

Aus der Klinik für Kinderkardiologie /
Angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Perkutane Ballonangioplastie der Aortenisthmusstenose
unter Echtzeit-MRT-Kontrolle:
Eine Pilot-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dinah Gelernter
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T.A. Kühne
2. Prof. Dr. med. H. Abdul-Khaliq
3. Prof. Dr. med. M. Gutberlet

Datum der Promotion: 27. März 2009

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	5
1.1 <i>MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE BEI AORTENISTHMUSSTENOSE</i>	5
1.2 <i>INTERVENTIONELLE THERAPIE DER AORTENISTHMUSSTENOSE</i>	7
1.3 <i>INTERVENTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE</i>	8
2 HERLEITUNG DER AUFGABENSTELLUNG	9
3 MATERIAL UND METHODEN	11
3.1 <i>IN VITRO UNTERSUCHUNGEN</i>	11
3.2 <i>TIERVERSUCHE</i>	12
3.3 <i>PATIENTEN</i>	15
3.3.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	15
3.3.2 <i>Prozedur.....</i>	16
3.4 <i>KONVENTIONELLE HERZKATHETERISIERUNG</i>	19
3.5 <i>MRT-BILDGEBUNG UND SEQUENZ-PARAMETER</i>	20
3.6 <i>STATISTIK UND BERECHNUNGEN</i>	23
4 ERGEBNISBESCHREIBUNG	24
4.1 <i>IN VITRO UNTERSUCHUNGEN</i>	24
4.2 <i>TIERVERSUCHE</i>	26
4.3 <i>PATIENTEN</i>	28
5 DISKUSSION	33
5.1 <i>BALLONANGIOPLASTIE DER AORTENISTHMUSSTENOSE UNTER ECHTZEIT-MRT-KONTROLLE.....</i>	33
5.2 <i>PASSIVES TRACKING MIT RESOVIST.....</i>	39
5.3 <i>SICHERHEIT.....</i>	41
6 ZUSAMMENFASSUNG	43
7 LITERATURVERZEICHNIS	45
8 DANKSAGUNGEN.....	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AHF	Angeborene Herzfehler
ISTA	Aortenisthmusstenose
CNR	Kontrast-zu-Rausch Verhältnis
CT	Computertomographie
DHZZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PEEK	Polyetheretherketon
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis
SSFP	Steady state free precession
T	Tesla
VEC-MRT	Velocity encoded cine MRT

1 Einleitung

1.1 Magnetresonanztomographie bei Aortenisthmusstenose

In den letzten Jahren hat die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (MRT) aufgrund zahlreicher Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Methoden zunehmend an Bedeutung bei der nicht invasiven Diagnostik angeborener Herzfehler (AHF) gewonnen.¹⁻³ Besonders bei der Untersuchung der thorakalen Aorta kommt der MRT ein hoher Stellenwert zu. Bei der Diagnostik der Aortenisthmusstenosen (ISTA) und einer Re-Stenose ist sie heute Methode der Wahl.⁴⁻⁶ Die ISTA macht ca.7% aller AHF aus.⁷ Die Schwere der Stenose ist abhängig von der Morphologie, ihrer hämodynamischen Relevanz, dem Alter des Patienten und assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter liefern Echokardiographie und Dopplersonographie die nötigen Informationen über Morphologie und Hämodynamik. Mit steigendem Alter des Patienten und nach thorakalen Operationen verschlechtert sich das Schallfenster jedoch zunehmend und die Anwendbarkeit der Techniken wird eingeschränkt. Besonders die Region des Aortenbogens und der abgehenden Halsgefäße ist mit Ultraschall-Technik nur ungenügend darstellbar.

Dank verbesserter Diagnostik und Therapie erreichen immer mehr Kinder mit AHF das Erwachsenenalter, so dass im Verlauf eine Vielzahl diagnostischer Interventionen und chirurgischer Korrekturen nötig wird.⁸ Bei einem Teil der Patienten treten nach Therapie der ISTA Re-Stenosen oder Aneurysmen auf. Daher sind sorgfältige Kontrollen in regelmäßigen Abständen notwendig, um diese frühzeitig zu erkennen und bei hämodynamischer Relevanz zu intervenieren.

Zu betonen ist, dass die üblicherweise eingesetzten diagnostischen bzw. therapeutischen Katheterisierungen unter Röntgenkontrolle mit ionisierender Strahlung und Gabe jodhaltiger Kontrastmittel einhergehen. Das Risiko einer Tumorinduktion ist nach Einwirkung ionisierender Strahlung erhöht und umso größer, je jünger das Kind ist und je häufiger die Exposition gegenüber der Strahlung stattfand.⁹⁻¹³

Die cine-MRT und -MRA ist in der Diagnostik der ISTA der Herzkatheterisierung mit Angiokardiographie gleichwertig, wie in Studien gezeigt werden konnte.^{14,15} Die Methode bietet eine akkurate Bildgebung des Aortenisthmus⁷. Die Stenose lässt sich genau lokalisieren und der Grad und die Länge der Verengung können bewertet werden. Durch hohen Weichteilkontrast und verschiedene Kontrastcharakteristika kann auch die Gefäßwand selbst beurteilt werden.¹⁶ Begleitende Herzfehlbildungen und Folgen der ISTA wie Kollateralen, poststenotische Dilatation der Aorta, linksventrikuläre Hypertrophie und Funktion können dargestellt und evaluiert werden.⁵

Neben der cine-MRT haben dreidimensionale (3D) MRT-Techniken wie die 3D-Magnetresonanztangiographie (MRA) und die whole-heart 3D-Methode einen hohen Stellenwert in der prä- und posttherapeutischen Darstellung der ISTA. Dreidimensionale MRA (3D-MRA) erlaubt eine Reformatierung der Daten in jeder beliebigen Ebene, ist daher besonders zur Abschätzung komplexer Gefäßabschnitte geeignet und dient dem Kliniker zur Therapieplanung.^{15,17,18}

Die Kombination mit der Phasenkontrast-Technik erlaubt neben morphologischen Informationen eine Abschätzung des Druckgradienten sowie Flussmessungen über der Stenose und der Kollateralzirkulation.¹⁹⁻²³

1.2 Interventionelle Therapie der Aortenisthmusstenose

Unbehandelt ist die Lebenserwartung von Patienten mit isolierter ISTA in den meisten Fällen stark eingeschränkt, ein Großteil erreicht das 50. Lebensjahr nicht. Gründe für die hohe Mortalität sind u.a. akutes und chronisches Herzversagen, bakterielle Endokarditis, Aortenruptur, intrakranielle Blutungen und arterielle Hypertonie.²⁴ Eine deutliche Besserung der Langzeit-Überlebensraten konnte durch den Einsatz verschiedener chirurgischer Therapien erreicht werden.

Seit den 80er Jahren haben sich neben chirurgischen Eingriffen interventionelle Therapien zur Behandlung AHF etabliert. Abhängig vom Alter des Patienten und Art und Lokalisation der Stenose wird heute die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), eventuell ergänzt durch Stentimplantation, als geeignete Therapieform bei der Behandlung der ISTA angesehen.²⁵⁻²⁷ Die PTA wirkt durch diskretes „Einreißen“ der Gefäßwand - insbesondere der Intima und teilweise auch der Media - bei Füllung des Ballons. Diese minimalen Läsionen verheilen jedoch schnell und sind einige Wochen nach der Intervention in histologischen Untersuchungen nicht mehr nachweisbar.²⁴ Die Intervention zeigt bei ISTA und Re-ISTA bei Kindern und Erwachsenen zufrieden stellende Langzeitresultate.²⁸ Re-Stenosen nach PTA (Druckgradient > 20mmHg trotz initialem Therapieerfolg) treten bei älteren Kindern und Erwachsenen in deutlich unter 20% der Fälle auf, während sie bei Säuglingen wesentlich häufiger sind.²⁹

Ebenso ziehen jedoch auch chirurgische Behandlungen Re-Stenosen oder Aneurysmen als Komplikation nach sich.³⁰⁻³²

1.3 Interventionelle Magnetresonanztomographie

Neben dem klassischen Röntgen stellt die MRT eine Alternative zur Durchführung endovaskulärer Prozeduren dar. Dies basiert vor allem auf schneller Bildgebung und der Entwicklung MRT-kompatibler Kathetersysteme. MR-geführte intravaskuläre Verfahren vereinen die bildgebenden Eigenschaften und Möglichkeiten zur Funktionsdiagnostik der MRT mit den Vorteilen interventioneller Therapien.

Endovaskuläre Interventionen stellen höchste Anforderungen an die bildgebende Leistungsfähigkeit der gewählten MR-Sequenz. Da bei der kardiovaskulären MRT Herz und Gefäße in Bewegung sind und gleichzeitig einwandfrei dargestellt werden müssen, bedarf es einer MR-Technik mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung, gutem SNR im und um das Gefäß herum und gutem Signalkontrast zwischen Blut und Endokard. Steady state free precession (SSFP)-Sequenzen erfüllen diese Anforderungen und sind daher die Technik der Wahl zur dynamischen Darstellung des Herzens und der großen Gefäße.^{33,34}

Die Machbarkeit von kardiovaskulären Katheterisierungen,³⁵⁻³⁷ perkutanen Ballonangioplastien,³⁸⁻⁴² Implantationen von Stents⁴³⁻⁴⁶ und Herzklappen⁴⁷ sowie der Verschluss von Vorhofseptumdefekten⁴⁸ wurden bereits erfolgreich unter MR-Kontrolle in Tierversuchen gezeigt. Die klinische Anwendbarkeit der Methode wurde in ersten Untersuchungen zur Katheterprüfung unter Verwendung passiver Verfahren auch bei Patienten demonstriert.⁴⁹⁻⁵¹

Ein Haupthindernis zum Einsatz MR-geführter Interventionen in der Klinik bleibt der Mangel an geeigneten Kathetern und Führungsdrähten, die im MR-Bild gut abgebildet werden, mit dem System kompatibel und hinsichtlich ihrer Sicherheit für den Patienten unbedenklich sind.

2 Herleitung der Aufgabenstellung

Die PTA ist eine anerkannte Therapieoption bei der Behandlung von Patienten mit ISTA. Unter Röntgendurchleuchtung gehen PTA und wiederholte diagnostische Katheterisierungen jedoch insbesondere im Kindesalter mit den Folgen von Strahlenexposition und der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel einher. Es wäre daher vorteilhaft, die Vorzüge der interventionellen Therapie mit einer nicht ionisierenden, erweiterten Bildgebung zu vereinen, welche vor, während und nach der Intervention

- die Beurteilung der kardiovaskulären Anatomie inklusive der Gefäßwand,
- die quantitative Bestimmung der Flussvolumina über der Stenose und
- die Überwachung der interventionellen Prozedur selbst ermöglicht.

Durch die Entwicklung schneller bildgebender Techniken und Echtzeit-Sequenzen stellen MR-kontrollierte Interventionen eine potentielle Alternative zum konventionellen Verfahren unter Röntgendurchleuchtung dar. Eine Schwierigkeit auf dem Weg zur klinischen Anwendbarkeit der Methode ist, Instrumente intravaskulär genau orten zu können und sichtbar zu machen. Ebenso müssen potenzielle thermische Effekte bei der Verwendung im Magnetfeld minimiert werden.

Gadolinium wird zur passiven Visualisierung bei MR-kontrollierten Interventionen verwandt, ist jedoch zur Anwendung bei T1/T2-gewichteten Sequenzen nicht optimal geeignet.^{41,49,51,52}

Der Ansatz dieser Arbeit war es, die Eignung des Eisenoxid-haltigem Kontrastmittels Resovist® zum passiven Tracking bei MR-geführter Ballonangioplastie zu untersuchen.⁵³

- 1) Diese These sollte im Phantom geprüft werden.
- 2) a) Die optimale Konzentration des Kontrastmittels, welche bei Verwendung zum Katheter-Tracking und zur PTA ein gutes Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) herstellt, sollte im Phantom bestimmt werden.
 - b) Ebenso sollte die optimale Konzentration von Resovist in vivo bestimmt werden.

- 3) a Die sichere Durchführbarkeit der PTA in Höhe des Aortenisthmus' sollte im Tierversuch unter Echtzeit-MR-Kontrolle untersucht werden.
- b In einem Pilotprojekt sollte die Durchführbarkeit von PTA bei Patienten mit ISTA und Re-ISTA geprüft werden.
- 4) Anatomische und hämodynamische MRT-Daten vor und nach der MR-geführten PTA sollten mit den Daten aus der konventionellen Angiographie verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1 In vitro Untersuchungen

Resovist (Ferucarbotran, SHU-555A, Schering, Deutschland) ist ein Kontrastmittel mit superparamagnetischen Nanopartikeln auf Eisenoxidbasis. Handelsüblich enthält es 500 $\mu\text{mol Fe}^{++}/\text{ml}$ und wird klinisch zur magnetresonanztomographischen Diagnostik der Leber genutzt. Große superparamagnetische Eisenoxid-Partikel erzeugen einen Signalverlust oder T2-Verkürzung.

Zur Untersuchung der Sichtbarkeit im MR-Bild wurde Resovist mit herkömmlicher 0,9%iger Kochsalzlösung zu Konzentrationen von 1%, 5% und 10% verdünnt. Die Lösungen wurden in 5ml Spritzen gefüllt und in einem mit 2,5 mmol Gd-DPTA/l (Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland) behandelten Bad aus Kochsalzlösung platziert (T1=360ms, T2=280ms).

Beurteilt wurden

- 1) das Artefaktverhalten,
- 2) die Signalintensität der Spritzen und des Wasserbads,
- 3) das CNR zwischen diesen beiden und
- 4) der Durchmesser der Spritzen auf transversalen Echtzeit-MR-Bildern. Sequenzparameter und Berechnungen sind weiter unten aufgeführt.

Die quantitative Analyse erfolgte durch Zeichnen von region of interests (ROIs). ROIs werden zur Markierung bestimmter Regionen im MR-Bild genutzt. Sie werden eingesetzt, um Charakteristika eines bestimmten Bildbereiches zu berechnen. Typische Einsatzbereiche für Analysen mittels ROI sind u.a. die Berechnung des SNR und der ventrikulären Ejektionsfraktion sowie Flächen- und Volumenbestimmungen.

3.2 Tierversuche

Aktenzeichen und Datum der behördlichen Genehmigung: REG 0233, 24.11.2003

Insgesamt wurden vier Schweine (18 ± 4 kg) untersucht. Alle Versuche erfolgten in Einverständnis und mit der Zustimmung des Ausschusses für Tierversuche am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB), wo die Versuche durchgeführt wurden. Die Tiere wurden vor dem Zeitpunkt des Eingriffs über mindestens 12 Stunden nüchtern gehalten. Zu Beginn der Narkoseeinleitung im tiermedizinischen Operationsraum wurden die Tiere durch eine Injektion von 4 ml Ursotamin (Ketaminhydrochlorid) i.m., 6 ml Stressnil (Azaperon) i.m. und Atropin (Atropinsulfat) sediert.

Nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs in eine Ohrvene und Gabe von intravenösen Hypnotika (8 ml 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 11 Zügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von 12 ml/kg KG (Dräger, Sulla 800 V). Aufrechterhaltung der Hypnose sowie Analgesie während des Eingriffs wurden durch die Zugabe von 2% Isofluran und Lachgas (N_2O) zur Atemluft gewährleistet.

Die Tiere wurden nach Einleitung der Narkose in die MR-Einheit transferiert und dort im MRT-Gerät positioniert. Während des Transports sowie der gesamten Intervention wurden kardiovaskuläre Funktion und Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und EKG kontinuierlich überwacht. Unmittelbar nach Beendigung der Untersuchung wurden die Tiere mit Natrium Pentobarbital (200 mg/kg, i.v.) getötet.

Das Punktionsfeld wurde desinfiziert (Braunol - Povidon-Iod) und das Tier steril abgedeckt. Nach Seldinger-Technik wurde ein Gefäßzugang in die Femoralarterie gelegt. Über eine blaue Langschleuse (12F, Cook, IN, USA) wurde ein PTA-Katheter (TyShak II, NuMed, Ontario, Kanada) mit 20mm Durchmesser eingeführt und unter Echtzeit-MRT-Kontrolle im Aortenisthmus positioniert. Der Ballon wurde vorsichtig mit Kontrastmittel gefüllt und die Langschleuse so weit vorgebracht, bis sie vom proximalen Ende des Ballons geblockt wurde. Zur passiven Überwachung der Position unter Echtzeit-MRT wurde das Lumen des Katheters und der blauen Einführschleuse mit 5%iger Resovist-Lösung gefüllt. Zur zusätzlichen Stabilisierung und um zu vermeiden, dass der Ballon während der Angioplastie zurück gleitet, wurde bei Bedarf ein selbst gefertigter nicht-metallischer Führungsdraht durch das

Katheterlumen vorgebracht. Der Führungsdraht bestand aus Polyetheretherketon (PEEK, Bard, USA), hatte einen Durchmesser von 0,035 inch und eine Länge von 260 cm. Vor Gebrauch wurde der Draht gassterilisiert. Der Führungsdraht hatte eine vorbemessene Länge und wurde bis zum distalen Ende des Ballonkatheters vorgebracht (Abb. 1). Die korrekte Lage des Ballonkatheters wurde auf sagittalen und axialen Echtzeit-MRT-Bildern bestätigt.

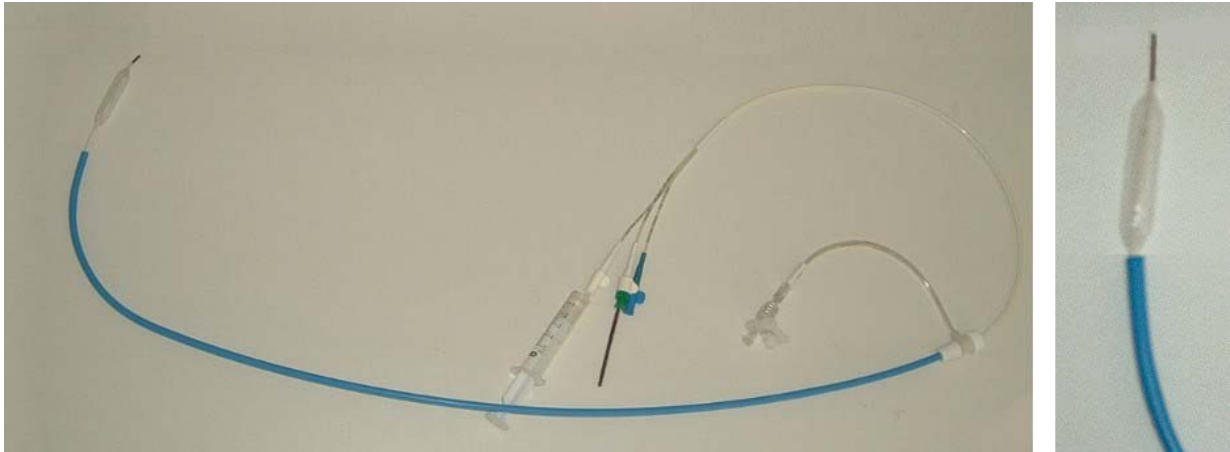


Abbildung 1: Dargestellt sind ein PTA-Katheter, eine blaue Langschleuse und ein PEEK-Führungsdraht. Während der Intervention wurde der Schaft des PTA-Katheters durch die Langschleuse und den PEEK-Führungsdraht stabilisiert.

Zur Untersuchung der Sichtbarkeit im MR-Bild wurde Resovist mit herkömmlicher 0,9%iger Kochsalzlösung zu Konzentrationen von 1%, 5% und 10% verdünnt. Der Angioplastieballon wurde in Höhe des Aortenisthmus' nacheinander mit den Lösungen gefüllt

Bestimmt wurden

- 1) das Artefaktverhalten,
- 2) die Signalintensität des Ballons und des Aortenbluts,
- 3) das CNR zwischen diesen beiden und
- 4) der Durchmesser des Ballons auf interventionellen Echtzeit-MRT-Bildern.

Die Aortendrucke wurden während der Intervention über die mit Flüssigkeit gefüllte Einführschleuse und die distale Öffnung des Ballonkatheters aufgezeichnet. Für die Messungen waren die Schleuse und der Katheter mit einem Statham Transducer (Statham, Ohmeda, USA)

verbunden. Die digitalisierten Daten wurden verstärkt, aufgezeichnet und übertragen, so dass sie für den Interventionalisten während des gesamten Eingriffs sichtbar waren⁵⁴.

3.3 Patienten

Die klinische Pilotstudie entsprach der Deklaration von Helsinki und erfüllte die Sicherheitsanforderungen des DHZB. Im Zeitraum von September 2004 bis Mai 2005 wurden in der Klinik für Kinderkardiologie / Angeborene Herzfehler des DHZB 5 Patienten (Altersdurchschnitt 18,9 Jahre) in die prospektive Studie eingeschlossen.

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eine Bedingung zum Einschluss in die Studie war das Vorliegen einer erworbenen, angeborenen oder postchirurgischen Gefäßverengung im Bereich des Aortenisthmus' mit einem relevanten Druckgradienten (≥ 20 mmHg) ohne ein operationswürdiges Begleitvitium. Eine weitere Teilnahmevoraussetzung war das Vorhandensein einer durchgängigen zentralen Arterie als Gefäßzugang sowie das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Als Ausschlusskriterien galten die allgemeinen MRT-Ausschlusskriterien. Zu den absoluten Kontraindikationen zählten das Vorhandensein von Herzschrittmacher, metallischen Implantaten oder Fremdkörpern in Kopf oder Auge und hämodynamische Instabilität. Relative Kontraindikationen waren gehäufte ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern, welche die MR-Bildqualität beeinträchtigen sowie metallische Fremdkörper, abhängig von deren Lokalisation. Unfähigkeit, den Anforderungen des Studienprotokolls Folge zu leisten, fehlende schriftliche Einwilligung sowie Ablehnung der Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung führten ebenfalls zum Ausschluss.

Die Intervention wurde nur veranlasst, wenn konventionelle Angiographie und MRT eine zirkuläre Stenose des Aortenisthmus' ohne Zeichen eines Aneurysma oder Anomalien des Aortenbogens zeigten und somit keine Indikation zur Stentimplantation oder chirurgischen Therapie bestand.

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte einen Tag vor dem Eingriff. An diesem Tag wurde eine aktuelle Anamnese erhoben und eine ausführliche körperliche Untersuchung, Echokardiographie und EKG durchgeführt.

3.3.2 Prozedur

Die Interventionen wurden von einem in der interventionellen Diagnostik und Therapie erfahrenen Kinderkardiologen durchgeführt. Die Überwachung des Patienten erfolgte während der gesamten Prozedur mittels EKG, Pulsoxymetrie und kontinuierlicher Blutdruckmessung unter Intubations- und Reanimationsbereitschaft. Die Patienten erhielten bei klinischer Indikation eine milde Sedierung (initial 0,1-0,2 mg/kg Dormicum, 1-2 mg/kg/h Propofol) und 100 IE/kg Heparin.

Vor und nach der MR-Intervention wurde die ISTA im Katheterlabor mittels konventioneller Angiographie beurteilt. Nach Seldinger-Technik wurde unter lokaler Betäubung ein Gefäßzugang über die Arteria femoralis gewonnen. Die Stenose wurde mit einem üblichen diagnostischen Katheter überwunden, die Druckgradienten wurden bestimmt und eine Angiographie unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die Durchmesser des Aortenbogens, der Aorta descendens in Höhe des Zwerchfelldurchtritts sowie der Stenose an ihrer engsten Stelle wurden im angiographischen Bild bestimmt. Daraufhin wurde der Katheter gegen eine 7-10 F blaue Langschleuse (Cook, IN, USA) über einen langen standardmäßigen metallischen Führungsdraht (Amplatz Extra Stiff Guide Wire, 260 cm) ausgetauscht. Ein Ballonkatheter (10-18 mm, Tyshak II, NuMed, Ontario, Canada) wurde über den Draht vorgebracht und mit seiner Spitze kranial der Stenose platziert. Der metallische Führungsdraht wurde entfernt und gegen den PEEK-Draht ausgetauscht.

Die Patienten wurden, ohne selbst mobilisiert zu werden, über einen Schiebetisch auf den MRT-Tisch umgelagert, in die ca. 20m entfernte MR-Einheit transferiert und in Rückenlage im MR-Gerät positioniert (*Abb.2*).

Positionierung und Kontrolle der Lage des PTA-Katheters erfolgten analog zum Vorgehen in den Tierversuchen.

Nach Beendigung der Intervention wurden die Patienten ins Katheterlabor zurück verlegt, wo mittels konventioneller Angiographie die Messung der Gefäßdurchmesser und des Druckgradienten wiederholt wurden. Anschließend wurde die Einführschleuse entfernt und Hämostase durch Kompression der Gefäßeinstichstelle erreicht.

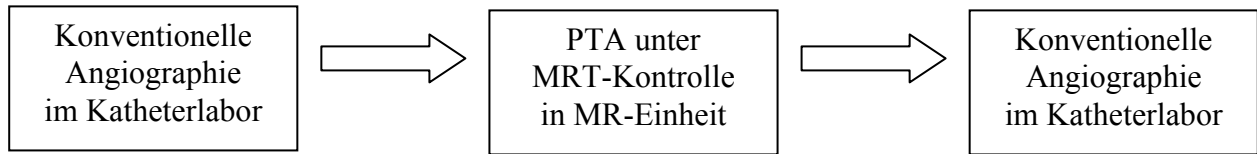


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt schematisch die zeitliche Abfolge während der Prozedur.

Vor und nach der Intervention wurden der Aortenbogen, der Aortenisthmus und die Aorta descendens bezüglich Anatomie und Morphologie mit 3D-MRT- und cine-MRT-Sequenzen untersucht. Die Durchmesser des Aortenbogens, der ISTA und der Aorta descendens wurden auf sagittalen und axialen Ansichten der reformatierten 3D-MRT-Bildern bestimmt (*Abb. 3 und 5*). Die aortale Gefäßwand wurde auf Zeichen von klinisch relevanten Dissektions- bzw. Aneurysmabildungen hin untersucht. Abschließend wurden die 3D-MRT-Daten volumenrekonstruiert, um die dreidimensionalen Charakteristika der ISTA darzustellen. Die Aortendrucke wurden invasiv kontinuierlich mit der oben beschriebenen Methode gemessen. Zur Überprüfung der These und der Effektivität wurden die Messungen nach dem im Folgenden dargestellten Schema vermessen und verglichen (*Abb.3*).



Abbildung 3: Illustration der Messstellen der Gefäßdurchmesser:

AoB = transversaler Aortenbogen,

CoA = Aortenisthmus,

AoD = Aorta descendens in Höhe des Zwerchfelldurchtritts

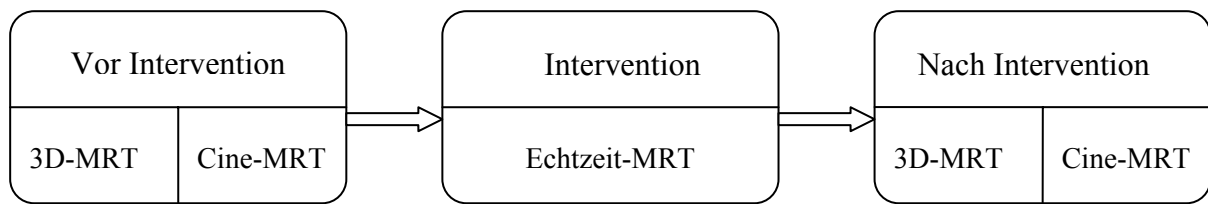


Abbildung 4: Illustration der verwendeten MR-Sequenzen in zeitlicher Abfolge.

3D-MRT = Free-breathing respiratory navigator-gated nearly isotropic whole-heart 3D-Scan

Cine-MRT = Multislice-multiphase cine-MRT

Echtzeit-MRT = Interaktive Echtzeit-Steady State Free Precession Sequenz

3.4 Konventionelle Herzkatheterisierung

Die konventionelle Angiographie unter Röntgendurchleuchtung wurde mit biplaner Projektionsangiographie (Integris, Philips, NL) bei einer Bildrate von 12 bzw. 25 Bildern pro Sekunde mit 64kW und Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel (Ultravist, Schering, Deutschland) durchgeführt.

3.5 MRT-Bildgebung und Sequenz-Parameter

Die MRT-Untersuchungen wurden in einem interventionellen 1,5T Philips Scanner (Philips, Intera, Release 10) durchgeführt. Das MRT-Labor war mit einem interventionellen Monitor sowie Bedienungseinheit und Geräten zur kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter wie EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung ausgestattet (s. Abb. 5).



Abbildung 5: MR-Scanner mit Patientenlagerungstisch und interventionellem Monitor.

Zur Beurteilung der Anatomie wurden ein cine-MRT und ein *free breathing respiratory navigator-gated nearly isotropic whole-heart 3D* Scan (3D-MRT) mit den folgenden Sequenzparametern durchgeführt:

Respirator-Navigator,

EKG-Triggerung (=gating),

Schichtorientierung = axial,

gemessene Voxelgröße = 2,4 x 2,4 x 3 mm,

rekonstruierte Voxelgröße = 1,1 x 1,1 x 1,5 mm,

Messfeld (FOV) = 270,

Matrix = 112,

TR = 3,6 ms, TE = 1,8 ms,

Flipwinkel = 100°,

SENSE (sensitivity encoding) Faktor = 2,2,

T2-Preparationspuls (TE=50ms)^(Brittain),

Fettsättigung,

gating window = 6mm,

Anzahl der Schichten angepasst an die Morphologie,

Akquisitionszeit = 145±23 Sekunden (abhängig von Herzfrequenz, Atemmuster und Volumengröße).

Die Sequenzparameter für die Multischicht-Multiphasen-cine MRT waren wie folgt:

EKG Triggerung,

Schichtdicke = 6 mm,

gemessene Pixelgröße = 2 x 2,3 mm,

rekonstruierte Pixelgröße = 1,4 x 1,4 mm,

Herzphasen = 25,

FOV = 350,

Matrix = 176,

Anzahl der Anregungen = 1,

TR = 2,8 ms, TE = 1,4 ms,

Flipwinkel 60°,

Akquisitionszeit=8 Sekunden pro Schicht,

Bildfenster = 6 mm,

Anzahl der Schichten angepasst an die Morphologie.

Zur Echtzeit-Abbildung während der Intervention wurde eine interaktive Echtzeit-Steady State Free Precession Sequenz mit radialer k-Raum Füllung genutzt. Die Parameter waren:

TR = 3,3 ms, TE = 1,6 ms,

Flipwinkel = 45°,

FOV = variabel (200-350),

Matrix = 144 x 144,

Schichtdicke = variabel (6-8 mm),

Akquisitionsbildrate = 3-9 Bilder/sec,

Rekonstruktions- und Wiedergaberate = online.

3.6 Statistik und Berechnungen

Das CNR wurde durch Subtraktion der Signalintensität (SI) des Wasserbads bzw. des Hintergrunds in der Aorta von der SI des Resovists in der Spritze bzw. im Ballon, dividiert durch die Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschens.

$$\text{CNR} = [\text{SI (Resovist)} - \text{SI (Wasserbad bzw. Blut)}] / \text{SD (Hintergrundrauschen)}$$

Der *Paired Student's t-test* mit Bonferroni Korrektur für multiple Analysen wurde genutzt, um das SNR der unterschiedlichen Resovist-Konzentrationen und die Durchmesser der in MRT bestimmten Spritzen- oder Ballongrößen mit deren tatsächlicher Größe zu vergleichen. Übereinstimmung zwischen den hämodynamischen Daten und den Aortendurchmessern, die (1) während konventioneller Angiographie und MRT und (2) vor und nach der Intervention bestimmt wurden, wurde mit dem Bland-Altman Test bzw. mit dem *Paired Student's t-test* untersucht. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Die Daten werden, wenn passend, als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 In vitro Untersuchungen

1) Artefaktverhalten

Die Spritzen, gefüllt mit 1%, 5% und 10%iger Resovist-Lösung, waren im MRT-Bild sichtbar. Resovist-Konzentrationen $> 5\%$ (entspricht $25 \mu\text{mol Fe}^{++}/\text{ml}$) erzeugten Bildstörungen der angrenzenden Umgebung der Spritzen durch ausgeprägte Suszeptibilitätsartefakte (*Abb. 6*).

2) Signalintensität

Der Signalkontrast zwischen Spritze und Wasserbad war optimal bei einer Resovist-Konzentration von 5%. Bei einer Konzentration von 1% war der Signalkontrast im Vergleich zu einer Verdünnung von 5% deutlich verringert.

3) CNR zwischen Spritze und Wasserbad

Gutes CNR zwischen Spritze und Wasserbad wurde bei einer Konzentration von 5% Resovist beobachtet. Diese Verdünnung erzeugte ein moderates Suszeptibilitätsartefakt, welches durch seine Ausprägung die Abbildung umgebender Strukturen nicht beeinträchtigte. Das CNR von Resovist in Verdünnung von 1% war verglichen mit 5%iger Lösung deutlich niedriger ($p < 0.01$) (*s. Tab.1*).

4) Vergleich der Messwerte

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Durchmessern der mit 5%iger Resovist-Lösung gefüllten Spritzen, gemessen mit MRT, verglichen mit deren tatsächlicher Größe ($p=0,96$).

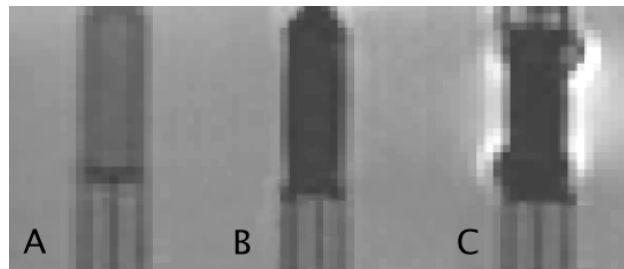


Abbildung 6: Mit Resovist gefüllte Plastikspritzen im Wasserbad. Die Spritzen enthalten das MRT-Kontrastmittel in Verdünnungen von 1% (A), 5% (B) und 10% (C). Die 5%ige Resovist-Lösung erzeugt guten Signalkontrast zwischen der Spritze und dem Wasserbad. Eine 10%ige Verdünnung verursacht Suszeptibilitätsartefakte. Die Bildgebung basierte auf einer interaktiven Echtzeit SSFP-Technik.

4.2 Tierversuche

Alle Interventionen unter MRT-Führung wurden sicher und ohne Komplikationen durchgeführt. Die gesamte Prozedur wurde mittels Echtzeit-MRT vollständig überwacht und aufgenommen. Die kardiovaskuläre Anatomie, insbesondere der Bereich des Aortenisthmus', konnte auf den Sequenzen deutlich beurteilt werden. Während der Intervention wurde der Katheterschaft durch die lange Einführschleuse und den PEEK-Draht sicher stabilisiert und blieb in seiner Position. Die Echtzeit-MRT gewährleistete eine schnelle und verlässliche Bestimmung der Position des PTA-Katheters.

1) Artefaktverhalten

Das Artefaktverhalten war optimal bei der Verwendung einer 5%igen Verdünnung von Resovist im Katheterschaft und im Ballonlumen. Eine Füllung des Ballons mit Konzentrationen > 5% führte durch ausgeprägte Suszeptibilitätsartefakte zu Bildstörungen der umgebenden Anatomie.

2) Signalintensität

Der Signalkontrast zwischen dem Angioplastieballon und dem Aortenblut war optimal bei einer Resovist-Konzentration von 5%. Eine Füllung des Ballons mit einer Verdünnung von 1% erzeugte einen deutlich geringeren Signalkontrast im Vergleich zu 5%.

3) CNR zwischen Ballon und Aortenblut

Ein gutes CNR zwischen dem Ballon und dem Aortenblut wurde bei einer Verdünnung von 5% beobachtet (*Abb. 7*). Bei einer Resovist-Konzentration von 1% war das CNR im Vergleich zu 5% deutlich niedriger ($p < 0.01$) (*Tab.1*).

4) Vergleich der Messwerte

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den mit MRT bestimmten Durchmessern des Ballons und deren tatsächlicher Größe ($p = 0.85$).

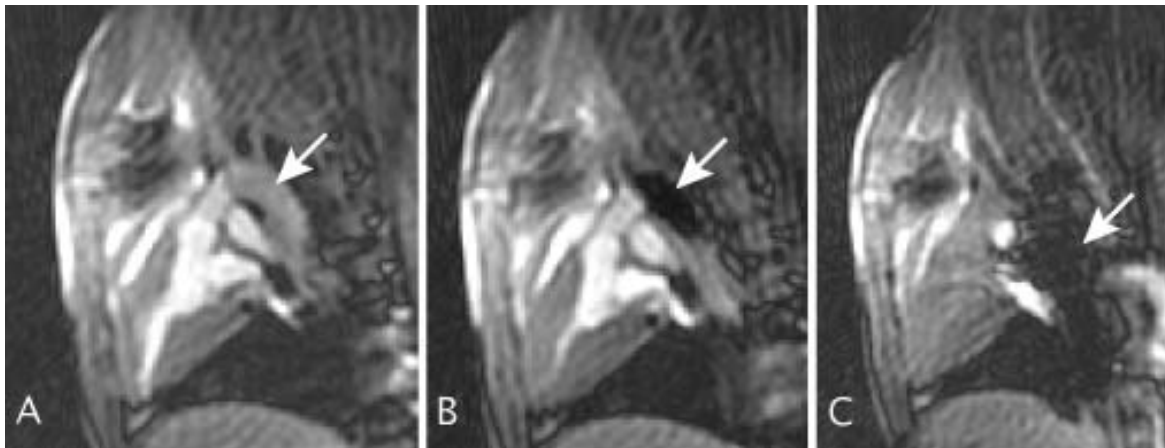


Abbildung 7: Die interaktiven Echtzeit-MR-Bilder zeigen einen Angioplastie-Katheter in der Aorta descendens im Schwein, gefüllt mit Resovist in Konzentrationen von 1% (A), 5% (B) und 10% (C). Zu beachten ist der gute Signalkontrast zwischen dem Ballonkatheter und dem Aortenblut bei einer Resovist-Konzentration von 5% und die ausgeprägten Suszeptibilitätsartefakte bei 10%.

	<u>CNR in vitro</u>	<u>CNR in vivo</u>	<u>Suszeptibilitäts-</u> <u>artefakte</u>
1% Resovist	53 ± 1,1*	49 ± 2.5*	nein
5% Resovist	159 ± 3,3*	153 ± 9.2*	nein
10% Resovist	252 ± 5,0*	215 ± 11.8*	ja

Tabelle 1: Die Daten in Tabelle 1 zeigen repräsentativ das CNR zwischen mit Resovist gefüllten Spritzen und dem Wasserbad (in vitro-Versuche) und mit Resovist gefüllten Angioplastieballons und dem Aortenblut (in vivo-Versuche). Zu beachten ist der optimale Signalkontrast für 5%ige Resovist-Lösung.

CNR= Kontrast-zu-Rausch Verhältnis

Signifikante Unterschiede zwischen 1%, 5% und 10% Resovist-Lösungen sind als * p<0.05 gekennzeichnet.

4.3 Patienten

Alle untersuchten Patienten waren klinisch asymptomatisch, hatten schwache Pulse an der unteren Extremität, nicht invasiv gemessen eine Druckdifferenz von 38.4 ± 13.2 mmHg zwischen Arm und Bein und in der Dopplerechokardiographie einen hämodynamisch signifikanten Druckgradienten von 43 ± 7 mmHg über dem Aortenisthmus. Eine linksventrikuläre Insuffizienz lag nicht vor.

Bei allen Patienten stellte sich sowohl in der MRT-Untersuchung als auch in der konventionellen Angiographie vor der Intervention eine zirkuläre Stenose in Verbindung mit einem signifikanten Druckgradienten ($28,6 \pm 7,7$) dar. Auf den cine-MRT-Bildern ließ sich der Bereich des Aortenisthmus' deutlich beurteilen. Es zeigten sich weder ein Aneurysma, noch Abnormalitäten der Gefäßwand vor oder nach PTA, welche das erwartete Ausmaß nach der Durchführung der Intervention überschritten. Die Position des mit Resovist gefüllten Ballonkatheters konnte auf den axialen und parasagittalen Echtzeit-MRT-Bildern leicht bestimmt und im Aortenisthmus positioniert werden (*Abb. 8*). Während der Dilatation der Stenose durch Füllung mit 5%iger Resovist-Lösung war der Ballon gut vom umgebenden Aortenblut abgrenzbar, welches sich hyperintens darstellte. Der Ballon blieb dadurch für den Interventionalisten während der Prozedur gut sichtbar. Die Langschleuse und der PEEK-Führungsdraht stabilisierten den Schaft des Ballonkatheters in der Gefäßenge und verhinderten ein Zurückgleiten des gefüllten Ballons.

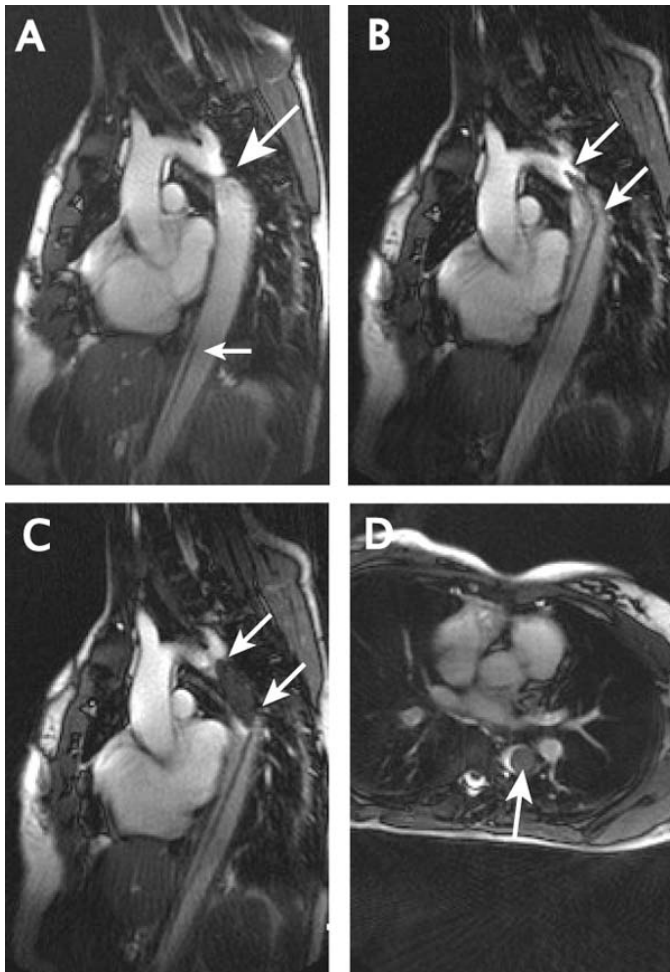


Abbildung 8: Interaktive Echtzeit-MRT-Bilder eines Patienten mit ISTA (großer Pfeil in A). Die MRT erlaubte eine gute Darstellung der Position des Katheters auf Höhe des Stenose (B). Die korrekte Position des Katheters während der Füllung des Ballons mit 5%iger Resovist-Lösung wurde auf axialen und parasagittalen Bildern bestätigt (C und D).

Die MRT-geführte PTA wurde bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt. In vier der fünf Fälle bewirkte die Intervention eine Aufweitung der Stenose mit effektiver Reduktion des Druckgradienten von $28,6 \pm 7,7$ auf $12,1 \pm 9,1$ mmHg. Die MRT-geführte Intervention verlief bei allen Patienten komplikationslos.

Die reformatierten 3D-MRT-Bilder erlaubten eine detaillierte Beurteilung des 3D-Aspekts der Anatomie der Aorta vor und unmittelbar nach der Intervention (*Abb. 9-11*).

Der Bland-Altman-Test zeigte gute Übereinstimmung zwischen den hämodynamischen Daten und den Gefäßdurchmessern, gemessen in konventioneller Angiographie und auf reformatierten 3D-MRT-Bildern, mit einer Bias von $+0,8 \pm 1,1$ mm (*Abb. 9, 12 und 13*). Auch zwischen den hämodynamischen Druckgradienten, die während der MRT und der Angiographie gemessen wurden, bestand hervorragende Übereinstimmung mit einer Bias von $-0,2 \pm 0,7$ mmHg.

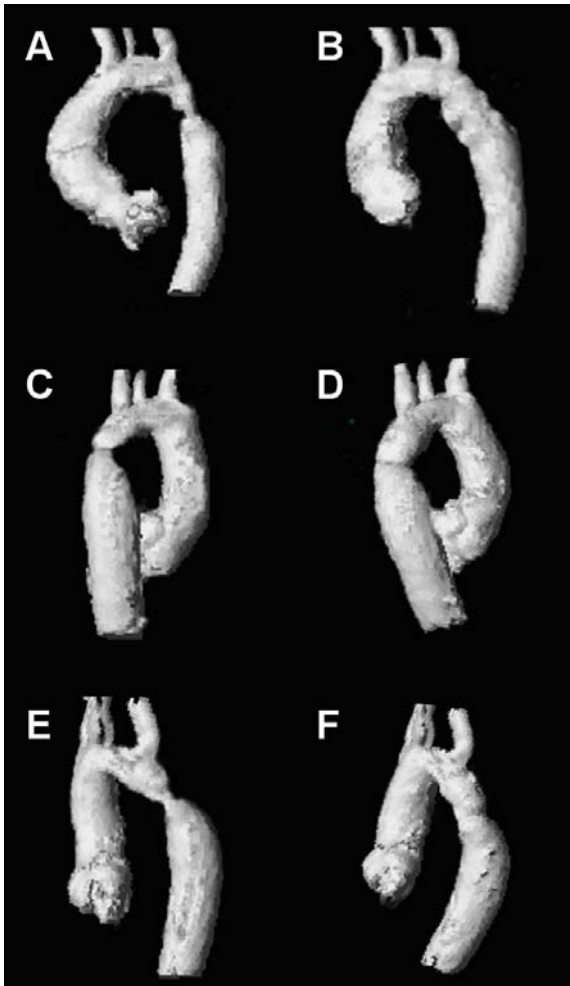
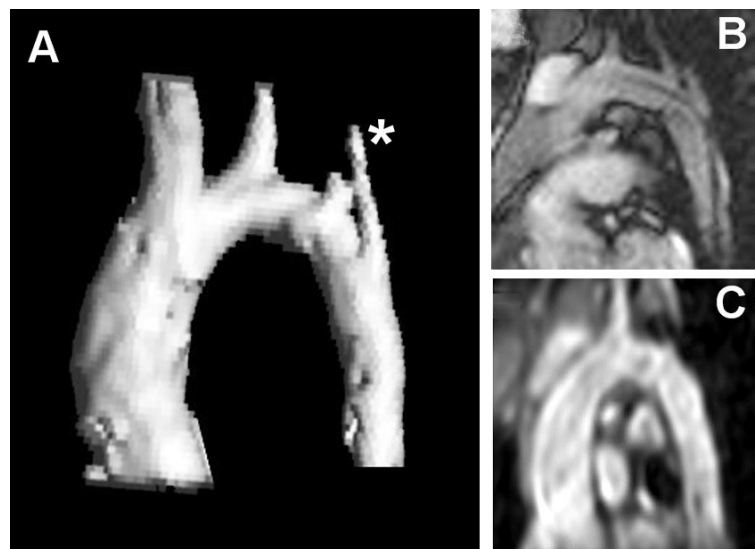


Abbildung 9: Oberflächenrekonstruierte MR-Bilder eines whole-heart 3D-hScans, erfasst bei einem Patienten vor (A, C, E) und nach (B, D, F) PTA einer ISTA. Eine konventionelle Angiographie desselben Patienten zeigt Abb.12.

Abbildung 10: Die Abbildungen zeigen ein oberflächenrekonstruiertes hoch auflösendes whole-heart 3D-Bild (A), ein interaktives Echtzeit-Bild (B), eine sagittale Schicht aus einem hoch auflösenden whole-heart 3D-Scan (C), akquiriert bei einem Patienten unmittelbar nach der PTA einer ISTA. Die Bildqualität der Echtzeit-Bilder war bezüglich der räumlichen Auflösung und dem SNR ausreichend, um online die grobe Anatomie der Aorta zu beurteilen. Reformatierte Bilder aus dem hoch auflösenden whole-heart 3D-Scan lieferten



detaillierte anatomische Informationen (C). Die oberflächenrekonstruierte 3D-Rekonstruktion aus demselben Scan bot wertvolle Informationen über die 3D-Charakteristika der Aorta (A). Sie zeigte außerdem ein großes Kollateralgefäß distal der ISTA (Stern in A). Die zugrunde liegenden 2D-Bilder sind in Abb. 11 dargestellt.

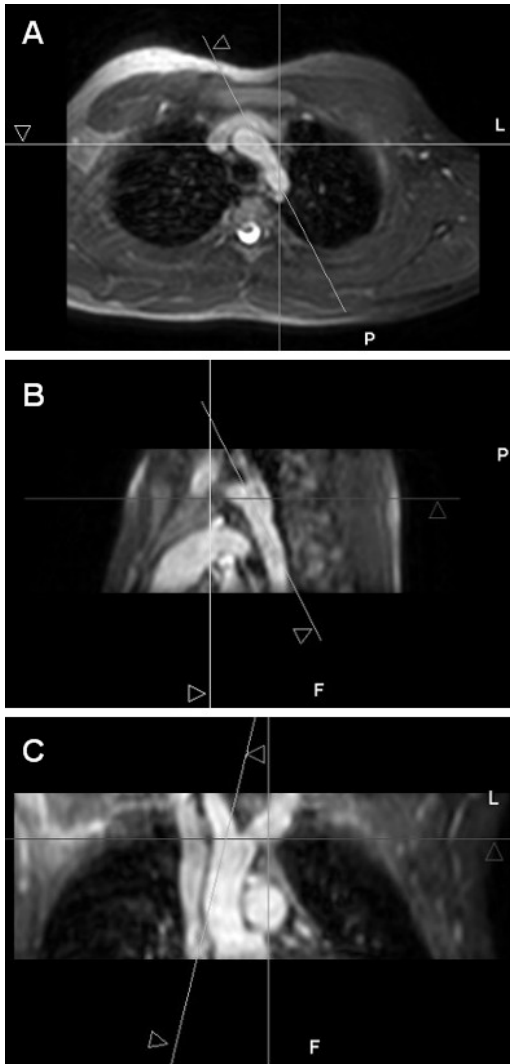


Abbildung 11: Die dargestellten zweidimensionalen Schichtaufnahmen des 3D-Scans dienten zur Rekonstruktion des oberflächenrekonstruierten hoch auflösenden whole-heart 3D-Bildes eines Patienten in Abb. 10. (A) stellt den Aortenbogen transversal dar, (B) zeigt sagittal den Aortenisthmus und (C) koronal die Aorta ascendens mit Abgang der Halsgefäße.

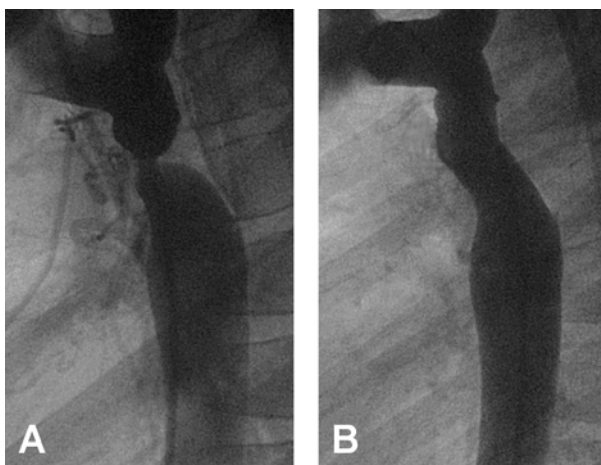
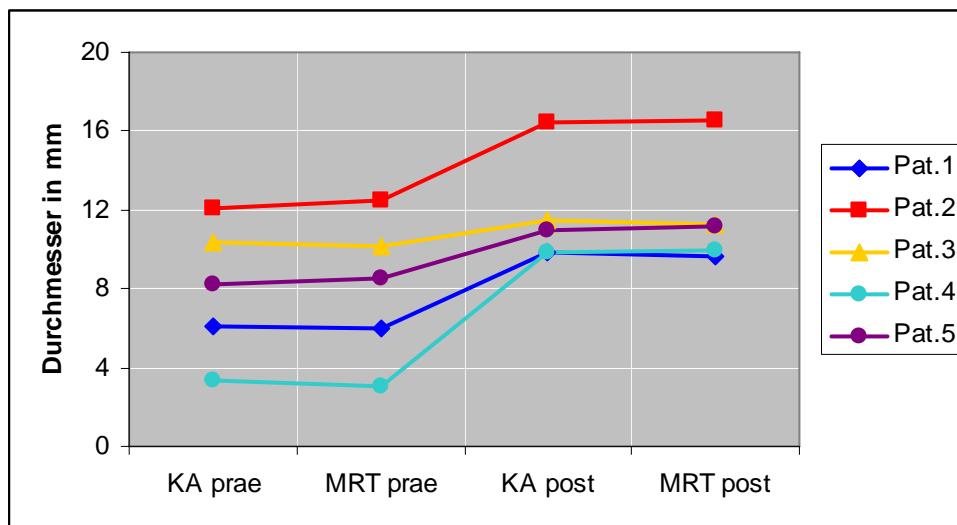


Abbildung 12: Konventionelles Angiogramm eines Patienten mit ISTA vor (A) und nach (B) MRT-geführter PTA

A



B

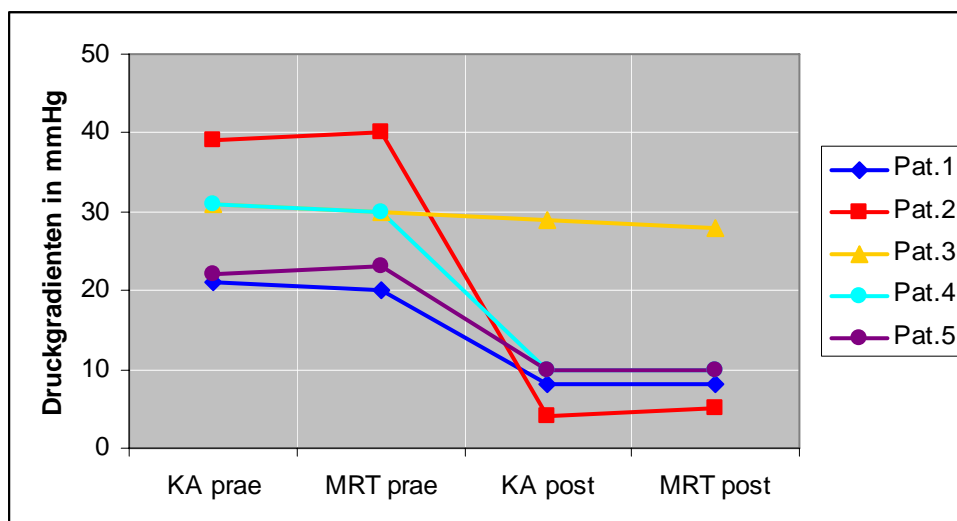


Abbildung 13: Vergleich der aortalen Durchmesser (A) und Druckgradienten (B) bei den behandelten Patienten mit ISTA vor und nach PTA.

KA prae = Messung während konventioneller Katheterangiographie vor PTA

MRT prae = Messung während MRT vor PTA

KA post = Messung während konventioneller Katheterangiographie nach PTA

MRT post = Messung während MRT nach PTA

5 Diskussion

Als wesentliche Ergebnisse dieser Studie sind zu nennen:

- 1) In Ballonkatheter gefüllte Resovist-Lösung erzeugt in der MRT guten Signalkontrast zum Blut und ist daher zur passiven Visualisierung unter MRT-Kontrolle gut geeignet.
- 2) In ersten klinischen Anwendungen erwies sich die interventionelle MRT als potentielle Alternative zur konventionellen Röntgendurchleuchtung bei der Führung von PTA.

5.1 Ballonangioplastie der Aortenisthmusstenose unter Echtzeit-MRT-Kontrolle

Dank Fortschritten in der Diagnostik und Therapie konnte die Mortalität bei Patienten mit ISTA in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden. Neben chirurgischen Eingriffen hat sich die PTA als interventionelle Therapie etabliert, die je nach Alter des Patienten und Art und Lokalisation der Stenose eine wertvolle Therapieoption darstellt.^{25-27,55} Trotz besserer Möglichkeiten ist die Lebensqualität der Betroffenen oft eingeschränkt. Neben therapeutischen Korrekturen müssen die Patienten sich im Laufe ihres Lebens zahlreichen diagnostischen Katheterisierungen unterziehen. Der exponentielle Effekt wiederholter Röntgenstrahlung während der Herzkatheteruntersuchungen - vornehmlich im Kindesalter - erhöht das Risiko, an Krebs zu erkranken oder Infertilität zu erleiden.⁹⁻¹³ Darüber hinaus sind die eingesetzten röntgendichten Kontrastmittel jodhaltig, potentiell nephrotoxisch und besitzen allergenes Potential. Erstrebenswert ist daher die Kombination aus interventionellen Verfahren und bildgebenden Techniken, die nicht auf dem Einsatz von Röntgenstrahlen beruhen.

Gegenüber der herkömmlichen Angiographie bieten Interventionen unter Echtzeit-MRT Vorteile in der Bildgebung. SSFP-Sequenzen zeichnen sich durch hohe zeitliche und räumliche Auflösung und gutes SNR aus.⁵⁶ Sie erlauben eine kontinuierliche detaillierte Darstellung der Weichteil-anatomie vor, nach und insbesondere während der Intervention mit gutem Weichteil-Kontrast und verschiedenen Kontrastcharakteristika.^{44,47,57,58} Hoch auflösende Ganzherz-3D Scans und cine-MRT-Techniken bieten wichtige Erkenntnisse über den dreidimensionalen

Verlauf, die Beschaffenheit und Morphologie der Gefäßwand der Aorta und insbesondere über den Bereich der ISTA.^{17,18,23} Diese Informationen sind Daten aus zweidimensionalen computertomografischen (CT)- und MRT-Untersuchungen überlegen. Obgleich aus 3D- oder Rotationsangiographien gute 3D-Rekonstruktionen möglich sind, ist die Bilderfassung, wenn nicht EKG-getriggert, auf der Höhe des Aortenisthmus' durch Bewegungsartefakte und Kontrastmittelauswaschungen nur eingeschränkt möglich.⁵⁹⁻⁶¹ CT und Rotationsangiographien gehen außerdem mit einer hohen Strahlenbelastung einher. Genaue Kenntnis über die 3D-Charakteristika der ISTA und die Morphologie der Gefäßwand ist zur Planung der optimalen Therapiestrategie jedoch unentbehrlich. Diese Informationen bieten Entscheidungskriterien, ob alleinige Ballonangioplastie, zusätzliche Stentimplantation oder eine chirurgische Therapie vorzuziehen sind.²⁵⁻²⁷

Dagegen können alleinige Bestimmungen des Druckgradienten ohne ausreichende morphologische Informationen zu falscher Einschätzung des Stenosegrades und der Therapiebedürftigkeit führen: Der linke Ventrikel muss bei Vorliegen einer ISTA ständig gegen erhöhten Widerstand pumpen, was langfristig zur Herzinsuffizienz führt. Der zunehmend schwache Herzmuskel ist durch Kontraktion nicht mehr in der Lage, hohe Drücke aufzubauen. Bei alleiniger Gradientenbestimmung kann daher die gemessene Differenz in diesem Stadium zu Fehlinterpretationen führen. Zusätzliche Informationen liefert hier die morphologische Untersuchung mittels MRT mit Bestimmung von Ventrikelvolumen, Wanddicke, Ejektionsfraktion und Flussmessungen.

Hochauflösende Datensätze erlauben außerdem die sofortige Diagnose möglicher Komplikationen der Intervention wie klinisch relevanter Gefäßdissektionen bzw. Aneurysmen.²³ In der konventionellen Angiographie zeigen sich nach effektiver PTA häufig diskrete Zeichen einer Aortendissektion in der unmittelbaren Umgebung der Stenose. In dieser Studie konnten keine Zeichen einer unerwartet ausgedehnten Dissektion entdeckt werden. Auch regionale dissezierende Risse waren nicht sichtbar. Weitere Entwicklung und Untersuchung von MRT-Techniken zur noch besseren Beurteilung der Morphologie der Aortenwand prä- und postinterventionell sind nötig, um auch kleine Läsionen sicher erkennen zu können.

Mehrere Studien berichteten über eine funktionelle und anatomische Evaluation der ISTA mittels Velocity encoded cine-MRT (VEC-MRT) und enhanced MRA (kontrastverstärkte MRA).^{15,21} Die Beurteilung des Druckgradienten über einer Gefäßstenose ist mit VEC-MRT

jedoch eingeschränkt, da der turbulente Blutfluss mit Spin-Dephasierung einhergeht.⁶² Alternativ wurde die Quantifizierung des kollateralen Blutflusses als Methode vorgeschlagen, um die funktionelle Signifikanz der ISTA zu bestimmen.^{20,22} Es gibt jedoch keine gesicherten Kenntnisse darüber, in welchem Maß der kollaterale Blutfluss unmittelbar nach der Intervention abnimmt. Daher wurde in dieser Studie die invasive Druckmessung als verlässliche und erprobte Methode benutzt, deren Genauigkeit bei der MRT bereits in der Vergangenheit gezeigt werden konnte.⁵⁴ Die Bestimmung der Drücke vor und nach PTA diente zur Sicherung und Quantifizierung des Erfolgs des Eingriffs.

Bei einem Patienten in dieser Studie wurde ein großes Kollateralgefäß auf den 3D-MRT-Bildern festgestellt (*Abb. 10*). Bei diesem Patienten sank der invasiv gemessene Druckgradient von 23mmHg vor auf 10 mmHg nach der Intervention ab. Gleichzeitig nahm der kollaterale Blutfluss, welcher mit VEC MRT gemessen wurde, in wesentlichem Maße um 35% ab. Diese Befunde legen nahe, dass die Beurteilung des kollateralen Blutflusses vor und nach Therapie der ISTA von großer Bedeutung bei der nicht-invasiven Bestimmung der hämodynamischen Schwere einer Re-ISTA sein kann. Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich notwendig.⁶³

Da Gadolinium, wie oben erläutert, die T1-Relaxationszeit des Bluts verändert, kann es die Bildqualität T2/T1 gewichteter Echtzeit-SSFP-Sequenzen beeinflussen, welche in dieser Studie benutzt wurden. Daher wurde zur Beurteilung der Anatomie und Morphologie alternativ ein isotropischer Ganzherz-3D-Scan vor und nach der Intervention angewandt. Der Ganzherz-3D-Scan hatte eine vergleichbar hohe Bildauflösung wie MRA-Bilder.^{17,64} Der Therapieerfolg der PTA wurde neben invasiv bestimmten Druckgradienten anhand der Aortendurchmesser quantifiziert. Letztere wurden auf reformatierten 3D-MR-Bildern bestimmt und waren analog zu den in konventioneller Angiographie bestimmten Werten (*Abb. 13*). Weiterhin hat die Erfassung von 3D-MR-Daten den Vorteil, dass sie weitgehend unabhängig vom jeweiligen Bediener und gut reproduzierbar ist. Sie könnte daher möglicherweise als alternative Bildgebung bei der interventionellen MRT zur Beurteilung kardiovaskulärer Strukturen dienen.^{17,65}

Die Anatomie und Hämodynamik wurden sowohl in der MRT, als auch in der konventionellen Angiographie gemessen. Der Vergleich der Werte zeigte gute Übereinstimmung und belegte die Verlässlichkeit der untersuchten Methode (*Abb. 13*). Angesichts des aktuellen Stands der Forschung kann trotz der positiven Ergebnisse dieser und anderer Studien jedoch

noch nicht auf ein verfügbares Katheterlabor im Hintergrund verzichtet werden. Für den Fall, dass sich die Stenose aufgrund ihrer Morphologie oder ihrer Gefäßeigenschaften durch Ballondilatation nur kurzfristig beheben lässt oder andere unerwartete Komplikationen eintreten, sollte während der gesamten Intervention, die Möglichkeit bestehen, den Patienten unmittelbar in ein Herzkatheterlabor zu überführen (s. *Methodik*). Dort können eine Stentimplantation oder andere nötige Schritte durchgeführt werden. So wird eine vermehrte Belastung des Patienten durch eine zweite Intervention zu einem späteren Zeitpunkt vermieden. Auch für den Fall, dass der MR-kompatible Führungsdraht keine ausreichende Stabilität gewährleistet, sollte die Möglichkeit bestehen, den Patienten ohne Zeitverlust in eine konventionelle Kathetereinheit zu transferieren, wo eine größere Auswahl an Instrumenten zur Verfügung steht. Dies verdeutlicht die dringende Notwendigkeit weiterer Forschung an MR-kompatiblen Kathetern und Führungsdrähten, welche zur klinischen Etablierung MRT-geführter Interventionen unumgänglich ist.

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der Durchführbarkeit der Methode positiv sind, wird ihre Aussagekraft durch die niedrige Zahl behandelter Patienten limitiert. Da es sich hier um eine Pilotstudie handelte, wurden die teilnehmenden Patienten mit großer Sorgfalt und Zurückhaltung ausgewählt. Bei Patienten mit Re-ISTA lag häufig ein niedriger Druckgradient in der echokardiographischen Untersuchung ohne Indikation zur Re-Intervention vor. Patienten mit bereits implantiertem Stent im Aortenisthmus oder der Indikation zur Implantation konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Ausschließlich Patienten mit isolierter, lokalisierter kurzstreckiger Stenose des Aortenisthmus galten als geeignet zur Teilnahme. Weitere Untersuchungen an einer größeren Patientenpopulation sind unbedingt notwendig, um mehr Erfahrungen zu sammeln und die Methode für den späteren Einsatz in der klinischen Anwendung weiterentwickeln zu können.

Die im MRT durchgeführte Intervention dauerte ca. 45 Minuten und war damit nicht länger als mit konventionellen Ansatz; mehr Routine im Arbeitsbereich der MRT dürfte die Untersuchungszeit sicher noch weiter verkürzen. Hervorzuheben ist dabei das Management der Katheter: Durch die nicht-invasiven MR-Messungen vor/nach Intervention beschränkte sich der Einsatz von Kathetern ausschließlich auf die Ballonangioplastie selbst. Dabei erscheint es wahrscheinlich, dass die Prozedurzeit unter MRT-Kontrolle auf vergleichbare oder sogar kürzere

Dauer wie unter konventioneller Angiographie gesenkt und die Gesamtanzahl von Kathetern und Führungsdrähten reduziert werden kann.

Alternativ zur alleinigen Ballondilatation besteht die Möglichkeit der Kombination mit Stentimplantation. Diese stellt zurzeit noch eine wesentliche Einschränkung zum Einsatz MRT-kontrollierter interventioneller Therapien der ISTA dar. Zur genauen Platzierung von Stents unter MRT-Führung ist eine Technik erforderlich, welche die Position des Stents im Ablagesystem genau darstellt, ähnlich wie es röntgendichte Markierungen tun. Die Stents müssen darüber hinaus ein MRT-kompatibles Artefakt-Verhalten aufweisen.^{66,67} Im Tierversuch konnten erfolgreich Stents in Nierenarterien, Karotiden und Koronarien abgelegt werden.^{45,46,68} Die verfügbaren Stents zur Gefäßimplantation sind meist aus Metall- oder Platinlegierung hergestellt. Diese verursachen im MR-Bild Störungen durch Suszeptibilität oder reduzieren die Signalintensität im Stentlumen durch RF-Abschirmungseffekte.^{69,70} Neuere Ansätze verwenden artefaktfreie Stents, welche derartige Bildstörungen reduzieren sollen.⁶⁸

Ein weiteres Problem stellt die Implantation von Gefäßendoprothesen bei Kindern dar: Der Stent kann hier zu einem unveränderlichen Gefäßdurchmesser und somit bei Wachstum des Patienten zu einer relativen Stenose führen. Daher ist die Stentimplantation im Kindesalter nicht etabliert. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass eine Re-PTA im Stent erfolgreich den Lumendurchmesser vergrößern bzw. den Gradienten über der Re-Stenose verringern kann.⁷¹⁻⁷³

Invasive Druckmessungen unter MRT-Kontrolle wurden bereits in früheren Arbeiten erfolgreich angewandt.⁵⁴ In dieser Studie wurden die Aortendrucke zur Kontrolle der Hämodynamik aufgezeichnet, so dass sie für den Interventionalisten während des Eingriffs sichtbar waren. Da der Transducer (Messwandler) sich nicht innerhalb des MR-Felds befinden durfte, wurden die mit Flüssigkeit gefüllten Einführschleusen über Infusionsschläuche mit dem Empfänger verbunden. Dieses System hatte eine Länge von über einem Meter, was zu einer Dämpfung der Druckamplitude führen kann. Zum Ausschluss von Ungenauigkeiten durch die so entstandene Wassersäule wurden die intravasalen Drücke sowohl im MRT als auch während der konventionellen Katheterangiographie vor und nach der Intervention gemessen und miteinander verglichen. Sie zeigten keine signifikanten Unterschiede. Jedoch war der Einsatz dieses Systems umständlich und zeitintensiv. Somit ist die Verwendbarkeit im klinischen Alltag noch stark eingeschränkt.

Zurzeit kann der Interventionalist während der Bedienung von Führungsdrähten, Kathetern und Gefäßschleusen die Bildquelle nicht selbst führen, wie es bei der Röntgendurchleuchtung üblich ist. Daher ist eine enge Kommunikation mit dem Techniker im Operationsraum notwendig, welche an den Geräuschspegel des Scanners angepasst werden muss.

5.2 *Passives Tracking mit Resovist*

Ein großes Problem auf dem Weg zur Durchführbarkeit der MRT-kontrollierten Intervention ist die Sichtbarkeit und sichere Führung der Instrumente.

Die Ansätze zur Visualisierung interventioneller Instrumente im MR-Bild können grob in aktives, passives und zusätzlich semi-aktives Tracking unterteilt werden. Zum aktiven Tracking wird eine kleine Empfängerspule in die Spitze des Geräts eingearbeitet.^{74,75} Verschiedene Studien konnten jedoch zeigen, dass der Gebrauch aktiver Tracking-Methoden gefährlich für den Patienten sein kann (*s. Sicherheit*).⁷⁶⁻⁷⁸ Passives Tracking endovaskulärer Katheter basiert auf der Verwendung magnetischer Suszeptibilitätsmarker oder Kontrastmittel in dem Instrument.⁷⁹⁻⁸¹ Häufig bietet diese Methode aber ungenügenden Kontrast zwischen dem Katheter und der anatomischen Umgebung.^{43,46}

Im Rahmen klinischer Anwendung bietet passives Tracking gegenüber dem aktiven folgende Vorteile: Es lässt sich ohne Schwierigkeiten in ein offenes MR-System integrieren, bietet eine technisch leichte Handhabung und gilt als die sicherere Methode. Die aktive Methode wird aufgrund thermischer Effekte und möglicher Erhitzung von Gefäßen noch als stark risikobehaftet eingeschätzt.^{42,77,82} Durch die Möglichkeit, beim passiven Tracking Standard-Instrumente verwenden zu können, steht eine große Auswahl an Ballonlängen und –durchmessern zur Verfügung, welche den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten des Patienten angepasst werden können. Eine weitere Bearbeitung der Katheter ist nicht nötig, was einerseits kostengünstig ist, andererseits keine Risiken durch am Katheter befestigte Spulen oder Antennen birgt. Trotz verbesserter Bildqualität sind jedoch Hilfsmittel zur Visualisierung dünner Plastikkatheter notwendig: Geeignet sind passive lokale Marker entlang von Kathetern und Führungsdrähten^{35,41} oder Füllung des Katheterschafts bzw. -ballons mit Gadolinium^{41,52} oder CO₂^{49,51} unter Nutzung des negativen Kontrasts.

In aktuellen Arbeiten wurden unter MRT-Führung in Tierversuchen erfolgreich Ballonangioplastien von Stenosen der Iliakal-, Renalarterien und der Aorta durchgeführt.^{38,39,41} In diesen Studien wurde als visualisierender Effekt genutzt, dass Gadolinium eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit bewirkt und somit einen deutlich verstärkten Signalanstieg auf T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenzen. Diese T1-gewichteten Echtzeit-Turbo-Feld-Echosequenzen haben jedoch ein kleineres SNR im Vergleich zu T2/T1-gewichteten SSFP. Sie erzeugen daher anatomische Bilder von niedrigerem Kontrast.⁴³ Dieser Effekt erklärt sich durch

die Eigenschaft von Gadolinium, sowohl die T1- als auch die T2-Relaxationszeit zu verkürzen, so dass relevante Veränderungen im T1/T2-Verhältnis wesentlich geringer ausfallen, verglichen zu alleinigen T1-Veränderungen. Andere Studien nutzten zur Visualisierung des Ballons den negativen Effekt von CO₂.^{49,51} Die Anwendung von CO₂ bei PTA erfordert verhältnismäßig große Gasmengen zur Ballonfüllung. Dies birgt das Risiko einer Gasembolie im Gehirn im Falle einer Ballonruptur.

In dieser Studie wurde der T2*-Effekt des Eisenoxid-haltigen Kontrastmittels Resovist® zur Darstellung des PTA-Ballons genutzt. Für Eisenoxid-haltigen Kontrastmittel konnte kürzlich in Studien gezeigt werden, dass sie zum passiven Tracking von Kathetern mit Echtzeit-SSFP geeignet sind.⁵³ Wie sich jedoch in den Experimenten zur Findung der optimalen Resovist-Verdünnung zeigte, können die Eisenoxid-Partikel starke Suszeptibilitätsartefakte erzeugen, wenn das Kontrastmittel in größeren Mengen hochkonzentriert verwendet wird, wie hier in Spritzen bzw. Ballonkathetern geschehen (*Abb. 6 und 7*). Ein Nachteil des passiven Trackings ist, dass große Artefakte zwar eine leichte Identifizierung des Instruments im MR-Bild ermöglichen, gleichzeitig aber die Darstellung der umgebenden Anatomie beeinträchtigen. Daher wurde Resovist in dieser Studie mit 0,9% Kochsalzlösung zu Konzentrationen verdünnt, die durch geringe lokale Suszeptibilität ein gutes SNR zum anatomischen Hintergrund herstellen, die Darstellung angrenzender anatomischen Strukturen jedoch nicht störten.

Ein häufiges Problem während der Intervention bei Anwendung von passivem Tracking ist die mangelnde kontinuierliche Abbildung von Ballonkatheter und Schaft in ihrer gesamten Länge. Dieses Problem konnte durch Füllung der Lumina von Katheterschaft und Langschleuse mit kleinen Mengen Resovist-Lösung umgangen werden. Nach der kontrollierten Positionierung des Instruments gelang die weitere Darstellung durch Füllung des Ballons mit Resovist einfach und sicher (*Abb. 8*).

5.3 Sicherheit

Bei intravaskulären Prozeduren sollte stets ein Führungsdraht benutzt werden, um Gefäßverletzungen zu vermeiden, den Katheter sicher zu positionieren und diesen im Falle eines Aneurysmas im wahren Lumen zu halten. Zur effektiven und sicheren Handhabung im Magnetfeld muss dieser in seiner ganzen Länge im MR-Bild dargestellt sein, ohne störende Artefakte zu erzeugen und ein Risiko für den Patienten darzustellen. Herkömmliche interventionelle Instrumente aus Metalllegierungen sind wegen der Gefahr der Erwärmung ungeeignet.⁷⁶ Die induzierten Ströme stellen nicht nur ein Sicherheitsrisiko dar, sondern haben auch negative Effekte auf die Visualisierung, indem sie ringförmige B_1 -Feld-Veränderungen um den Draht herum hervorrufen können⁸².

Am häufigsten werden in der interventionellen MRT Nitinol-Drähte benutzt. Obwohl sie keine ferromagnetischen Bestandteile enthalten und nur minimale Suszeptibilitätsartefakte erzeugen, wirken sie jedoch als elektrische Leiter und nehmen RF-Energie auf. Die potentiellen Komplikationen, nämlich Wärmeproduktion und -abgabe an die umgebenden anatomischen Strukturen, schränken ihre Verwendbarkeit unter MRT-Führung am Patienten stark ein.⁷⁸ In dieser Studie wurde ein PEEK-Führungsdraht mit atraumatischer Spitze eingesetzt. Der Draht wurde nicht jenseits des distalen Endes des Ballonkatheters vorgebracht, um das Risiko einer Verletzung weiter distal lokalisierter Gefäßstrukturen zu minimieren. Das oben beschriebene Vorgehen war in dieser Studie hilfreich und erfolgreich, könnte jedoch unter MRT-Kontrolle beim Vorliegen komplexer anatomischer Verhältnisse schwierig sein und mit Zeitverlust einhergehen. Daher ist die weitere Entwicklung MRT-kompatibler und -darstellbarer Führungsdrähte mit guter Verbiegungssteifigkeit Voraussetzung zur breiteren klinischen Anwendbarkeit der Methode.^{42,82,83}

Eine viel versprechende Perspektive ist außerdem die Entwicklung bioelektrisch sicherer Methoden zum aktiven Katheter-Tracking, welche eine automatische Bestimmung der Schicht und Erkennung der Katheterspitze ermöglichen. So könnte die interventionelle MRT auch bei komplexeren Prozeduren und in Fällen mit komplizierter Gefäßanatomie eine sichere Kontrolle über den Katheter ermöglichen und klinische Anwendung finden.^{36,44,84-86} Derartige Techniken befinden sich jedoch derzeit noch im experimentellen Stadium und bedürfen weiterer Entwicklung bevor sie am Menschen angewandt werden können. Verschiedene Ansätze bemühen sich, die durch Instrumente entstehende Temperaturerhöhung zu reduzieren.⁷⁷

Unter Beachtung der Rupturgefahr des Ballonkatheters wurden in dieser Studie nur Resovist-Konzentrationen unter der zugelassenen Dosis für Leberuntersuchungen bei Menschen benutzt. Resovist zeichnet sich in seiner Klasse der Kontrastmittel durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus. Unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion stellen keine Kontraindikationen für die Verabreichung dar.

Die Weiterentwicklung von Führungsdrähten und endovaskulären Stents, welche eng mit der Materialforschung verbunden ist, sollte Inhalt weiterer Forschung sein. Des Weiteren muss weiter an Verfahren zur Ortung kompatibler Katheter sowie von an noch besserer Qualität der MRT-Bildgebung gearbeitet werden. Für die Einführung der dargestellten Methode in die klinische Routine ist die akkurate Echtzeitdarstellung von Katheterführung, PTA und Stentablage eine wichtige Grundbedingung.

6 Zusammenfassung

Einleitung

Die perkutane Ballonangioplastie hat sich neben chirurgischen Therapien zur Behandlung der Aortenisthmusstenose durchgesetzt. Eine Alternative zur bisher unter Röntgendurchleuchtung durchgeführten Prozedur stellt die Intervention unter MRT-Kontrolle dar. Die Methode ermöglicht die detaillierte 3D-Darstellung der kardiovaskulären Anatomie und Morphologie vor, während und nach der Prozedur und liefert gleichzeitig funktionelle Informationen unter Vermeidung ionisierender Strahlung.

Ziele dieser Studie waren

- (1) die Eignung eines Eisenoxid-haltigen Kontrastmittels zur MRT-kontrollierten Führung in vitro und in vivo zu untersuchen,
- (2) die sichere Durchführbarkeit der perkutanen transluminalen Angioplastie des Aortenisthmus' unter Echtzeit-MR-Kontrolle im Tierversuch zu prüfen und
- (3) die Ballonangioplastie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose bzw. Re-Stenose durchzuführen.
- (4) Anatomische und hämodynamische MRT-Daten vor und nach der Intervention sollten mit Daten aus konventioneller Angiographie verglichen werden.

Material und Methoden

Der Signalkontrast und das Artefaktverhalten des Eisenoxid-haltigen Kontrastmittels Resovist wurde in vitro und in vivo in Spritzen bzw. im Ballonkatheter untersucht. Nach Testung der Methode im Schwein (n=4) wurde die MRT-geführte Ballonangioplastie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose angewandt (n=5). Vor und nach dem MR-kontrollierten Eingriff wurde die Aortenisthmusstenose mit 3D-MRT- und cine-MRT-Sequenzen beurteilt. Während der MRT wurden invasiv die Druckgradienten gemessen. Die Positionierung des Ballonkatheters und des Führungsdrahts wurde mit interaktiver Echtzeit-MRT kontrolliert. Die Aortendrucke wurden kontinuierlich invasiv aufgenommen. Unmittelbar vor und nach der MRT wurden die

anatomischen Daten und Gefäßdrücke im nahe gelegenen Katheterlabor in konventioneller Angiographie bestätigt und verglichen.

Ergebnisse

Der optimale Signalkontrast wurde in Phantom- und Tierversuchen bei einer Konzentration von 5% Resovist ($25\mu\text{mol Fe}^{++}/\text{ml}$) erreicht. Bei dieser Konzentration traten keine Störungen des Bildes durch Suszeptibilitätsartefakte auf. Insgesamt wurden fünf Ballonangioplastien bei Patienten mit Aortenisthmusstenose durchgeführt und aufgenommen. Die interaktive Echtzeit-MRT ermöglichte eine detaillierte anatomische, morphologische und funktionelle Beurteilung der Stenose einschließlich der umgebenden kardiovaskulären Anatomie und Kollateralgefäßen. Sie erlaubte die kontinuierliche Abbildung der Anatomie während der Intervention und eine umgehende Bewertung des Therapieerfolgs und möglicher Komplikationen. Die morphologischen und hämodynamischen Daten stimmten in hohem Maße mit denen aus der konventionellen Angiographie überein. In vier Fällen bewirkte die PTA eine erhebliche Erweiterung der Stenose und einen Abfall des Druckgradienten, in einem Fall blieb sie aufgrund elastischer Strukturen des Isthmusbereiches ineffektiv.

Schlussfolgerung

Das Eisenoxid-haltige Kontrastmittel Resovist ist zur passiven Visualisierung unter MRT-Kontrolle gut geeignet. Die MRT-geführte PTA stellt eine potentielle Alternative zur Intervention unter Röntgendurchleuchtung dar.

7 Literaturverzeichnis

1. Tsai-Goodman B, Geva T, Odegard KC, et al. Clinical role, accuracy, and technical aspects of cardiovascular magnetic resonance imaging in infants. *Am J Cardiol.* 2004;94:69-74.
2. de Roos A, Roest AAW. Evaluation of congenital heart disease by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2000;10:2-6.
3. Rebergen SA, de Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz.* 2000;25:365-83.
4. Soler R, Rodriguez E, Requejo I, et al. Magnetic resonance imaging of congenital abnormalities of the thoracic aorta. *Eur Radiol.* 1998;8:540-6.
5. Konen E, Merchant N, Provost Y, et al. Coarctation of the aorta before and after correction: the role of cardiovascular MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1333-9.
6. Bogaert J, Kuzo R, Dymarkowski S, et al. Follow-up of patients with previous treatment for coarctation of the thoracic aorta: comparison between contrast-enhanced MR angiography and fast spin-echo MR imaging. *Eur Radiol.* 2000;10:1847-54.
7. Morris MJ, McNamara DG. Coarctation of the Aorta and Interrupted Aortic Arch. In: Garson A BJ, McNamara DG, ed. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology.* Houston, Texas; 1990:1353-1381.
8. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900.
9. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol.* 2000;29:424-8.
10. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics.* 2003;112:951-7.
11. McFadden SL, Mooney RB, Shepherd PH. X-ray dose and associated risks from radiofrequency catheter ablation procedures. *Br J Radiol.* 2002;75:253-65.
12. Bacher K, Bogaert E, Lapere R, et al. Patient-specific dose and radiation risk estimation in pediatric cardiac catheterization. *Circulation.* 2005;111:83-9.
13. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289-96.

14. Kramer U. Stellenwert einer parameteroptimierten 3D-FISP-MR-Angiographie bei Kindern mit Aortenisthmusstenose im Vergleich zur Katheterangiographie. *Rofo*. 2004;176:1458-1465.
15. Godart F, Labrot G, Devos P, et al. Coarctation of the aorta: comparison of aortic dimensions between conventional MR imaging, 3D MR angiography, and conventional angiography. *Eur Radiol*. 2002;12:2034-9.
16. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, 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;14:362-7.
17. Sorensen TS, Korperich H, Greil GF, et al. Operator-independent isotropic three-dimensional magnetic resonance imaging for morphology in congenital heart disease: a validation study. *Circulation*. 2004;110:163-9.
18. Riquelme C, Laissy JP, Menegazzo D, et al. MR imaging of coarctation of the aorta and its postoperative complications in adults: assessment with spin-echo and cine-MR imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:37-46.
19. Rose C, Castillo E, Wessel A, et al. [Morphological and functional MRI studies after correction of aortic isthmus stenosis]. *Z Kardiol*. 2002;91:161-8.
20. Steffens JC, Bourne MW, Sakuma H, et al. Quantification of collateral blood flow in coarctation of the aorta by velocity encoded cine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1994;90:937-43.
21. Chernoff DM, Derugin N, Rajasinghe HA, et al. Measurement of collateral blood flow in a porcine model of aortic coarctation by velocity-encoded cine MRI. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7:557-63.
22. Rupprecht T, Nitz W, Wagner M, et al. Determination of the pressure gradient in children with coarctation of the aorta by low-field magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:127-31.
23. Pereles FS, McCarthy RM, Baskaran V, et al. Thoracic aortic dissection and aneurysm: evaluation with nonenhanced true FISP MR angiography in less than 4 minutes. *Radiology*. 2002;223:270-4.
24. Ovaert C, Benson LN, Nykanen D, Freedom RM. Transcatheter treatment of coarctation of the aorta: a review. *Pediatr Cardiol*. 1998;19:27-44; discussion 45-7.
25. Ewert P, Abdul-Khaliq H, Peters B, et al. Transcatheter therapy of long extreme subaortic aortic coarctations with covered stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:236-9.

26. Zabal C, Attie F, Rosas M, et al. The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting? *Heart*. 2003;89:77-83.
27. Pedra CA, Fontes VF, Esteves CA, et al. Stenting vs. balloon angioplasty for discrete unoperated coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64:495-506.
28. Fletcher SE, Nihill MR, Grifka RG, et al. Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: midterm follow-up and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:730-4.
29. Galal MO, Schmaltz AA, Joufan M, et al. Balloon dilation of native aortic coarctation in infancy. *Z Kardiol*. 2003;92:735-41.
30. Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD. Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:462-70.
31. Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, et al. Immediate and follow-up findings after stent treatment for severe coarctation of aorta. *Am J Cardiol*. 1999;83:400-6.
32. Di Filippo S, Sassolas F, Bozio A. [Long-term results after surgery of coarctation of the aorta in neonates and children]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90:1723-8.
33. Stehning C, Bornert P, Nehrke K, et al. Fast isotropic volumetric coronary MR angiography using free-breathing 3D radial balanced FFE acquisition. *Magn Reson Med*. 2004;52:197-203.
34. Fuchs F, Laub G, Othomo K. TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications. *Eur J Radiol*. 2003;46:28-32.
35. Wacker FK, Reither K, Branding G, 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;10:841-4.
36. Quick HH, Kuehl H, Kaiser G, et al. Interventional MRA using actively visualized catheters, TrueFISP, and real-time image fusion. *Magn Reson Med*. 2003;49:129-37.
37. Omary RA, Green JD, Schirf BE, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided coronary catheterization in swine. *Circulation*. 2003;107:2656-9.
38. Buecker A, Adam GB, Neuerburg JM, 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;16:201-8.
39. Omary RA, Frayne R, Unal O, et al. MR-guided angioplasty of renal artery stenosis in a pig model: a feasibility study. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:373-81.

40. Yang X, Atalar E. Intravascular MR imaging-guided balloon angioplasty with an MR imaging guide wire: feasibility study in rabbits. *Radiology*. 2000;217:501-6.
41. Godart F, Beregi JP, Nicol L, 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;12:639-44.
42. Wildermuth S, Dumoulin CL, Pfammatter T, et al. MR-guided percutaneous angioplasty: assessment of tracking safety, catheter handling and functionality. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998;21:404-10.
43. Kuehne T, Saeed M, Higgins CB, et al. Endovascular stents in pulmonary valve and artery in swine: feasibility study of MR imaging-guided deployment and postinterventional assessment. *Radiology*. 2003;226:475-81.
44. Kuehne T, Weiss S, Brinkert F, et al. Catheter visualization with resonant markers at MR imaging-guided deployment of endovascular stents in swine. *Radiology*. 2004;233:774-80.
45. Feng L, Dumoulin CL, Dashnaw S, et al. Feasibility of stent placement in carotid arteries with real-time MR imaging guidance in pigs. *Radiology*. 2005;234:558-62.
46. Spuentrup E, Ruebben A, Schaeffter T, et al. Magnetic resonance--guided coronary artery stent placement in a swine model. *Circulation*. 2002;105:874-9.
47. Kuehne T, Yilmaz S, Meinus C, et al. Magnetic resonance imaging-guided transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic valve position: Feasibility study in swine. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2247-9.
48. Rickers C, Jerosch-Herold M, Hu X, et al. Magnetic resonance image-guided transcatheter closure of atrial septal defects. *Circulation*. 2003;107:132-8.
49. Razavi R, Hill DL, Keevil SF, et al. Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *Lancet*. 2003;362:1877-82.
50. Araki T, Aoki S, Ishigame K, et al. MR-guided intravascular catheter manipulation: feasibility of both active and passive tracking in experimental study and initial clinical applications. *Radiat Med*. 2002;20:1-8.
51. Miquel ME, Hegde S, Muthurangu V, 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;51:988-95.
52. Omary RA, Unal O, Koscielski DS, et al. Real-time MR imaging-guided passive catheter tracking with use of gadolinium-filled catheters. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:1079-85.

53. Wacker FK, Reither K, Ebert W, et al. MR image-guided endovascular procedures with the ultrasmall superparamagnetic iron oxide SH U 555 C as an intravascular contrast agent: study in pigs. *Radiology*. 2003;226:459-64.
54. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, 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;110:2010-6.
55. Cowley CG, Orsmond GS, Feola P, et al. Long-term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. *Circulation*. 2005;111:3453-6.
56. Bock M, Volz S, Zuhlsdorff S, et al. MR-guided intravascular procedures: real-time parameter control and automated slice positioning with active tracking coils. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:580-9.
57. Martin AJ, Weber OM, Saeed M, Roberts TP. Steady-state imaging for visualization of endovascular interventions. *Magn Reson Med*. 2003;50:434-8.
58. Lardo AC. Real-time magnetic resonance imaging: diagnostic and interventional applications. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:80-98.
59. Bradshaw KA, Pagano D, Bonser RS, et al. Multiplanar reformatting and three-dimensional reconstruction: for pre-operative assessment of the thoracic aorta by computed tomography. *Clin Radiol*. 1998;53:198-202.
60. Rigattieri S, Ghini AS, Silvestri P, et al. A randomized comparison between rotational and standard coronary angiography. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:1-6.
61. Becker C, Soppa C, Fink U, et al. Spiral CT angiography and 3D reconstruction in patients with aortic coarctation. *Eur Radiol*. 1997;7:1473-7.
62. Stahlberg F, Sondergaard L, Thomsen C, Henriksen O. Quantification of complex flow using MR phase imaging--a study of parameters influencing the phase/velocity relation. *Magn Reson Imaging*. 1992;10:13-23.
63. Araoz PA, Reddy GP, Tarnoff H, et al. MR findings of collateral circulation are more accurate measures of hemodynamic significance than arm-leg blood pressure gradient after repair of coarctation of the aorta. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17:177-83.
64. Weber OM, Martin AJ, Higgins CB. Whole-heart steady-state free precession coronary artery magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med*. 2003;50:1223-8.
65. Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, et al. Optimization of realtime adaptive navigator correction for 3D magnetic resonance coronary angiography. *Magn Reson Med*. 1999;42:408-11.

66. Manke C, Nitz WR, Lenhart M, et al. Magnetic resonance monitoring of stent deployment: in vitro evaluation of different stent designs and stent delivery systems. *Invest Radiol.* 2000;35:343-51.
67. Zorger N, Patzel C, Hamer OW, et al. [In vitro examination of the visibility of 11 stent catheters with real-time MR imaging]. *Rofo.* 2004;176:1311-8.
68. Buecker A, Spuentrup E, Ruebben A, Gunther RW. Artifact-free in-stent lumen visualization by standard magnetic resonance angiography using a new metallic magnetic resonance imaging stent. *Circulation.* 2002;105:1772-5.
69. Kuehne T, Saeed M, Moore P, 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;223:439-45.
70. Bartels LW, Smits HF, Bakker CJ, Viergever MA. MR imaging of vascular stents: effects of susceptibility, flow, and radiofrequency eddy currents. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:365-71.
71. McMahon CJ, El-Said HG, Grifka RG, et al. Redilation of endovascular stents in congenital heart disease: factors implicated in the development of restenosis and neointimal proliferation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:521-6.
72. Ing FF, Grifka RG, Nihill MR, Mullins CE. Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects. *Circulation.* 1995;92:893-7.
73. Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA. The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. *Heart.* 2003;89:905-12.
74. Dumoulin CL, Souza SP, Darrow RD. Real-time position monitoring of invasive devices using magnetic resonance. *Magn Reson Med.* 1993;29:411-5.
75. Leung DA, Debatin JF, Wildermuth S, et al. Real-time biplanar needle tracking for interventional MR imaging procedures. *Radiology.* 1995;197:485-8.
76. Konings MK, Bartels LW, Smits HF, Bakker CJ. Heating around intravascular guidewires by resonating RF waves. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12:79-85.
77. Ladd ME, Quick HH. Reduction of resonant RF heating in intravascular catheters using coaxial chokes. *Magn Reson Med.* 2000;43:615-9.
78. Liu CY, Farahani K, Lu DS, et al. Safety of MRI-guided endovascular guidewire applications. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12:75-8.
79. Bakker CJ, Bos C, Weinmann HJ. Passive tracking of catheters and guidewires by contrast-enhanced MR fluoroscopy. *Magn Reson Med.* 2001;45:17-23.

80. Unal O, Korosec FR, Frayne R, et al. A rapid 2D time-resolved variable-rate k-space sampling MR technique for passive catheter tracking during endovascular procedures. *Magn Reson Med.* 1998;40:356-62.
81. Rubin DL, Ratner AV, Young SW. Magnetic susceptibility effects and their application in the development of new ferromagnetic catheters for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1990;25:1325-32.
82. Nitz WR, Oppelt A, Renz W, et al. On the heating of linear conductive structures as guide wires and catheters in interventional MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:105-14.
83. Buecker A, Spuentrup E, Schmitz-Rode T, et al. Use of a nonmetallic guide wire for magnetic resonance-guided coronary artery catheterization. *Invest Radiol.* 2004;39:656-60.
84. Weiss S, Vernickel P, Schaeffter T, et al. Transmission line for improved RF safety of interventional devices. *Magn Reson Med.* 2005;54:182-9.
85. Vernickel P, Schulz V, Weiss S, Gleich B. A safe transmission line for MRI. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005;52:1094-102.
86. Weiss S, Kuehne T, Brinkert F, et al. In vivo safe catheter visualization and slice tracking using an optically detunable resonant marker. *Magn Reson Med.* 2004;52:860-8.

8 Danksagungen

Für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite Unterstützung danke ich

Herrn PD Dr. med. T. Kühne,
Herrn Prof. Dr. med. F. Berger und
Herrn Prof. Dr. med. P.E. Lange.

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

Bei meinen Eltern und meiner Familie möchte ich mich für die große Unterstützung
sowie für die stetige Ermutigung besonders herzlich bedanken.

Erklärung

Ich, Dinah Gelernter, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Perkutane Ballonangioplastie der Aortenisthmusstenose unter Echtzeit-MRT-Kontrolle: Eine Pilot-Studie“ 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.

14. Januar 2009