
40. Andersen, H.R., L.L. Knudsen, and J.M. Hasenkam, *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. Eur Heart J, 1992. **13**(5): p. 704-8.
41. Knudsen, L.L., H.R. Andersen, and J.M. Hasenkam, *Catheter-implanted prosthetic heart valves. Transluminal catheter implantation of a new expandable artificial heart valve in the descending thoracic aorta in isolated vessels and closed chest pigs*. Int J Artif Organs, 1993. **16**(5): p. 253-62.
42. Pavcnik D, W.K., Wallace S, *Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement. Work in progress*. Radiology, 1992. **183**(1): p. 151-4.
43. Khambadkone, S. and P. Bonhoeffer, *Nonsurgical pulmonary valve replacement: why, when, and how?* Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **62**(3): p. 401-8.
44. Boudjemline, Y., et al., *Images in cardiovascular medicine. Percutaneous replacement of the pulmonary valve in a 12-year-old child*. Circulation, 2004. **110**(22): p. e516.
45. Khambadkone S, C.L., Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, and H.S. Muthurangu V, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P., *Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients*. Circulation, 2005. **112**(8): p. 1189-97.
46. Boudjemline, Y., et al., *Percutaneous implantation of a biological valve in the aorta to treat aortic valve insufficiency -- a sheep study*. Med Sci Monit, 2002. **8**(4): p. BR113-6.
47. Boudjemline, Y. and P. Bonhoeffer, *Percutaneous valve insertion: a new approach?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(3): p. 741-2; author reply 742-3.
48. Boudjemline, Y. and P. Bonhoeffer, *Steps toward percutaneous aortic valve replacement*. Circulation, 2002. **105**(6): p. 775-8.
49. Boudjemline, Y. and P. Bonhoeffer, *Percutaneous implantation of a valve in the descending aorta in lambs*. Eur Heart J, 2002. **23**(13): p. 1045-9.
50. Boudjemline, Y. and P. Bonhoeffer, *Percutaneous aortic valve replacement: will we get there?* Heart, 2001. **86**(6): p. 705-6.
51. Lutter, G., et al., *Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(4): p. 768-76.
52. Lutter, G., et al., *Percutaneous valve replacement: current state and future prospects*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(6): p. 2199-206.
53. Luciani, G.B., *Stentless aortic valve replacement: current status and future trends*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2004. **2**(1): p. 127-40.

54. Vahanian, A. and I.F. Palacios, *Percutaneous approaches to valvular disease*. *Circulation*, 2004. **109**(13): p. 1572-9.
55. Cribier, A., et al., *Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(4): p. 698-703.
56. Eltchaninoff, H., C. Tron, and A. Cribier, *Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical aspects*. *J Interv Cardiol*, 2003. **16**(6): p. 515-21.
57. Eltchaninoff, H., et al., *[Aortic bioprosthesis implanted percutaneously: three year follow up]*. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2007. **100**(11): p. 901, 904-8.
58. Grothues, F., et al., *Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance*. *Am Heart J*, 2004. **147**(2): p. 218-23.
59. Kellenberger, C.J., S.J. Yoo, and E.R. Buchel, *Cardiovascular MR imaging in neonates and infants with congenital heart disease*. *Radiographics*, 2007. **27**(1): p. 5-18.
60. de Roos, A. and A.A. Roest, *Evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging*. *Eur Radiol*, 2000. **10**(1): p. 2-6.
61. Tsai-Goodman, B., et al., *Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(1): p. 69-74.
62. Pattynama, P.M., et al., *Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging*. *Am Heart J*, 1994. **128**(3): p. 595-607.
63. Moon, L., *Breath-hold FLASH and FISP Cardiovascular MR Imaging: Left Ventricular Volume Differences and Reproducibility*. *Radiology*, 2002. **2002**(223): p. 789-797.
64. Higgins, C.B. and H. Sakuma, *Heart disease: functional evaluation with MR imaging*. *Radiology*, 1996. **199**(2): p. 307-15.
65. Kivelitz, D.E., et al., *Visualization of the pulmonary valve using cine MR imaging*. *Acta Radiol*, 2003. **44**(2): p. 172-6.
66. Sechtem, U., et al., *Mitral or aortic regurgitation: quantification of regurgitant volumes with cine MR imaging*. *Radiology*, 1988. **167**(2): p. 425-30.
67. Sahn, D.J. and G.W. Vick, 3rd, *Review of new techniques in echocardiography and magnetic resonance imaging as applied to patients with congenital heart disease*. *Heart*, 2001. **86 Suppl 2**: p. II41-53.
68. Wyttenbach, R., et al., *Integrated MR imaging approach to valvular heart disease*. *Cardiol Clin*, 1998. **16**(2): p. 277-94.
69. Deutsch, H.J., et al., *Regurgitant flow in cardiac valve prostheses: diagnostic value of gradient echo nuclear magnetic resonance imaging in reference to transesophageal two-dimensional color Doppler echocardiography*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **19**(7): p. 1500-7.
70. Bolger, A.F., N.L. Eigler, and G. Maurer, *Quantifying valvular regurgitation. Limitations and inherent assumptions of Doppler techniques*. *Circulation*, 1988. **78**(5 Pt 1): p. 1316-8.

71. Smith, M.D. and G.Y. Xie, *Current Echocardiography-Doppler Approaches to the Quantification of Valvular Regurgitation*. *Cardiol Rev*, 1998. **6**(3): p. 168-181.
72. Aurigemma, G., et al., *Evaluation of aortic regurgitation by cardiac cine magnetic resonance imaging: planar analysis and comparison to Doppler echocardiography*. *Cardiology*, 1991. **78**(4): p. 340-7.
73. Sondergaard, L., et al., *Valve area and cardiac output in aortic stenosis: quantification by magnetic resonance velocity mapping*. *Am Heart J*, 1993. **126**(5): p. 1156-64.
74. Friedrich, M.G., et al., *Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging*. *Am Heart J*, 2002. **144**(2): p. 329-34.
75. Kupari, M., et al., *Assessment of aortic valve area in aortic stenosis by magnetic resonance imaging*. *Am J Cardiol*, 1992. **70**(9): p. 952-5.
76. de Roos, A., et al., *Cine MR imaging in aortic stenosis*. *J Comput Assist Tomogr*, 1989. **13**(3): p. 421-5.
77. John, A.S., et al., *Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards?* *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(3): p. 519-26.
78. Heidenreich, P.A., et al., *Evaluation of mitral stenosis with velocity-encoded cine-magnetic resonance imaging*. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(5): p. 365-9.
79. Didier, D., et al., *Detection and quantification of valvular heart disease with dynamic cardiac MR imaging*. *Radiographics*, 2000. **20**(5): p. 1279-99; discussion 1299-301.
80. Pujadas, S., et al., *MR imaging assessment of cardiac function*. *J Magn Reson Imaging*, 2004. **19**(6): p. 789-99.
81. Kuehne, T., et al., *Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2004. **110**(14): p. 2010-6.
82. Lyne, J.C. and D.J. Pennell, *Cardiovascular magnetic resonance in the quantitative assessment of left ventricular mass, volumes and contractile function*. *Coron Artery Dis*, 2005. **16**(6): p. 337-43.
83. Schalla, S., et al., *Comparison of magnetic resonance real-time imaging of left ventricular function with conventional magnetic resonance imaging and echocardiography*. *Am J Cardiol*, 2001. **87**(1): p. 95-9.
84. Semelka, R.C., et al., *Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging*. *Radiology*, 1990. **174**(3 Pt 1): p. 763-8.
85. Garcier, J.M., et al., *Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study*. *Surg Radiol Anat*, 2003. **25**(3-4): p. 322-9.
86. Sandstede, J.J., et al., *Changes in left and right ventricular cardiac function after valve replacement for aortic stenosis determined by cine MR imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 2000. **12**(2): p. 240-6.
87. Thiele, H., et al., *Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents*. *J Magn Reson Imaging*, 2001. **14**(4): p. 362-7.
88. Fuchs, F., G. Laub, and K. Othomo, *TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications*. *Eur J Radiol*, 2003. **46**(1): p. 28-32.

89. Randall, P.A., et al., *Magnetic resonance imaging of prosthetic cardiac valves in vitro and in vivo*. Am J Cardiol, 1988. **62**(13): p. 973-6.
90. Di Cesare, E., et al., *Low-field magnetic resonance imaging in the evaluation of mechanical and biological heart valve function*. Eur J Radiol, 1995. **20**(3): p. 224-8.
91. Shellock, F.G. and J.V. Crues, *High-field-strength MR imaging and metallic biomedical implants: an ex vivo evaluation of deflection forces*. AJR Am J Roentgenol, 1988. **151**(2): p. 389-92.
92. Gatehouse, P.D., et al., *Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI*. Eur Radiol, 2005. **15**(10): p. 2172-84.
93. Meier, D., S. Maier, and P. Bosiger, *Quantitative flow measurements on phantoms and on blood vessels with MR*. Magn Reson Med, 1988. **8**(1): p. 25-34.
94. Botnar, R., et al., *Assessment of prosthetic aortic valve performance by magnetic resonance velocity imaging*. Magma, 2000. **10**(1): p. 18-26.
95. Kuehne, T., et al., *Sequential magnetic resonance monitoring of pulmonary flow with endovascular stents placed across the pulmonary valve in growing Swine*. Circulation, 2001. **104**(19): p. 2363-8.
96. McCullough, P.A., et al., *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*. Am J Med, 1997. **103**(5): p. 368-75.
97. Modan, B., et al., *Cancer following cardiac catheterization in childhood*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(3): p. 424-8.
98. Frush, D.P., L.F. Donnelly, and N.S. Rosen, *Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know*. Pediatrics, 2003. **112**(4): p. 951-7.
99. Bacher, K., et al., *Patient-specific dose and radiation risk estimation in pediatric cardiac catheterization*. Circulation, 2005. **111**(1): p. 83-9.
100. Brenner, D., et al., *Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(2): p. 289-96.
101. Goldstein, J.A., et al., *Occupational hazards of interventional cardiologists: prevalence of orthopedic health problems in contemporary practice*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **63**(4): p. 407-11.
102. Lardo, A.C., *Real-time magnetic resonance imaging: diagnostic and interventional applications*. Pediatr Cardiol, 2000. **21**(1): p. 80-98.
103. Ozturk, C., et al., *Magnetic resonance imaging-guided vascular interventions*. Top Magn Reson Imaging, 2005. **16**(5): p. 369-81.
104. Geva, T., *Future directions of congenital heart disease imaging*. Pediatr Cardiol, 2002. **23**(2): p. 117-21.
105. Wendt, M. and F.K. Wacker, *Visualization, tracking, and navigation of instruments for magnetic resonance imaging-guided endovascular procedures*. Top Magn Reson Imaging, 2000. **11**(3): p. 163-72.
106. Ladd, M.E. and J.F. Debatin, *Interventional and intravascular MR angiography*. Herz, 2000. **25**(4): p. 440-51.
107. Ladd, M.E., H.H. Quick, and J.F. Debatin, *Interventional MRA and intravascular imaging*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(4): p. 534-46.

108. Rubin, D.L., A.V. Ratner, and S.W. Young, *Magnetic susceptibility effects and their application in the development of new ferromagnetic catheters for magnetic resonance imaging*. Invest Radiol, 1990. **25**(12): p. 1325-32.
109. Bakker, C.J., et al., *MR-guided endovascular interventions: susceptibility-based catheter and near-real-time imaging technique*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 273-6.
110. Bakker, C.J., C. Bos, and H.J. Weinmann, *Passive tracking of catheters and guidewires by contrast-enhanced MR fluoroscopy*. Magn Reson Med, 2001. **45**(1): p. 17-23.
111. Frahm, C., et al., *MR-guided placement of a temporary vena cava filter: technique and feasibility*. J Magn Reson Imaging, 1998. **8**(1): p. 105-9.
112. Godart, F., et al., *MR-guided balloon angioplasty of stenosed aorta: in vivo evaluation using near-standard instruments and a passive tracking technique*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(4): p. 639-44.
113. Wacker, F.K., et al., *Magnetic resonance-guided vascular catheterization: feasibility using a passive tracking technique at 0.2 Telsa in a pig model*. J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(5): p. 841-4.
114. Krueger, J.J., et al., *Magnetic resonance imaging-guided balloon angioplasty of coarctation of the aorta: a pilot study*. Circulation, 2006. **113**(8): p. 1093-100.
115. Wacker, F.K., et al., *MR imaging-guided vascular procedures using CO2 as a contrast agent*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(2): p. 485-9.
116. Miquel, M.E., et al., *Visualization and tracking of an inflatable balloon catheter using SSFP in a flow phantom and in the heart and great vessels of patients*. Magn Reson Med, 2004. **51**(5): p. 988-95.
117. Schenck, J.F., *The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds*. Med Phys, 1996. **23**(6): p. 815-50.
118. Bakker, C.J., et al., *Simulation of susceptibility artifacts in 2D and 3D Fourier transform spin-echo and gradient-echo magnetic resonance imaging*. Magn Reson Imaging, 1994. **12**(5): p. 767-74.
119. Wildermuth, S., et al., *MR-guided percutaneous angioplasty: assessment of tracking safety, catheter handling and functionality*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998. **21**(5): p. 404-10.
120. Smits, H.F., et al., *Interventional MR: vascular applications*. Eur Radiol, 1999. **9**(8): p. 1488-95.
121. Quick, H.H., et al., *Interventional MRA using actively visualized catheters, TrueFISP, and real-time image fusion*. Magn Reson Med, 2003. **49**(1): p. 129-37.
122. Quick, H.H., et al., *Interventional magnetic resonance angiography with no strings attached: wireless active catheter visualization*. Magn Reson Med, 2005. **53**(2): p. 446-55.
123. Bock, M., et al., *MR-guided intravascular procedures: real-time parameter control and automated slice positioning with active tracking coils*. J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(5): p. 580-9.
124. Buecker, A., et al., *Simultaneous real-time visualization of the catheter tip and vascular anatomy for MR-guided PTA of iliac arteries in an animal model*. J Magn Reson Imaging, 2002. **16**(2): p. 201-8.

125. Nitz, W.R., et al., *On the heating of linear conductive structures as guide wires and catheters in interventional MRI*. J Magn Reson Imaging, 2001. **13**(1): p. 105-14.
126. Konings, M.K., et al., *Heating around intravascular guidewires by resonating RF waves*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(1): p. 79-85.
127. Ladd, M.E., *RF Heating of actively visualized catheters and guidewires*. ISMRM Proceedings, 1998. **473**.
128. Ladd, M.E. and H.H. Quick, *Reduction of resonant RF heating in intravascular catheters using coaxial chokes*. Magn Reson Med, 2000. **43**(4): p. 615-9.
129. Kuehne, T., et al., *Pair of resonant fiducial markers for localization of endovascular catheters at all catheter orientations*. J Magn Reson Imaging, 2003. **17**(5): p. 620-4.
130. Kuehne, T., et al., *Catheter visualization with resonant markers at MR imaging-guided deployment of endovascular stents in swine*. Radiology, 2004. **233**(3): p. 774-80.
131. Weiss, S., et al., *In vivo safe catheter visualization and slice tracking using an optically detunable resonant marker*. Magn Reson Med, 2004. **52**(4): p. 860-8.
132. Hegde, S., et al., *Interactive MR imaging and tracking of catheters with multiple tuned fiducial markers*. J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(7): p. 1175-9.
133. Bakker, C.J., et al., *Visualization of dedicated catheters using fast scanning techniques with potential for MR-guided vascular interventions*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 816-20.
134. Duerk, J.L., et al., *Pulse sequences for interventional magnetic resonance imaging*. Top Magn Reson Imaging, 2000. **11**(3): p. 147-62.
135. Martin, A.J., et al., *Steady-state imaging for visualization of endovascular interventions*. Magn Reson Med, 2003. **50**(2): p. 434-8.
136. Duerk, J.L., E.Y. Wong, and J.S. Lewin, *A brief review of hardware for catheter tracking in magnetic resonance imaging*. Magma, 2002. **13**(3): p. 199-208.
137. Keeler, E.K., et al., *Accessory equipment considerations with respect to MRI compatibility*. J Magn Reson Imaging, 1998. **8**(1): p. 12-8.
138. Omary, R.A., et al., *Real-time magnetic resonance imaging-guided coronary catheterization in swine*. Circulation, 2003. **107**(21): p. 2656-9.
139. Omary, R.A., et al., *MR-guided angioplasty of renal artery stenosis in a pig model: a feasibility study*. J Vasc Interv Radiol, 2000. **11**(3): p. 373-81.
140. Yang X., A.E., *Intravascular MR Imaging-guided Balloon Angioplasty With an MR Imaging Guide Wire: Feasibility Study in Rabbits*. Radiology, 2000. **200**(217): p. 501-506.
141. Spuentrup, E., et al., *Magnetic resonance--guided coronary artery stent placement in a swine model*. Circulation, 2002. **105**(7): p. 874-9.
142. Manke, C., et al., *MR imaging-guided stent placement in iliac arterial stenoses: a feasibility study*. Radiology, 2001. **219**(2): p. 527-34.
143. Rickers, C., et al., *Magnetic resonance image-guided transcatheter closure of atrial septal defects*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 132-8.

144. Schalla, S., et al., *Balloon sizing and transcatheter closure of acute atrial septal defects guided by magnetic resonance fluoroscopy: assessment and validation in a large animal model.* J Magn Reson Imaging, 2005. **21**(3): p. 204-11.
145. Buecker, A., et al., *Magnetic resonance-guided placement of atrial septal closure device in animal model of patent foramen ovale.* Circulation, 2002. **106**(4): p. 511-5.
146. Nagel, E., et al., *Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography.* Circulation, 1999. **99**(6): p. 763-70.
147. Nagel, E. and E. Fleck, *Functional MRI in ischemic heart disease based on detection of contraction abnormalities.* J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(3): p. 411-7.
148. Zegdi, R., et al., *Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(5): p. 579-84.
149. Kuklinski, D., et al., *Future horizons in surgical aortic valve replacement: lessons learned during the early stages of developing a transluminal implantation technique.* Asaio J, 2004. **50**(4): p. 364-8.
150. Quaden, R., et al., *Percutaneous aortic valve replacement: first endovascular resection of human aortic valves in situ.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(2): p. 305.
151. Quaden, R., et al., *Percutaneous aortic valve replacement: endovascular resection of human aortic valves in situ.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(5): p. 1081-6.
152. Quaden, R., et al., *Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **27**(5): p. 836-40.
153. Walther, T., et al., *Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation--proof of concept.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(1): p. 9-15.
154. McVeigh, E.R., et al., *Real-time interactive MRI-guided cardiac surgery: aortic valve replacement using a direct apical approach.* Magn Reson Med, 2006. **56**(5): p. 958-64.
155. Ye, J., et al., *Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(1): p. 16-21.
156. Kuehne, T., et al., *Oral everolimus inhibits neointimal proliferation in prosthetic pulmonary valved stents in pigs.* J Heart Valve Dis, 2008. **17**(4): p. 465-72.
157. Huber, C.H., et al., *Do valved stents compromise coronary flow?* Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **25**(5): p. 754-9.
158. Kuehne, T., et al., *Influence of blood-pool contrast media on MR imaging and flow measurements in the presence of pulmonary arterial stents in swine.* Radiology, 2002. **223**(2): p. 439-45.
159. Teitelbaum, G.P., W.G. Bradley, Jr., and B.D. Klein, *MR imaging artifacts, ferromagnetism, and magnetic torque of intravascular filters, stents, and coils.* Radiology, 1988. **166**(3): p. 657-64.

160. Klemm, T., et al., *MR imaging in the presence of vascular stents: A systematic assessment of artifacts for various stent orientations, sequence types, and field strengths*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(4): p. 606-15.
161. Wang, Y., et al., *Quantitative evaluation of susceptibility and shielding effects of nitinol, platinum, cobalt-alloy, and stainless steel stents*. Magn Reson Med, 2003. **49**(5): p. 972-6.
162. Araki, T., et al., *MR-guided intravascular catheter manipulation: feasibility of both active and passive tracking in experimental study and initial clinical applications*. Radiat Med, 2002. **20**(1): p. 1-8.
163. Weiss, S., et al., *[An approach for safe visualization and localization of catheter during MR-guided intravascular procedures]*. Z Med Phys, 2003. **13**(3): p. 172-6.
164. Wacker, F.K., et al., *MR-guided endovascular interventions: device visualization, tracking, navigation, clinical applications, and safety aspects*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2005. **13**(3): p. 431-9.
165. Hushek, S.G., et al., *MR systems for MRI-guided interventions*. J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(2): p. 253-66.
166. Hailey, D., *Open magnetic resonance imaging (MRI) scanners*. Issues Emerg Health Technol, 2006(92): p. 1-4.
167. Merl, T., et al., *Results of a prospective multicenter study for evaluation of the diagnostic quality of an open whole-body low-field MRI unit. A comparison with high-field MRI measured by the applicable gold standard*. Eur J Radiol, 1999. **30**(1): p. 43-53.
168. Hayashi, N., et al., *Utilization of low-field MR scanners*. Magn Reson Med Sci, 2004. **3**(1): p. 27-38.
169. Dick, A.J., et al., *Invasive human magnetic resonance imaging: feasibility during revascularization in a combined XMR suite*. Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **64**(3): p. 265-74.
170. Rhode, K.S., et al., *A system for real-time XMR guided cardiovascular intervention*. IEEE Trans Med Imaging, 2005. **24**(11): p. 1428-40.
171. Buecker, A., *Safety of MRI-guided vascular interventions*. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2006. **15**(2): p. 65-70.
172. Kanal, E., et al., *American College of Radiology White Paper on MR Safety*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(6): p. 1335-47.
173. Shellock, F.G., *Biomedical implants and devices: assessment of magnetic field interactions with a 3.0-Tesla MR system*. J Magn Reson Imaging, 2002. **16**(6): p. 721-32.
174. Kos, S., et al., *First Magnetic Resonance Imaging-Guided Aortic Stenting and Cava Filter Placement Using a Polyetheretherketone-Based Magnetic Resonance Imaging-Compatible Guidewire in Swine: Proof of Concept*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2008.
175. Mekele, R., et al., *A polymer-based MR-compatible guidewire: a study to explore new prospects for interventional peripheral magnetic resonance angiography (ipMRA)*. J Magn Reson Imaging, 2006. **23**(2): p. 145-55.
176. Buecker, A., et al., *Use of a nonmetallic guide wire for magnetic resonance-guided coronary artery catheterization*. Invest Radiol, 2004. **39**(11): p. 656-60.

177. Shellock, F.G., S. Morisoli, and E. Kanal, *MR procedures and biomedical implants, materials, and devices: 1993 update*. Radiology, 1993. **189**(2): p. 587-99.
178. Shellock, F.G. and J.S. Curtis, *MR imaging and biomedical implants, materials, and devices: an updated review*. Radiology, 1991. **180**(2): p. 541-50.
179. Shellock, F.G. and J.V. Crues, *MR procedures: biologic effects, safety, and patient care*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 635-52.
180. Edwards, M.B., K.M. Taylor, and F.G. Shellock, *Prosthetic heart valves: evaluation of magnetic field interactions, heating, and artifacts at 1.5 T*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(2): p. 363-9.
181. Kettenbach, J., et al., *Intraoperative and interventional MRI: recommendations for a safe environment*. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2006. **15**(2): p. 53-64.
182. McJury, M., et al., *Short communication: acoustic noise levels during magnetic resonance imaging scanning at 1.5 T*. Br J Radiol, 1994. **67**(796): p. 413-5.
183. Hennel, F., F. Girard, and T. Loenneker, *"Silent" MRI with soft gradient pulses*. Magn Reson Med, 1999. **42**(1): p. 6-10.
184. Vogt, F.M., et al., *Increased time rate of change of gradient fields: effect on peripheral nerve stimulation at clinical MR imaging*. Radiology, 2004. **233**(2): p. 548-54.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Photographien eines selbstexpandierenden unbeschichteten Nitinolstent mit einer integrierten trikuspiden Polytetrafluorethylen-Herzklappe	23
Abbildung 2: Photo des Applikationssystems des Herzklappenstents.....	25
Abbildung 3: Magnetresonanzscanner mit Patientenlagerungstisch und interventionellem Monitor	26
Abbildung 4: Wesentliche Schritte und zeitliche Abfolge der Prozedur.....	32
Abbildung 5: Cine-Magnetresonanz- (A) und Echtzeitmagnetresonanzbild (B) des Herzens im parasagittalen 2-Kammer-Blick.....	35
Abbildung 6: Cine-Magnetresonanzbild im axialen Schnitt durch die Aorta ascendens auf dem Niveau der Aortenklappe (A) und der Koronarostien (B).....	35
Abbildung 7: Cine-Magnetresonanzbild im Sagittalschnitt des Herzens.....	37
Abbildung 8: Cine-Magnet-resonanzbild, axiale Schnittebene: Bild einer künstlichen Herzklappe	37
Abbildung 9: Repräsentatives phasisches Aortenflussmuster einer künstlichen Aortenklappe während eines Herzzyklus.....	38
Abbildung 10: Photographie des Herzen nach Autopsie.	40

8 Danksagungen

Für die stets hilfsbereite und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung dieses
Themas danke ich

Herrn Prof. Dr. med F. Berger
Herrn Prof. Dr. med. P.E. Lange

Für die Betreuung, wissenschaftliche Inspiration, Freundschaft und die stets
ermutigenden Worte danke ich herzlichst
Herrn Prof. Dr. med. T. Kühne

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern
der Klinik für Kinderkardiologie/ Angeborene Herzfehler sowie der kardiovaskulären
Magnetresonanztomographie am Deutschen Herzzentrum Berlin
sowie des Kompetenznetzwerkes für Angeborene Herzfehler
danke ich für die freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich für die Unterstützung, den Glauben
und die Ermutigung auf meinem beruflichen und persönlichen Werdegang aus
ganzem Herzen danken.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Kuehne T, Pietzner K, Lehmkuhl HB, Gelernter D, Peters B, Krueger JJ, Meinus C, Klimes K, Brinkert F, Ewert P, Berger F.

Titel: **Oral everolimus inhibits neointimal proliferation in prosthetic pulmonary valved stents in pigs.**

Zeitschrift: The Journal of Heart Valve Disease Jahr:2008 Ausgabe: 17(4):
Seiten:465-472.

Kuehne T, Lunze K, Maarouf N, Rahmzadeh P, Pietzner K, Meinus C, Krüger J, Schulze-Neick I, Berger F.

Titel: **Determination of biventricular diastolic compliance and myocardial contractility using real-time MRI: In-vivo validation study.**

Tagung:42nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology.
Tagungsort:Warschau, Polen, Datum:16.-19.5.2007.

Zeitschrift:Cardiology in the Young Jahr:2007; Ausgabe:17(Suppl 1): Seiten:33-34.

Kuehne T, Yilmaz S, Meinus C, Brinkert F, Ewert P, Nagel E, Lange PE.

Titel: **MRI guided transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic valve position: Feasibility study in swine.**

Tagung:39th Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology.
Tagungsort:München, Datum:19.-22.5.2004.

Zeitschrift:Cardiology in the Young Jahr:2004; Ausgabe:14(Suppl 2): Seiten:11-12.

Kuehne T, Yilmaz S, Meinus C, Moore P, Saeed M, Weber O, Higgins CB, Blank T, Elsaesser E, Schnackenburg B, Ewert P, Lange PE, Nagel E.

Titel: **Magnetic resonance imaging-guided transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic valve position: Feasibility study in swine.**

Zeitschrift:Journal of the American College of Cardiology Jahr:2004; Ausgabe:44(11):
Seiten:2247-2249.

Meinus C, Schmalisch G, Proquitté H, Roehr C

Titel: **Impfreaktionen bei Frühgeborenen < 1500g Geburtsgewicht**

Tagung: 35. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin.

Tagungsort: Berlin, Datum 7.-9.5.2009

Eidesstattliche Erklärung

Gemäß der Promotionsordnung der Charité

„Ich, Carolin Meinus, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Magnetresonanz-geführte perkutane Implantation von Herzklappenstents in Aortenposition“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift