

## 5 Diskussion

### 5.1 MRT kontrollierte Führung endovaskulärer Katheter

In den durchgeführten Arbeiten wurden auf passiven und Hybridverfahren basierende Methoden zur Katheterführung unter MRT Kontrolle entwickelt und in experimentellen Untersuchungen und ersten klinischen Arbeiten erprobt. Passive Methoden erwiesen sich als effektiv, um Katheter in einfacher und klar definierter Anatomie zu orten. Dabei konnten je nach Art des geplanten Eingriffes die Signalkontraste zwischen den Kathetern und dem anatomischen Hintergrund durch die Verwendung unterschiedlicher passiver Verfahren moduliert werden. Das helle Signal der mit Gadolinium markierten Katheter hob sich auf ir-T1-TFE Aufnahmen deutlich gegenüber dem dunklen Hintergrund der peripheren Lungenstrombahn ab, wohingegen mit CO<sub>2</sub> oder Suszeptibilitätsmarkern versehene Katheter auf ir-SSFP Aufnahmen gut gegenüber dem Blutpool größerer Gefäße kontrastierten.<sup>25-27,32</sup>

Die evaluierten passiven Verfahren erscheinen demnach für einfache Kathetermanöver in umschriebenen anatomischen Bereichen gut geeignet. Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Studien ist ihre Anwendungsmöglichkeit in komplexen anatomischen Strukturen oder kleinen gewundenen Gefäßen jedoch eher begrenzt, da Katheter während ihrer Manipulation leicht aus der vorgewählten MRT Bildebene herausbewegt werden und eine Neueinstellung der Bildebene zeitaufwendig sein kann.<sup>4,21,22,24</sup>

Für Eingriffe in solchen Bereichen sind automatische Ortungsverfahren mit aktiven oder Hybridmethoden vorteilhaft. Resonanzschwingkreise erzeugten in unseren Versuchen ein helles, zu allen anatomischen Gegebenheiten gut kontrastierendes und über Flipwinkelveränderungen interaktiv variierbares Signal.<sup>29</sup> In Untersuchungen von

Weiss S, Kuehne T. et al.<sup>43</sup> konnte zudem gezeigt werden, dass Resonanzschwingkreise über optische Schaltungen automatisch zu orten sind. Durch die Verwendung von optischen Fasern zur Signalübermittlung besteht bei dieser Methode, anders als bei aktiven Verfahren, kein bioelektrisches Sicherheitsrisiko. Die Konstruktion von miniaturisierten und dennoch robusten Resonanzschwingkreissystemen ist allerdings technisch schwierig.

Katheter mit aktiven Ortungsverfahren sind relativ unaufwendig zu fertigen. Für den klinischen Einsatz von aktiven Ortungsverfahren sind jedoch noch Sicherheitshürden zu überwinden.<sup>35</sup> Vielversprechende Ansätze bieten dazu die Integration von Transistoren oder Drosseln in die zur Signalübermittlung notwendigen elektrischen Leitungen.<sup>38</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vorgestellten passiven Katheterführungsmethoden nicht alle Kriterien erfüllen, um bei MRT gestützten Interventionen universell eingesetzt werden zu können. Vielmehr müssen bei ihrer Verwendung die spezifischen Vor- und Nachteile jeder einzelnen Methode bedacht und berücksichtigt werden. Unter dieser Voraussetzung können jedoch passive Verfahren bereits heute effektiv und für den Patienten sicher eingesetzt werden, beispielsweise bei der diagnostischen Rechtsherzkatheterisierung.<sup>25,32</sup> Resonanzschwingkreise stellen eine vielversprechende Alternative zur passiven Katheterführung dar. Eine weitergehende Entwicklung industriell herstellbarer Resonanzschwingkreise sollte daher Ziel zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten sein.

## 5.2 MRT kontrollierte Intervention: Transkatheterimplantation endovaskulärer Stents und Herzklappenstents

### 5.2.1 Evaluierung des Artefaktverhaltens metallischer Stents

Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die paramagnetischen Eigenschaften metallischer Stents ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von MRT Artefakten sind.<sup>30</sup> Metalle wie Nitinol, die einen vom menschlichen Gewebe nur relativ gering abweichenden Suszeptibilitätswert haben, verursachen ausschließlich lokal begrenzte Suszeptibilitätsartefakte.<sup>75</sup> Andere Faktoren die das Ausmaß von Suszeptibilitätsartefakten reduzieren sind: (i) eine geringe magnetische Feldstärke, (ii) eine Orientierung der Stentstreben und Lese-Schreib-Ausrichtung parallel zum Bo Feld, (iii) die Verwendung von Pulssequenzen mit kurzen Echozeiten und (iv) der Einsatz von 180° refokussierenden Pulsen, wie sie beispielsweise bei Spin-Echosequenzen zur Anwendung kommen.<sup>46,48-50,54,76-78</sup>

Radiofrequenzabschirmungseffekte entstehen durch Kriech- bzw. Wirbelstrombildung auf der Oberfläche von metallischen Stents.<sup>54,75</sup> Die lokalen Magnetfelder der Wirbelströme vermindern die Amplitude der durch die Stentmaschen hindurchtretenden Radiofrequenzpulse und führen folglich zu einer Verringerung des MRT Signals im Lumen der Stents. Das Ausmaß der Radiofrequenzabschirmung hängt dabei im Wesentlichen von den geometrischen Eigenschaften der Stents ab. Oberflächen aus engen dicht geschlossenen Maschen fördern dabei die Entstehung von Wirbelströmen.<sup>79</sup>

Übereinstimmend mit anderen Arbeiten konnten wir zeigen, dass der Blutfluss im Lumen größerer endovaskulärer Nitinolstents mit VEC MRT quantifiziert werden kann.<sup>80</sup> Suszeptibilität führt bei Phasenkontrastmessungen zu Spindephasierungen und

damit zu veränderten Phaseninformationen. In Nitinolstents, die ausschließlich lokale, unmittelbar wandständige Suszeptibilitätsartefakte produzieren, ist der Einfluss von Spindephasierungen offensichtlich nur gering. Zudem sind phasenkodierte Pulssequenzen nicht grundsätzlich von Radiofrequenzabschirmungseffekten beeinflusst, da Phaseninformationen nicht auf der Amplitude sondern auf der Phasendifferenz zwischen stationären und bewegten Spins beruhen.<sup>80</sup> Diese Annahmen sind zumindest für Stents mit einem Mindestdurchmesser von 8 mm zutreffend, können jedoch nicht unmittelbar auf kleinelumigere Stents wie beispielsweise Koronarstents übertragen werden.<sup>81</sup>

Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass Stents aus Materialien mit niedrigen Suszeptibilitätswerten und einem einer Wirbelstrombildung entgegenwirkenden Design gefertigt werden können.<sup>82-84</sup> Restenosen könnten bei solchen Stents mit der MRT nichtinvasiv diagnostiziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind vielversprechend, jedoch müssen diese Stents vor ihrer klinischen Einführung noch eingehend auf Sicherheitsaspekte untersucht werden.

Aus den Untersuchungsergebnissen kann zusammenfassend gefolgert werden, dass Stents mit MRT kompatibelem Artefaktverhalten eine wichtige Voraussetzung sind, um MRT kontrollierte Stentimplantationen durchführen und den Interventionserfolg unmittelbar nach der Implantation überprüfen zu können. Stents, die aus paramagnetischen Metallen mit niedrigen Suszeptibilitätswerten bestehen, reduzieren die Entstehung von Suszeptibilitätsartefakten und ermöglichen die Bestimmung von quantitativem Blutfluss im Stentlumen. Durch eine entsprechende Konfigurationen im Stentdesign lassen sich Radiofrequenzabschirmungseffekte reduzieren. Die weitergehende Entwicklung und klinische Testung von MRT kompatiblen Stents aller

benötigten Größen sollte daher Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten sein.

### *5.2.2 Implantation endovaskulärer Stents*

Die Versuchsergebnisse unserer Studien zeigen, dass Nitinolstents unter MRT Kontrolle in zentrale und periphere Arterien implantiert werden können.<sup>26,29</sup> Resonanzschwingkreise ermöglichten dem Interventionalisten ein sicheres Führen der Stenteinführbestecke und machten die Position der in die Ablagesysteme eingezogenen Stents schnell und eindeutig erkennbar.

Die Implantation selbstexpandierender Stents im Bereich der Pulmonalarterie ist ein technisch anspruchsvoller Eingriff, der den Einsatz von Führungsdrähten voraussetzt.<sup>26</sup> Neben der Entwicklung von Ortungsverfahren endovaskulärer Katheter ist die Sichtbarmachung von Führungsdrähten Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der interventionellen MRT. Mehrere Arbeitsgruppen berichten über eine effektive Sichtbarmachung von metallischen Führungsdrähten mittels resonierender elektromagnetischer Wellen (looples antenna).<sup>85,86</sup> Diese Technik erzeugt entlang des Drahtschafes ein helles Signal, das jedoch zum distalen Drahtende an Intensität abnimmt und damit zu Unsicherheiten bei der Ortung führen kann. Darüber hinaus löst dieser Ansatz nicht das Problem der bioelektrischen Sicherheit. Wie bei allen elektrischen Leitern mit einer kritischen Länge können auch bei metallischen oder aus Kohlenstoffen gefertigten Führungsdrähten Hitzeffekte induziert werden.<sup>37,38,87</sup> Ein anderer Ansatz ist die Entwicklung von MRT kompatiblen Führungsdrähten aus elektrisch nicht leitenden Kunststoffen, die eine hohe Biegungeelastizität besitzen und beim Vorschub nur wenig Radialkraft entwickeln. Die Ergebnisse erster Studien sind vielversprechend, wobei die Materialentwicklung von

nicht-metallischen Führungsdrähten noch am Anfang der technischen Möglichkeiten steht.<sup>87</sup>

In unseren Arbeiten konnten Stents unter MRT Kontrolle mit hoher Genauigkeit implantiert und Fehlplatzierungen oder Stentmigrationen ausgeschlossen werden. Dies sind wichtige Voraussetzung für die Durchführung von qualitätsorientierten MRT kontrollierten Interventionen. Weitere Untersuchungen sind jedoch wünschenswert, die zeigen, dass mit der MRT im Rahmen einer Intervention auch kritische Verletzungen wie Gefäßdissektionen erkannt werden können.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass Nitinolstents mit interventionellen MRT Methoden zuverlässig und genau implantierbar sind. Eine erfolgreiche Implantation setzt analog zur konventionellen Röntgendurchleuchtung gut erkennbare Markierungen auf den Ablagesystemen voraus. Die derzeit begrenzte Verfügbarkeit von MRT kompatiblen Führungsdrähten ist noch ein Schlüsselproblem, das in zukünftigen Arbeiten einer Lösung zugeführt werden muss, um MRT gestützte Interventionen für ein breites klinisches Anwendungsspektrum attraktiv zu machen.

### *5.2.3 Implantation von Herzklappenstents*

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Herzklappenstents unter MRT Kontrolle erfolgreich in Position der Aortenklappe implantiert werden können. Die MRT ermöglichte dabei im dreidimensionalen Raum eine kontinuierliche Darstellung von Weichteil Anatomie und interventionellen Instrumenten. Wichtige anatomische Orientierungspunkte waren für den Interventionalisten in Echtzeit und im direkten Bezug zu dem Stentablagesystem sichtbar. Bei der konventionellen Röntgendurchleuchtung werden hingegen Weichteil Anatomien nur mit geringen oder fehlenden Kontrastdifferenzen abgebildet. Entsprechend müssen bei dieser

konventionellen Technik zur Orientierung vor der Implantation von Herzklappenstents „road-maps“ vom Gefäßsystem erstellt werden. Die Position und Winkelung der Gefäße kann jedoch durch die Manipulation bzw. das Vorbringen größerer Ablagesysteme verändert werden. Dieser Umstand kann zu bedeutsamen Unterschieden zwischen dem „road-map“-Bild und der tatsächlichen anatomischen Situation führen und kann die exakte Positionierung endovaskulärer Implantate erschweren bzw. verhindern.

Die in unserer Studie verwendeten Herzklappenstents hatten einen Durchmesser von 20 mm und konnten in nur 10F messende, sehr flexible Applikationssysteme eingezogen werden. Die aus Nitinol gefertigten selbstexpandierenden Trägerstents der Herzklappen ermöglichten eine gute Komprimierung des Systems bei hohen radialen Aufstellkräften. Somit konnte beim Entlassen der Herzklappenstents auf die Hilfe von Raum beanspruchenden Ballonkatheter verzichtet werden. Die Konstruktion der klappentragenden Stents mit konisch abgespreizten Stentstreben verhinderte nach der Implantation ein Verrutschen des Systems.

In den initialen Versuchen wurden die Herzklappenstents über einen Gefäßzugang von der Arteria carotis abgelegt. Diese Art des Zugangs ist bei Patienten wegen potentieller Komplikationen problematisch. In den nachfolgenden Versuchen gelang es, die Ablagesysteme von einem Zugang in der Leistenarterie über den Aortenbogen bis in den linken Ventrikel vorzubringen. Aufgrund der geringen Größe der Ablagesysteme war der interventionelle Eingriff für die Versuchstiere nur wenig traumatisch.

Das MRT Artefaktverhalten der Herzklappenstents ermöglichte nach deren Implantation eine eingehende Evaluierung der Anatomie sowie eine detaillierte quantitative Funktionsanalyse des linken Ventrikels und der prothetischen Klappe.

Diese Nachuntersuchungen konnten dabei ohne die Verwendung weiterer Katheter und sehr zeiteffizient durchgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass MRT gestützte Interventionen eine kontinuierliche Darstellung von Weichteil Anatomie und interventionellen Instrumenten im dreidimensionalen Raum ermöglichen. Desweiteren können mit der MRT vor, während und nach der Intervention Anatomie und Funktion des kardiovaskulären Systems umfassend und nicht invasiv evaluiert werden. Diese Möglichkeiten bieten gegenüber konventionellen Methoden der Röntgendurchleuchtung potentiell klinisch relevante Vorteile, die genutzt werden können, um kardiovaskuläre Interventionen mit hoher Genauigkeit und für den Patienten in schonender Weise durchzuführen. Weiterführende Machbarkeitsstudien sind jedoch angezeigt. Die Funktion der implantierten Herzklappe war in den Akutversuchen zufriedenstellend. Untersuchungen zur langfristigen Funktion der prothetischen Herzklappe sind noch ausstehend.

### **5.3 MRT kontrollierte Herzkatheterisierung: Funktionsanalyse des rechten Ventrikels mit Druck-Volumenmessungen**

Die zu diesem Themenkomplex durchgeführten Studien zeigen, dass mit der MRT Druck-Volumenrelationen genau und reproduzierbar bestimmt werden können. Im Vergleich zu Conductance-Kathetermethoden sind mit der MRT RV Druck-Volumenrelationen technisch einfach, ohne mehrfache Kathetermanipulationen und unabhängig von der Geometrie des Ventrikels bestimmbar.<sup>25,64,66</sup> Die MRT ist darüberhinaus eine etablierte Methode zur Messung der Herzmuskelmasse und eignet sich daher für die Normalisierung von  $E_{\max}$  für Herzmuskelmasse.<sup>8</sup> Dies ist von Bedeutung, um den Einfluss einer myokardialer Hypertrophie auf  $E_{\max}$  zu minimieren

und somit den Vergleich von Messungen zwischen verschiedenen Individuen oder Patientenkollektiven zu ermöglichen.<sup>74</sup>

In den vorliegenden Studien wurde  $E_{\max}$  mit einer „single-beat“ Methode bestimmt und mit Conductance-Kathetermethoden bei herzgesunden Tieren validiert.<sup>25,73</sup> Weiterführende Validierungsarbeiten sind jedoch angezeigt, um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der MRT Methode auch bei einer bestehenden RV Dysfunktion zu Evaluieren. Dies schließt vor allem Arbeiten zum chronisch druck- und/oder volumenbelasteten RV ein, bei dem es bereits frühzeitig zu Beeinträchtigungen der myokardialen Funktion kommen kann.<sup>88</sup>

Eine genaue und reproduzierbare Bestimmung des pulmonalvaskulären Widerstandes ist bei der Betreuung von Patienten mit pulmonalarteriellem Hypertonus unverzichtbar.<sup>89</sup> Konventionelle Methoden wie Oxymetrie- oder Thermodilutionstechniken sind jedoch durch hohe Messvariabilitäten charakterisiert.<sup>68-</sup><sup>70</sup> Für Verlaufskontrollen, um beispielsweise den Effekt einer Therapie mit selektiven pulmonalarteriellen Vasodilatoren zu evaluieren, eignen sich diese Techniken daher nur begrenzt. Mit der in unserer Studie verwendeten MRT Methode konnte der pulmonalvaskuläre Widerstand gut reproduzierbar und mit niedriger Varianz der Messwerte bestimmt werden.<sup>32</sup> Die MRT Methode erfüllt damit eine wichtige Voraussetzung, um bei Verlaufskontrollen die Wertigkeit neuer Behandlungskonzepte von Patienten mit pulmonalarteriellem Hypertonus festlegen zu können.

Messungen zur Hämodynamik konnten mit der von uns beschriebenen MRT Methode innerhalb kurzer Untersuchungszeit komplettiert werden. Für die Durchführung von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen stellt die MRT damit eine vielversprechende und effiziente Alternative zu konventionellen Methoden der Röntgendurchleuchtung dar. Die MRT ermöglicht zudem anhand der Analyse von

Druck-Volumenrelationen einen gegenüber konventionellen Kathetermethoden sehr differenzierten Einblick in pathophysiologische Mechanismen des RV. Letztlich ist die MRT kontrollierte Herzkatheterisierung eine für den Patienten vorteilhafte Methode, die ohne Strahlenexposition und mit nur wenigen Kathetermanipulationen durchgeführt werden kann.

Zusammenfassend ist zu folgern, dass die evaluierte MRT Methode eine Analyse verschiedener Funktionsebenen des RV ermöglicht, mit der zwischen RV Pumpfunktion, myokardialer Kontraktilität und der Kopplung des RV mit dem pulmonalarteriellen System differenziert werden kann. Ein verbessertes Verständnis der komplexen Zusammenhänge der RV Pathophysiologie ist bei der Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern von klinischer Bedeutung. Ziel zukünftiger Studien sollte daher eine weitergehende Evaluierung der MRT Methode sein, die eine Festlegung ihres prognostischen Wertes bei der Beurteilung verschiedener Grade einer RV Dysfunktion einschließt.

#### **5.4 Abschließende Beurteilung**

Wesentliche Fortschritte der Herzchirurgie haben die Notwendigkeit zu einem mehr integrierten, den Verlauf und die Lebensqualität berücksichtigenden Umgang von Patienten mit angeborenen Herzfehlern geschaffen. Vor diesem Hintergrund bieten interventionelle MRT Methoden interessante und bedeutsame Ansätze für die Entwicklung von neuen Behandlungskonzepten. In den für die kumulative Habilitationsschrift eingereichten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Herzkatheteruntersuchungen unter MRT Kontrolle ohne Exposition mit ionisierenden Strahlen oder dem Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel durchgeführt werden können. Darüber hinaus ermöglichte die Kombination von hochqualitativer anatomischer und

funktioneller Bildgebung, komplexe pathophysiologische Zusammenhänge des kardiovaskulären Systems zu analysieren und Effekte pharmakologischer oder interventioneller Behandlungen unmittelbar und quantitativ zu bestimmen.

Fortgesetzte Anstrengungen zur verbesserten Ortung von Kathetern und Führungsdrähten sind jedoch erforderlich und sollten idealerweise in enger Kooperation zwischen Grundlagenwissenschaftlern, Klinikern und der Industrie erfolgen. Eine kontinuierliche Optimierung der MRT Bildgebung in Verbindung mit für das MRT angepassten interventionellen Instrumenten sind dabei die Grundlage für einen erfolgreichen Einsatz interventioneller MRT Techniken und dessen nachhaltige Integrierung in die klinische Praxis.