

Intramyokardiale Injektion im Schweinemodell zur Entwicklung eines  
Magnetresonanz-kompatiblen passiven Kathetersystems für die  
bildgesteuerte Therapie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sascha Uwe Bock  
aus Merzig

Gießen 2015

Aus der  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 14.10.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Die chronische Myokardischämie .....	1
1.1.1. Klinischer Stellenwert und Definition.....	1
1.1.2. Pathophysiologische Grundlagen.....	3
1.1.3. Kardiovaskuläre MRT als diagnostisches Verfahren.....	3
1.1.4. Therapiemöglichkeiten – aktueller Stand und Zukunftsperspektive .....	4
1.2. Interventionelle Magnetresonanztomografie .....	6
1.2.1. Interventionelle Magnetresonanztomografie und endovaskuläre Interventionen .....	6
1.2.2. Visualisierung und Lokalisierung der Instrumente .....	7
1.3. Zielsetzung und Fragestellung .....	8
<b>2. Grundlagen.....</b>	<b>9</b>
2.1. Regenerative lokale Therapie.....	9
2.1.1. Nicht-zelluläre Therapie .....	11
2.1.2. Zelluläre Therapie .....	12
2.2. MR-Instrumentendarstellung und -verfolgung .....	14
2.2.1. Passives Tracking .....	15
2.2.2. Semiaktives Tracking .....	17
2.2.3. Aktives Tracking .....	18
2.3. Anforderung an ein MR-sicheres Kathetersystem .....	20
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
3.1. Materialien .....	23
3.1.1. Versuchstiere: Narkose und Euthanasie .....	23
3.1.2. Benutzte interventionelle Instrumente.....	23
3.1.2.1. Außenkatheter .....	23
3.1.2.2. Injektionskatheter .....	25
3.1.3. Kontrastmittel-Farbstoff-Gemisch .....	26
3.2. Methodik.....	27
3.2.1. Interventionen im Katheterlabor .....	27
3.2.2. MR-Untersuchungen .....	28
3.2.2.1. MRT-Gerät .....	28
3.2.2.2. Vorbereitung der Versuchstiere .....	28
3.2.2.3. Verwendete Sequenzen .....	28
3.2.2.4. Schwerpunkte und Auswertungsschema .....	29

3.2.3.	Ex vivo Untersuchungen .....	30
3.2.4.	Phantommessungen .....	30
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1.	Interventionen im Katheterlabor .....	32
4.1.1.	Anwendungsverhalten und -eigenschaften .....	32
4.1.2.	Intramyokardiale Injektionen .....	35
4.1.3.	Vitalparameter und Sicherheit des Eingriffes .....	38
4.2.	MR-Untersuchungen .....	39
4.2.1.	Kontrastmittelanreicherung .....	39
4.2.2.	Sichtbarkeit von Katheter und Injektor .....	41
4.2.3.	Kreislaufparameter .....	43
4.2.4.	Komplikationen .....	43
4.3.	Ex vivo Untersuchungen .....	44
4.4.	Phantommessungen .....	47
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
5.1.	Interventionen im Katheterlabor .....	51
5.2.	MR-Untersuchungen .....	55
5.3.	Post mortem Analyse .....	57
5.4.	Phantommessungen .....	57
5.5.	Ausblick und Limitationen .....	59
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>64</b>
8.1.	Abkürzungsverzeichnis .....	64
8.2.	Abbildungsverzeichnis .....	66
8.3.	Tabellenverzeichnis .....	67
8.4.	Literaturverzeichnis .....	68
8.5.	Publikationsverzeichnis .....	79
<b>9.</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation .....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>82</b>

# **1. Einleitung**

Eine der Herausforderungen magnetresonanztomografisch (MRT) geführter minimal-invasiver Eingriffe ist es, MR-kompatible und zugleich für den Patienten sichere interventionelle Instrumente zu entwickeln und zur Verfügung zu haben. In dieser Arbeit wurden tierexperimentelle Versuche zur Entwicklung und Optimierung eines interventionellen MR-kompatiblen Kathetersystems durchgeführt. Mit diesem Katheter sollen Therapeutika direkt in den Herzmuskel appliziert werden. Die Zielgruppe dieser Intervention sind Patienten mit kardialen Erkrankungen. Die Rolle der Magnetresonanztomografie bei der Diagnostik und Darstellung des Herzens findet im Folgenden besondere Berücksichtigung, da der Katheter später unter MR-Bildgebung geführt werden soll. Weiterhin wird auf den Bereich der interventionellen Magnetresonanztomografie eingegangen und die Problematik der Visualisierung MR-tauglicher Instrumente erläutert.

## **1.1. Die chronische Myokardischämie**

### **1.1.1. Klinischer Stellenwert und Definition**

In den westlichen Industrienationen stellen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems noch vor bösartigen Neubildungen seit Jahren die führende Todesursache im Erwachsenenalter dar. 2013 starben laut statistischem Bundesamt allein in Deutschland 171.035 Menschen an den Folgen eines akuten Myokardinfarkts, einer Herzinsuffizienz oder einer chronisch ischämischen Herzkrankheit (Statistisches Bundesamt; 2014). Letztere führt mit einem Anteil von 8,2 % der Gesamtgestorbenen diese Statistik bei beiden Geschlechtern an (Abbildung 1.1.).

Auch volkswirtschaftlich ist die koronare Herzkrankheit (KHK) von enormer Bedeutung. 15 % aller stationär aufgenommenen Patienten im Jahr 2012 wurden aufgrund von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems behandelt, die damit die häufigste Diagnosegruppe bildeten (Statistisches Bundesamt, Nr. 1; 2013). Der prozentual größte Anteil der Krankheitskosten insgesamt entfiel mit 36,9 Milliarden Euro ebenfalls auf diese

Diagnosegruppe (Statistisches Bundesamt; 2010). Die chronische ischämische Herzkrankheit war die vierthäufigste Indikation für eine Anschlussheilbehandlung, bei Männern sogar die häufigste (Statistisches Bundesamt, Nr. 2; 2013).

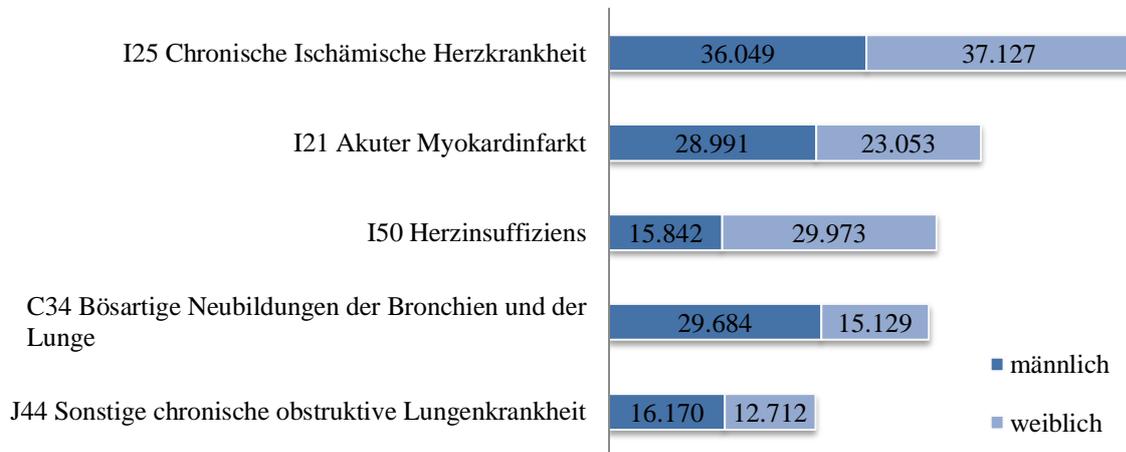


Abbildung 1.1.: Häufigste Todesursachen des Jahres 2013 mit ICD-Diagnosen und absoluter Anzahl an Verstorbenen (Statistisches Bundesamt; 2014).

Obwohl die Sterblichkeit an der koronaren Herzkrankheit durch verbesserte Versorgungsstrukturen und eine intensiviertere medizinische Akutbehandlung in den letzten Jahrzehnten stetig gesenkt wurde, könnte die Inzidenz aufgrund des demographischen Wandels weiter ansteigen. Deshalb sind eine kontinuierliche Optimierung der Primär- und Sekundärprävention und die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten unabdingbar für eine optimale Patientenversorgung.

Unter der KHK versteht man die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Durch diese flusslimitierende Koronarstenose kommt es zu Durchblutungsstörungen und somit zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Bei der dadurch hervorgerufenen Myokardischämie unterscheidet man die chronische Form der KHK vom akuten Ereignis. Das akute Koronarsyndrom fasst die instabile Angina Pectoris (AP) und den akuten Myokardinfarkt zusammen und stellt eine akut lebensbedrohliche Situation dar, die zum (plötzlichen) Herztod führen kann.

### **1.1.2. Pathophysiologische Grundlagen**

Im ischämischen Myokard unterscheidet man zwischen vitalem, also reversibel geschädigtem, und avitalem Herzmuskelgewebe, welches auch nach erfolgreicher Revaskularisierung seine Funktion nicht wieder aufnehmen kann.

Bei einer reversiblen Dysfunktion im akuten Stadium durch eine kurzzeitige Perfusionsstörung oder mehrere kurze Ischämien spricht man von betäubtem Myokard (engl. *Stunning*). Beim myokardialen Stunning bleibt auch nach Wiederherstellung einer ausreichenden Koronarperfusion die mechanische Dysfunktion für eine begrenzte Zeit bestehen (Braunwald E, Kloner RA; 1982). Ursache hierfür ist vermutlich eine strukturelle Schädigung der Myozyten durch freie Radikale während der Ischämie (Bolli R, Marbán E; 1999). Die geschädigten Proteine werden im Verlauf mehrerer Wochen durch de novo Synthese ersetzt, sodass sich die Funktion wieder erholt.

Myokard im Winterschlaf, auch als hibernierendes Myokard bezeichnet, beschreibt minderdurchblutetes Gewebe mit chronischer Dysfunktion im Sinne der Minderversorgung bei einer koronararteriellen Stenose (Elsässer A et al.; 2000). Durch Umstellung des zellulären Metabolismus und dem resultierenden verminderten Sauerstoffbedarf bewahren sich die Kardiomyozyten mit eingeschränkter Funktion und Kontraktilität vor Zellnekrose. Je länger diese Perfusionsstörung andauert, desto größer der myokardiale Schaden (Elsässer A et al.; 2000).

Hiervon abzugrenzen ist der Myokardinfarkt, bei dem es aufgrund eines kompletten koronararteriellen Verschlusses zur irreversiblen Nekrose von Herzmuskelzellen kommt, die anschließend durch fibrotisches Gewebe ersetzt werden (Hunold P et al.; 2007). Durch reaktive Umbauvorgänge im myokardialen Gewebe des Ventrikels, dem sogenannten Remodeling-Prozess, liegen oft unterschiedlich ischämisch adaptierte Gewebeareale gleichzeitig vor (Kaminski A et al.; 2010).

### **1.1.3. Kardiovaskuläre MRT als diagnostisches Verfahren**

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie oder der konventionellen Röntgendiagnostik besteht die Kernspintomographie (MRT) unter anderem durch ihren hohen intrinsischen Weichteilkontrast, die Möglichkeit zur multiplanaren Bildgebung und dreidimensionalen Ortsauflösung und dem Wegfall ionisierender Strahlung. Neue Sequenzentwicklungen und schnellere Datenaufnahme-

geschwindigkeiten haben dazu beigetragen, dass die MRT bei der nicht-invasiven Diagnostik von Herz- und Gefäßerkrankungen heute eine zentrale Rolle spielt (Bruder O et al.; 2013). Vor, während und nach Interventionen lassen sich morphologische und physiologische Parameter ermitteln. So ist es möglich, frühe Veränderungen der kardialen Funktion, Perfusion und Vitalität zu identifizieren und die Effizienz von therapeutischen Maßnahmen zu beurteilen.

Aus der 2012 publizierte Konsensempfehlung der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) wird deutlich, welche Bedeutung die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie im klinischen Alltag bereits hat (Achenbach S et al.; 2012). Untersuchungen zu Morphologie und Funktion des Herzens oder die Differenzierung von Kardiomyopathien mittels MR-Bildgebung gehören zur klinischen Routine. Vor allem bei der myokardialen Vitalitätsdiagnostik ist die Kernspintomografie das bevorzugte bildgebende Verfahren. Die Charakterisierung von vitalem und avitalem Herzmuskelgewebe bei koronarer Herzkrankheit ist entscheidend für das weitere therapeutische Prozedere.

#### **1.1.4. Therapiemöglichkeiten – aktueller Stand und Zukunftsperspektive**

Zur standardmäßigen symptomatischen Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit zählen die pharmakologische Therapie und die Revaskularisierungstherapie (interventionell oder chirurgisch). Zentrale Behandlungsziele sind eine Steigerung der Lebensqualität des Patienten durch Verminderung der AP-Beschwerden, eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit und insbesondere die Vermeidung eines (Re-)Infarkts und der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz. Für die chirurgische oder perkutane Revaskularisierungstherapie sind jedoch nicht alle Patienten geeignet. Beispielsweise ist bei Patienten mit einer stabilen chronischen KHK und einem hohen Anteil an Komorbiditäten eine optimierte medikamentöse Therapie einer Revaskularisierung vorzuziehen (Humenberger M, Lang IM; 2013). Hinzu kommt, dass bei einigen Patienten trotz primär erfolgreichem Eingriff die Herzfunktion aufgrund von postischämischen Kapillarschäden, sogenannter mikrovaskulärer Obstruktionen, nicht zufriedenstellend wiederhergestellt werden kann (Rezkalla SH, Kloner RA; 2002).

Ein neuer, vielversprechender Ansatz zur Therapie der koronaren Herzkrankheit (bis hin zum Myokardinfarkt) und der Herzinsuffizienz ist die Applikation therapeutischer

Substanzen (neue zelluläre Therapien, Gen-Transfer von Wachstumsfaktoren) in den ischämischen Herzmuskel zur Initiierung von Angiogenese und zur Reduktion des Remodeling-Prozesses (Kinnaird T et al.; 2003, Brehm M et al.; 2008). Durch Regeneration des noch vitalen, hibernierenden Myokards soll die Perfusion und kontraktile Funktion verbessert und letztendlich die AP-Symptomatik beim Patienten reduziert werden.

Die vier Haupttechniken zur Verabreichung solcher neuen Therapeutika sind: intramyokardiale Injektion (epi- und endokardial), intrakoronar, retrograd transvenös in den Koronarsinus und intravenös peripher. Für radioaktiv markierte mononukleäre Zellen aus humanem Vollblut (PBMC) konnte gezeigt werden, dass die Retention im Herzmuskel nach intramyokardialer Injektion am besten ist (11,0 % im Vgl. zu 2,6 % nach intrakoronarer und 3,2 % nach retrograd transvenöser Infusion) (Hou D et al.; 2005). Die lokale Therapie ermöglicht es, eine Substanz direkt in das geschädigte Gewebe abzugeben und eine hohe systemische Dosis und damit das Auftreten potentieller systemischer Nebenwirkungen zu vermeiden. Im Rahmen klinischer Studien wird die intramyokardiale Injektion von Therapeutika in Ergänzung zur koronaren Bypass Operation bereits weltweit an Patienten angewandt (Kaminski A et al.; 2010). In verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde diese Intervention unter konventioneller Röntgenfluoroskopie (Rezaee M et al.; 2001), transösophagealer Echokardiografie (Esakof DD et al.; 1999) oder unter MR-Kontrolle (Karmarkar P et al.; 2004) durchgeführt. Mit der Entwicklung biologischer Behandlungen könnte die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie eine wichtige Rolle in der Erprobung, Verabreichung und Überwachung solcher Therapien spielen (Saikus CE, Lederman RJ; 2009).

## **1.2. Interventionelle Magnetresonanztomografie**

### **1.2.1. Interventionelle Magnetresonanztomografie und endovaskuläre Interventionen**

Die MRT wird primär zur Diagnostik und nicht zur Steuerung von Interventionen eingesetzt, zum einen weil die Patienten innerhalb des geschlossenen Magnet-Messsystems schwer zugänglich sind und zum anderen aufgrund der relativ langen Bildakquisitionszeiten. Durch die rasche technische Weiterentwicklung und den wissenschaftlichen Fortschritt hat die interventionelle Magnetresonanztomografie (iMRT) jedoch als Therapiemöglichkeit im letzten Jahrzehnt ihren Einzug in viele Bereiche der Medizin gefunden. Infiltrationen der Iliosakralgelenke (Fritz J et al.; 2011), Radiofrequenzablationen an Leber und Niere (Gaffke G et al.; 2005, Boss A et al.; 2005) oder neurochirurgische Eingriffe (Kubben PL et al.; 2011) werden bereits unter MR-Bildgebung durchgeführt. Viele endovaskuläre Interventionen können MR-gesteuert durchgeführt werden (Wacker FK, Bock M; 2007). Diese perkutanen Eingriffe, bei denen ein Katheter peripher in das Gefäßsystem eingeführt wird, sind weniger invasiv als alternative Operationen und ebenso effektiv (Mas J et al.; 2008). Die Möglichkeiten der MRT sind vor allem in Bezug auf MR-geführte Interventionen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen noch nicht vollends ausgeschöpft.

Mit Hilfe der konventionellen Röntgendurchleuchtung sind interventionelle Instrumente mit guter örtlicher und zeitlicher Auflösung verfolgbar. Sie ist zurzeit der Goldstandard zum Überwachen und Führen endovaskulärer Eingriffe (Saborowski O et al.; 2008). Jedoch sind bei diesen Eingriffen sowohl der Patient, als auch der Untersucher potenziell gefährlicher ionisierender Strahlung ausgesetzt. Um sich davor zu schützen, muss vom Untersucher eine Schutzkleidung (Röntgenschutzmantel, Schilddrüsenschutz) getragen werden. Langfristig kann das Tragen solcher Kleidung zu muskuloskelettären Schäden führen (Klein LW et al.; 2009). Das zur Darstellung der Gefäße genutzte jodhaltige Kontrastmittel kann allergische Reaktionen oder gar renale Schäden in einer signifikanten Patientenklientel verursachen (Pradubongsa P et al.; 2013, McCullough PA; 2008). Hinzu kommt, dass ein geringer Kontrast ein unkontrolliertes Vorschieben des Instruments begünstigen und so zu einer Perforation im Gefäßsystem oder im Zielgewebe führen kann (Raval AN et al.; 2006). Während die konventionelle Angiografie nur die Gefäßlumina nach Kontrastmittelgabe zeigt, kann die MRT auch

die paravaskuläre Anatomie direkt darstellen. So erlaubt sie zum Beispiel die Beurteilung der Gefäßwandbeschaffenheit bei Atherosklerose oder die Darstellung einer Zielregion für intramyokardiale Injektionen (Wacker FK, Bock M; 2007, Saeed M et al.; 2006). Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie bietet im Vergleich zum Röntgen oder der elektroanatomischen Darstellung eine verbesserte Zielauswahl und interaktive Bildverarbeitung, um beispielsweise auch lokale Zell- oder Medikamentenakkumulationen sichtbar zu machen (Saikus CE, Lederman RJ; 2009).

### **1.2.2. Visualisierung und Lokalisierung der Instrumente**

Die zuverlässige Visualisierung und Lokalisierung der zur Intervention genutzten Instrumente im Gefäßsystem ist für den klinischen Einsatz von zentraler Bedeutung und eine der Herausforderungen MR-geführter Interventionen. Kommerziell verfügbare konventionelle Kathetersysteme können nur eingeschränkt zur Intervention genutzt werden. Sie bestehen in der Regel aus ferromagnetischen Materialien um mechanische Charakteristika (zur Navigation durch gewundene Strukturen oder zur Unterstützung von weniger flexiblen Implantaten wie Stents, etc.) zu gewährleisten. Für die MR-Bildgebung sind diese Instrumente jedoch meist nicht geeignet. Zum einen werden ferromagnetische Komponenten durch den Magneten stark angezogen, zum anderen können leitende Materialien das Radiofrequenzfeld stören. Lange elektrische Leiter können außerdem signifikante Erhitzungseffekte hervorrufen (Konings MK et al.; 2000). Indem man diese Komponenten durch MR-sichere Materialien wie Polyestergeflechte ersetzt, wird die Darstellung und Verfolgung von Kathetern, Führungsdrähten und anderen endovaskulären Instrumenten erschwert. Die Detektion von MR-kompatiblen Kathetern basiert auf aktiven, semiaktiven und passiven MR-Bildführungstechniken, auf die im Kapitel Grundlagen näher eingegangen wird.

### 1.3. Zielsetzung und Fragestellung

MR-sichere Instrumente sind eine wichtige Voraussetzung für klinische Studien mit Patienten. Besonders für die intramyokardiale Injektion therapeutischer Substanzen könnte die MR-Bildsteuerung einen großen Vorteil erbringen. Ziel dieser Studie war, einen sicheren MR-kompatiblen Katheter zur Durchführung MR-gesteuerter perkutaner intramyokardialer Injektionen zu entwickeln und zu optimieren. Der Katheter muss die gleiche Handhabbarkeit, Torsionssteifigkeit, Flexibilität und Bruchsicherheit eines konventionellen Katheters gewährleisten. Es darf während und nach der Intervention zu keiner Gefäßwandverletzung oder flächiger Hämatombildung im Myokard kommen.

In dieser Arbeit wurde mit Hilfe eines Katheter-Prototyps, dessen Visualisierung auf passiven Bildgebungstechniken beruht, die generelle Durchführbarkeit solcher Injektionen im Schweinemodell demonstriert. Zentrale Ziele der Interventionen in Bezug auf den Katheter waren:

- Evaluierung der Handhabbarkeit (Navigation im Gefäßsystem, mechanische Eigenschaften)
- Sicherheit des Eingriffes (Gefäßperforation, Hämatome, Kreislaufparameter)
- Überprüfung der Machbarkeit intramyokardialer Injektionen (erreichte Areale, Anzahl an Injektionen)
- Darstellung und Verfolgung in den verschiedenen Modalitäten (Durchleuchtung, MRT)

## 2. Grundlagen

### 2.1. Regenerative lokale Therapie

Als zusätzliche Therapieoption des akuten Herzinfarkts, der chronischen Myokardischämie und der häufig daraus resultierenden Herzinsuffizienz ist die lokale Applikation biologischer Materialien im Laufe des letzten Jahrzehntes zu einem Forschungsschwerpunkt geworden. Diese therapeutische Strategie, mit dem Ziel der myokardialen Regeneration (durch Angiogenese und Myogenese), soll die fortschreitende Apoptose von Kardiomyozyten und somit den Remodeling-Prozess limitieren, um eine effektive Kontraktion weiterhin zu gewährleisten.

Erste intramyokardiale Injektionen wurden bereits in den späten 90er Jahren während offener Herzoperationen an Patienten durchgeführt (Schumacher B et al.; 1998). Anfangs standen der Aspekt der Sicherheit und die generelle Durchführbarkeit der Methodik im Vordergrund (Rezaee M et al.; 2001, Gwon H et al.; 2001). Heute liegen zahlreiche tierexperimentelle (Tondato F et al.; 2012, Suzuki G et al.; 2005) und randomisierte Studien (Tabelle 2.1.) vor, doch optimale Applikationsroute, Zell- oder Proteintyp, Konzentration und Zeitpunkt der Verabreichung werden weiterhin diskutiert.

Autor	Patienten	Patientenklientel	Zelltyp / Faktor	Applikationsweg	Ergebnis
Patel et al.; 2005	20	Chronische KHK NYHA III–IV LVEF < 35%	CD34+- Knochenmark- stammzellen	Intramyokardial (epikardial)	LVEF ↑
Van Ramshorst et al.; 2009	50	Chronische KHK CCS III–IV	Mononukleäre Knochenmark- stammzellen	Intramyokardial (endokardial)	LVEF ↑ CCS (+) LQ ↑
Pokushalov et al.; 2010	109	Chronische KHK Chronische Herz- insuffizienz LVEF < 35%	Mononukleäre Knochenmark- stammzellen	Intramyokardial (endokardial)	LVEF ↑ NYHA (+) Perfusion ↑
Gyöngyösi et al.; 2008	60	LVEF < 45% nach akutem Myokard-infarkt	Mononukleäre Knochenmark- stammzellen	Kombiniert Intramyokardial und intrakoronar	LVEF ↑ Infarkt- größe ↓
Pecher, Schumacher; 2000	40	Chronische KHK Mehrfäß- erkrankung	aFGF Protein	Intramyokardial (epikardial)	LVEF ↑ NYHA (+) Perfusion ↑
Losordo et al.; 2002	19	Chronische KHK CCS III–IV	VEGF-2 Plasmid	Intramyokardial (endokardial)	APB ↓ CCS (+)

Tabelle 2.1.: Auswahl randomisierter Studien intramyokardialer Injektionen. NYHA = Klassifikation der New York Heart Association, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, CCS = Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society, LQ = Lebensqualität, APB = Angina Pectoris Beschwerden, (+) = Verbesserung, ↑ = Steigerung, ↓ = Verringerung

Bei der intramyokardialen Injektion wird das Therapeutikum entweder transendokardial mit Hilfe eines Injektionskatheters oder transepikardial, beispielsweise im Rahmen einer Bypass-Operation, verabreicht. Nach der Injektion schließt die dreidimensional angeordnete Muskulatur den Stichkanal sofort und die Substanz verbleibt größtenteils im Zielgewebe. Eine hohe systemische Dosis und damit verbundene potentielle Nebenwirkungen können so vermieden werden. Für die zelluläre Therapie bedeutet dies außerdem, dass eine Zielwanderung injizierter Zellen in das geschädigte Myokard, die bei transvaskulären Applikationen stattfinden muss, durch Expression von Signalfaktoren zur Zellmigration (engl. *Homing Factors*) überflüssig wird (Dib N et al.; 2011). Vor allem bei Patienten mit chronischer KHK, also chronisch verengtem Gefäß zur Zielregion, ist die intramyokardiale Injektion die bevorzugte Applikationsform (van Ramshorst J et al.; 2011). Koppelt man Zellen mit verschiedenen Markern, so kann mit Hilfe entsprechender MR-Sequenzen auch eine Erfolgskontrolle zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden (Kraitchman DL et al.; 2008). Bei beiden Injektionstechniken besteht allerdings das theoretische Risiko einer Perforation in den Ventrikel bzw. ins Perikard. Auch Gewebirritation und Entzündungsprozesse im Injektionsgebiet oder gar Herzrhythmusstörungen sind mögliche Nebenwirkungen.

Die Identifikation der Zielregion der biologischen Therapie, also der Randregion eines Infarktgebietes bzw. des ischämischen Myokards bei chronischer KHK, ist durch direkte Visualisierung während einer Operation nur erschwert möglich und kann zuverlässig mit MR-tomografischer Bildgebung differenziert werden (Saeed M et al.; 2006).

Ein chirurgischer Eingriff zur Revaskularisierung unterliegt aufgrund seiner invasiven Natur in der Regel einer strengen Indikation und selbst wenn diese gegeben ist, lassen sich nicht alle Areale des linken Ventrikels (z.B. das Septum) durch transepikardiale Injektion erreichen. Eine minimalinvasive perkutane Intervention hingegen kann wenn nötig wiederholt werden und ist auch bei therapierefraktären oder Hochrisikopatienten, die keine Sternotomie bekommen können, möglich. Nur wenn sich diese minimalinvasive Methode etabliert, sind größere klinische Studien möglich, die wichtig sind, um die Effektivität der lokalen Therapie zu verifizieren. Rein MR-geführte Injektionen befinden sich aktuell noch in der tierexperimentellen Phase (Dick AJ et al.; 2003; Saeed M et al.; 2008), unter anderem aufgrund fehlender zertifizierter Kathetersysteme. Im Folgenden sollen kurz der aktuelle Stand der Wissenschaft und die Mechanismen erläutert werden, über die diese lokale Therapieform zum Erfolg führen soll. Der Hauptfokus wird dabei auf den Applikationsweg der intramyokardialen Injektion gelegt.

### **2.1.1. Nicht-zelluläre Therapie**

Die nicht-zelluläre Therapie besteht aus der Verabreichung proangiogenetischer Faktoren. Durch Injektion dieser Faktoren soll sich ein neues Kapillarnetz ausbilden (Neovaskularisierung), um eine ausreichende Sauerstoff- und Substratversorgung des minderperfundierten Herzmuskelgewebes zu sichern. Zwei wichtige Vertreter sind der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und der Gefäßendothel-Wachstumsfaktor (VEGF). Die Rollen von VEGF und FGF bei der Angiogenese, also der Entstehung neuer Gefäße durch Sprossung aus bereits bestehenden Kapillaren o.ä., und der Arteriogenese, dem Umbau kleiner Arteriolen in größere Arterien, sind gut erforscht (Carmeliet P, Jain RK; 2011).

Die Faktoren können direkt als Proteine selbst (Pecher P, Schumacher BA; 2000), als Gen in einem adenoviralen Vektor (Suzuki G et al.; 2005) oder als nackte Plasmid-DNA, die für das entsprechende Protein kodiert (Saeed M et al.; 2008), verabreicht werden.

Eine Einschränkung der ausschließlichen Applikation eines Wachstumsfaktors ist, dass der Prozess der Neovaskularisierung sehr komplex ist und viele Faktoren im Zusammenspiel wirken. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass nur wenige randomisierte Phase I/II Studien das als jeweils erstrangig definierte Studienziel in Bezug auf eine Verbesserung der Herzfunktion bestätigen konnten (Kinnaird T et al.; 2003). Nichtsdestotrotz war ein Zugewinn für den Patienten gegeben, indem sich beispielsweise die pektanginösen Beschwerden signifikant verbesserten (Losordo DW et al.; 2002). Dies ließ vermuten, dass Zellen, die von Natur aus die Fähigkeit besitzen, Gewebsmediatoren freizusetzen, eine geeignetere Therapieoption darstellen.

### 2.1.2. Zelluläre Therapie

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen und enttäuschender therapeutischer Effekte der nicht-zellulären Therapie hat sich die Forschung in den letzten Jahren vermehrt auf die Zelltransplantation zur myokardialen Regeneration konzentriert (Brehm M et al.; 2008). Auch dieser Therapieansatz soll die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach stattgehabtem Infarkt oder bei chronischer KHK verhindern und Narbengewebe durch potentiell kontraktiles Gewebe ersetzen (engl. *reverse remodeling*).

Die Bandbreite an möglichen geeigneten Zelltypen für diesen Therapieansatz ist groß. Skelettmyoblasten, mononukleäre Knochenmarkstammzellen, zirkulierende Progenitorzellen oder mesenchymale Stammzellen können autolog, also vom Patienten selbst, durch Knochenmarkspunktion oder Leukapherese extrahiert und nach laborchemischer Aufbereitung wieder dem Patienten zugeführt werden (Brehm M et al.; 2008, Leistner D et al.; 2012). Transplantationen von Zellen aus einem fremden Spender (allogene Transplantationen) befinden sich noch in der tierexperimentellen Phase (Amado LC et al.; 2005). Die in Studien am häufigsten genutzte Zellpopulation und somit diejenige mit dem größten Erfahrungswert sind autologe mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark. In mehreren randomisierten klinischen Studien (vgl. Tabelle 2.1.) konnte ein therapeutischer Zugewinn für den Patienten bestätigt werden. Unter anderem verbesserte sich die Herzfunktion durch eine gesteigerte Ejektionsfraktion oder die transmurale Ausdehnung des Narbengewebes wurde reduziert (Gyöngyösi M et al.; 2008).

Die Mechanismen der funktionellen myokardialen Regeneration sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Stammzellen besitzen das Potential zur Selbstdifferenzierung, es scheint aber weniger die Differenzierung der injizierten Zellen in vitale Kardiomyozyten selbst, sondern vielmehr ihre parakrine Aktivität (durch Zytokine und andere Botenstoffe) für die Vaskulo- und Angiogenese, und somit die verbesserte Perfusion und Herzfunktion, verantwortlich zu sein (Kaminski A et al.; 2010). Mögliche Mechanismen, wie beispielsweise Knochenmarksstammzellen die myokardiale Perfusion verbessern können, sind in Abbildung 2.1. dargestellt.

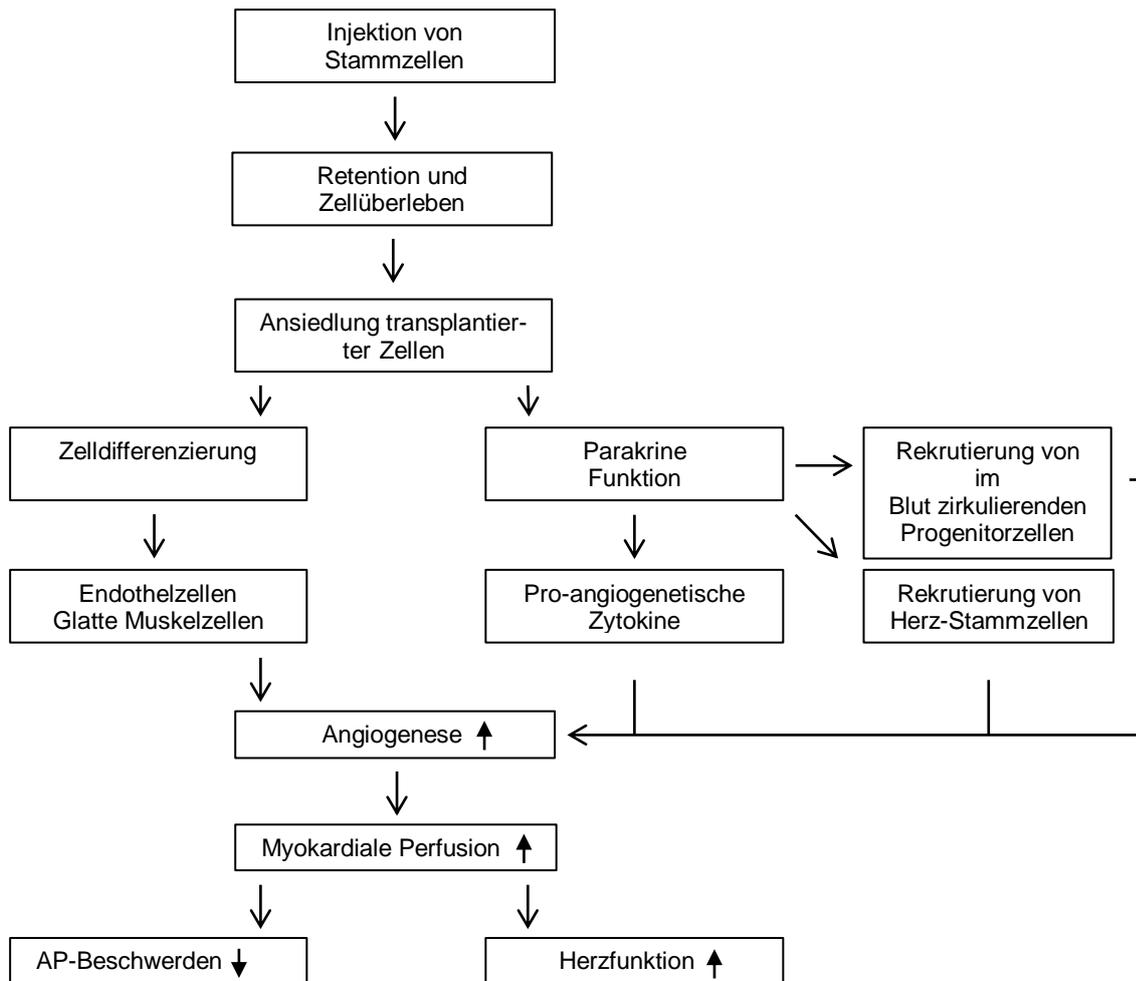


Abb. 2.1.: Potentielle Mechanismen zur Verbesserung der myokardialen Perfusion. Übersetzt und modifiziert nach van Ramshorst et al.; 2011. Mit freundlicher Genehmigung von D. E. Atsma, Inhaber des Copyrights.

Ein aktuelles Problem ist die enttäuschende Retentionsrate, wobei mehrere Gruppen zeigen konnten, dass die Anreicherung von Therapeutika im Zielgewebe bei direkter Injektion in den Herzmuskel im Vergleich zu transvaskulären (intravenös oder intrakoronar) Methoden am vielversprechendsten ist (Hou D et al.; 2005, Kandala J et al.; 2013). Einfluss auf die Retentionsrate haben unter anderem die Injektionstiefe, das verabreichte Volumen und die Menge, die pro Minute injiziert wird (ml/min) (Rezaee M et al.; 2001).

Eine Einschränkung der Zelltherapie ist, dass trotz direkter intramyokardialer Administration Zellen in herzferne Organe wie Lunge, Leber oder Niere geschwemmt werden (Dib N et al.; 2010). Jedoch wird vermutet, dass die Stimulation dieser Zellen zur Induktion von Angio- und Vaskulogenese stark von lokalen Signalen im ischämischen

Milieu abhängt (Kinnaird T et al.; 2003). Somit sind die unerwünschten Nebenwirkungen dieser Behandlung begrenzt.

Mehrere Übersichtsarbeiten stufen die Therapie mit adulten autologen Stammzellen als unbedenklich ein (Kaminski A et al.; 2010; Brehm M et al.; 2008). Die Vielfalt an Studien mit verschiedenen Zellpopulationen zeigt jedoch, dass die optimale Strategie zur Behandlung fortgeschrittener Herzerkrankungen mit Hilfe einer intramyokardialen Injektion noch nicht gefunden ist (Patel AN et al.; 2005, Tondato F et al.; 2012, Latham N et al.; 2013). Ein zusätzlicher Vorteil für den Patienten ist aber nicht von der Hand zu weisen. Es ist ein noch besseres Verständnis der Mechanismen, vor allem in Bezug auf die Zellretention notwendig, um unter anderem ein optimales Zeitfenster für eine effektive Therapie zu definieren (Dib N et al.; 2010).

## **2.2. MR-Instrumentendarstellung und -verfolgung**

Zum besseren Verständnis, wie interventionelle Instrumente in der MR-Bildgebung „sichtbar“ gemacht werden, werden zunächst kurz die physikalischen Grundlagen dieses bildgebenden Verfahrens erläutert. Die Magnetresonanz-Bildgebung basiert auf der Anregung von Wasserstoffkernen (= Protonen) durch einen Hochfrequenzimpuls im konstanten Magnetfeld und deren anschließender Relaxation. Dadurch wird zum einen die Protonendichte – und nicht wie bei der Computertomografie oder dem Röntgen die Gewebedichte – und zum anderen deren Bindung innerhalb der Moleküle für den Bildkontrast ausgenutzt. Daraus resultiert ein hervorragender Weichteilkontrast im späteren Bild. Metalle (z.B. in Prothesen, Stents, etc.) im Untersuchungsfeld führen zu lokalen Störungen des Magnetfelds, die ein Artefakt (fehlende Bildinformation oder Verzerrung) verursachen. Solche Bildartefakte kann man aber auch zur Orientierung und Lokalisierung nutzen, sofern sie klein genug sind, sodass die umliegenden anatomischen Strukturen noch sichtbar bleiben. Um endovaskuläre Instrumente wie Führungsdrähte, Katheter, etc. im MR-Bild detektieren und verfolgen zu können, bedarf es verschiedener Bildführungstechniken. Prinzipiell gibt es drei Lokalisierungsverfahren, um ein zur Intervention genutztes Instrument sichtbar zu machen. Bei diesen Methoden werden das sogenannte passive, semiaktive und aktive Tracking unterschieden.

### 2.2.1. Passives Tracking

Passives Tracking ist ein rein bildbasiertes Verfahren und beruht auf intrinsischen Materialeigenschaften. Um das Instrument in der Schnittebene zu sehen werden keine zusätzlichen (aktiven) Komponenten, spezielle Hardware oder Bildnachverarbeitung benötigt. Die Visualisierung und Verfolgung endovaskulärer Instrumente (Katheter, Führungsdrähte, etc.) kann mit herkömmlichen MR-Tomografen durchgeführt werden. Dieses Prinzip wird auch bei der konventionellen Röntgenfluoroskopie genutzt, indem sich ein Instrument im Rahmen der normalen Durchleuchtung durch stärkere Absorption der Röntgenstrahlen von umliegenden Strukturen abgrenzt. Auch in der MR-Bildgebung wird beispielsweise durch einen intravasal liegenden Katheter Blut als umgebende „Struktur“ verdrängt. Es resultiert ein relativer Signalverlust zur Umgebung und der Katheter wird somit als dunkle Struktur sichtbar (Zhang S et al.; 2006).

Schnelle Bildakquisitionszeiten, wie sie bei endovaskulären Interventionen benötigt werden, reduzieren jedoch für gewöhnlich die Bildauflösung ebenso wie dicke Aufnahmeschichten, die eine sichere Lokalisierung der flexiblen Instrumente in der Bildebene gewährleisten sollen. Der daraus resultierende niedrige Kontrast erschwert die Visualisierung, weshalb mehrere Methoden entwickelt wurden, die Sichtbarkeit passiver Katheter zu verbessern.

Die am häufigsten genutzte Technik beruht auf den Suszeptibilitätsartefakten verschiedener paramagnetischer Marker. Solche ringartigen Marker werden entlang eines Katheters eingebaut und führen zu Inhomogenitäten im lokalen Magnetfeld. Durch Differenzen in der magnetischen Suszeptibilität zwischen dem Material des Markers und dem menschlichen Gewebe ergibt sich ein Signalverlust an der Position des Markers, was zu einem negativen Kontrast zum umliegenden Gewebe und fließendem Blut nur an den jeweiligen Punkten entlang des Katheters führt (Bakker CJ et al.; 1997).

Eine andere passive Tracking-Methode strebt einen positiven Kontrast an, indem das Signal eines Katheters verstärkt wird. Das Katheterlumen wird hierfür mit paramagnetischem Kontrastmittel gefüllt, welches die T1-Relaxationszeit im Vergleich zum umliegenden Gewebe verkürzt (Omary RA et al.; 2000). In einer T1-gewichteten Sequenz erscheint das Instrument somit als helle Struktur. Diese Technik erlaubt die Visualisierung der gesamten Katheterlänge ohne das Risiko des Erhitzens, wie es bei aktiven Bildführungstechniken der Fall sein kann (siehe Kapitel 2.2.3.). Durch das Lumen können dann jedoch keine weiteren Instrumente, wie beispielsweise ein Injektor,

oder Substanzen geführt werden. Auch ist es möglich die gesamte Katheteroberfläche mit einer T1-verkürzenden Substanz, wie Gadoliniumoxid, zu ummanteln und somit einen positiven Kontrast zu erzeugen (Unal O et al.; 2006). Einige Arbeitsgruppen gebrauchen mehrlumige Katheterprototypen gefüllt mit Zusammensetzungen, die eine andere Resonanzfrequenz als Wasserstoffprotonen haben, was das Instrument ebenfalls heller als seine Umgebung zeigt (Magnusson P et al.; 2007).

Die Darstellung passiver Katheter ist von mehreren Faktoren abhängig (Magnetfeldstärke, Partialvolumeneffekte, Materialeigenschaften, etc.) und die Echtzeitnavigation herausfordernd, da eine manuelle Schichtänderung nötig ist, um das Instrument in der Bildebene zu behalten. Zwar kann mit Hilfe passiver Techniken die gesamte Länge eines Katheters sichtbar gemacht werden, Voraussetzung aber ist, dass der Katheter im dargestellten Bildbereich bleibt.

Die ständige Optimierung neuer MR-Sequenzen hat zu einer besseren Sichtbarkeit passiver Instrumente beigetragen. Spezielle Gradientenechosequenzen (bSSFP, FLASH, etc.) bieten schnelle Akquisitionszeiten zum Führen endovaskulärer Interventionen (Saikus CE, Lederman RJ; 2009). Mit neuen beschleunigten Aufnahmetechniken wie Schlüsselloch-Bildgebung<sup>1</sup> oder verkürzter K-Raum-Abtastung<sup>2</sup> werden immer bessere Abstraten erreicht, die für die Echtzeitnavigation eines Katheters notwendig sind. Hierfür ist eine Aktualisierung der Datensätze mindestens fünf Mal pro Sekunde ausreichend, optimal ist eine Bildrate von > 10/Sekunde. In vereinzelt Studien wurden bereits erfolgreich MR-gesteuerte Interventionen an Menschen mithilfe passiver Tracking-Methoden durchgeführt (Tzifa A et al.; 2010, Razavi R et al.; 2003). Auch die generelle Machbarkeit intramyokardialer Injektionen mit Hilfe passiver Bildführungstechniken konnte bereits am Tiermodell gezeigt werden (Krombach GA et al.; 2005, Saeed M et al.; 2004) (Abbildung 2.2.).

---

<sup>1</sup> Grundlage dieser Technik ist der sogenannte K-Raum, die Rohdatenmatrix der MR-Bilder, die erst durch mathematische Rekonstruktion in die gewohnten Bilder umgewandelt wird. Der komplette K-Raum wird einmal zu Beginn der Messung erfasst und optional einmal am Ende; dazwischen wird lediglich das Zentrum des K-Raums abgetastet. (Tsao J, Kozerke S; 2012)

<sup>2</sup> Hier werden zeitliche und räumliche Redundanz gemeinsam genutzt, um die Messzeit zu verkürzen. Es wird sowohl in Frequenzkodierichtung, als auch in Phasenkodierichtung nur ein Teil der Daten des K-Raumes erfasst. Der Rest wird rechnerisch interpoliert. (Peng H et al.; 2008)

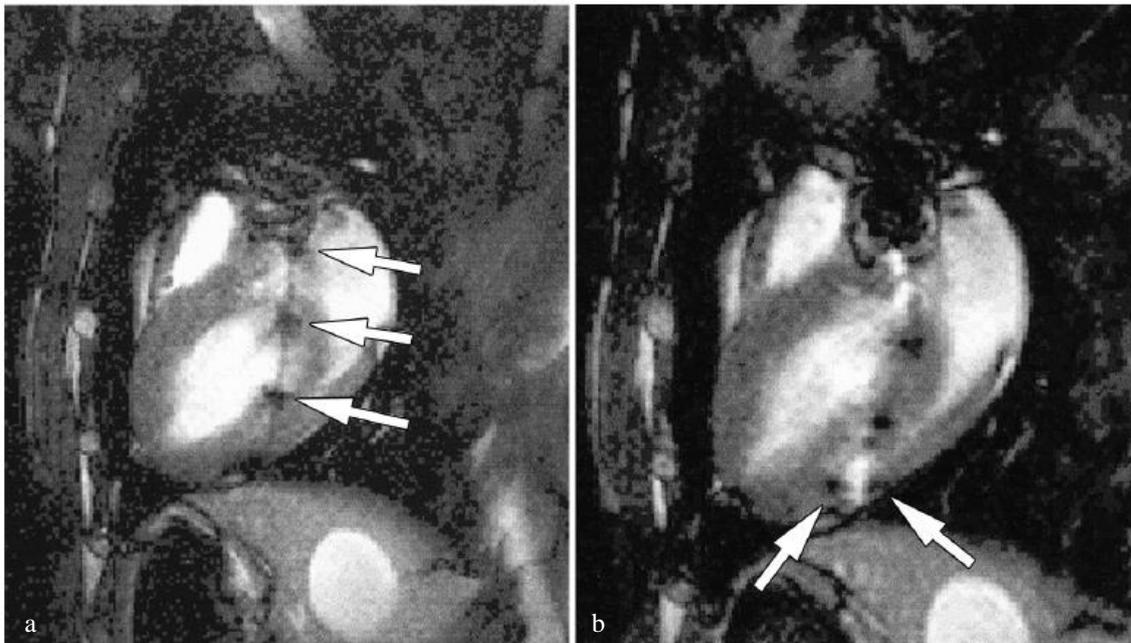


Abbildung 2.2.: MR-gesteuerte intramyokardiale Kontrastmittelinjektion. **a** Erkennbare Gadoliniumoxid-Marker (Pfeile) des im linken Ventrikel liegenden Katheters vor der Kontrastmittelinjektion. **b** Injektion von unverdünntem Gadodiamid erzeugt einen Signalverlust (Pfeile) auf Grund von T2\* Effekten. Nach Saeed M et al.; 2004. Mit freundlicher Genehmigung der Radiological Society of North America (RSNA<sup>®</sup>).

Zwar unterliegen passive Designs in ihrer Visualisierung aktiven Instrumenten, sie sind allerdings attraktiv auf Grund ihrer Einfachheit und Sicherheit. Es ist wahrscheinlich einfacher passive Katheter in den klinischen Alltag einzubinden, da diese Instrumente bereits reguläre Zulassungsanforderungen erfüllen (MacDonald ME et al.; 2013).

### 2.2.2. Semiaktives Tracking

Beim semiaktiven Tracking ist der Katheter, ebenso wie bei der passiven Methode, nicht direkt über Verbindungskabel an den MR-Scanner angeschlossen. Das Katheterartefakt wird meist durch induktiv gekoppelte Markerspulen, die an der Katheterspitze (Kuehne T et al.; 2003) oder entlang des Katheters (Hegde S et al.; 2006) angebracht sind, erzeugt. Durch Wechselwirkung der Mikrospulen mit oberflächlichen Empfänger­spulen wird das MR-Signal verstärkt und ein heller (positiver) Kontrast detektiert.

Wie beim passiven Tracking ist die Verfolgung vor allem durch gewundene Strukturen schwierig, da sich der Mikroresonanzkreis zu jeder Zeit in der Bildebene befinden muss. Hinzu kommt, dass sich der Durchmesser des Instruments durch den zusätzlichen Einbau dieser Resonanzspulen signifikant vergrößert (Hegde S et al.; 2006). Durch den gewundenen Kupferdraht an der Katheterspitze wird auch die Flexibilität eingeschränkt

(Kuehne T et al.; 2003), was vor allem bei intramyokardialen Injektionen problematisch sein kann, da dort ein bewegliches distales Ende enorm wichtig ist, um alle Segmente des linken Ventrikels erreichen zu können.

Die Herstellung solcher Spulen ist mit einem gewissen Aufwand verbunden. Außerdem können sie nur bei einer einzigen Feldstärke  $B_0$  verwendet werden, da sie auf die Larmorfrequenz des Tomografen abgestimmt sind (Wacker FK, Bock M; 2007). Um Artefakte in Instrumentennähe zu vermeiden, können die Resonanzspulen ein- und ausgeschaltet werden. Allerdings wird hierfür zusätzliche optische Technologie benötigt (Wong EY et al.; 2000). Eine weitere Beschränkung ist, dass durch die Länge der eingebrachten Markerspulen das exakte Bestimmen der Position mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet sein kann (Kuehne T et al.; 2003).

### 2.2.3. Aktives Tracking

Die Visualisierung und Verfolgung intravasaler Instrumente mit Hilfe aktiver Bildführungstechniken beinhaltet eine direkte Verbindung über ein metallisches Kabel zwischen dem MR-Tomografen und einer in das Instrument eingebauten Empfänger-spule (Abbildung 2.3.).

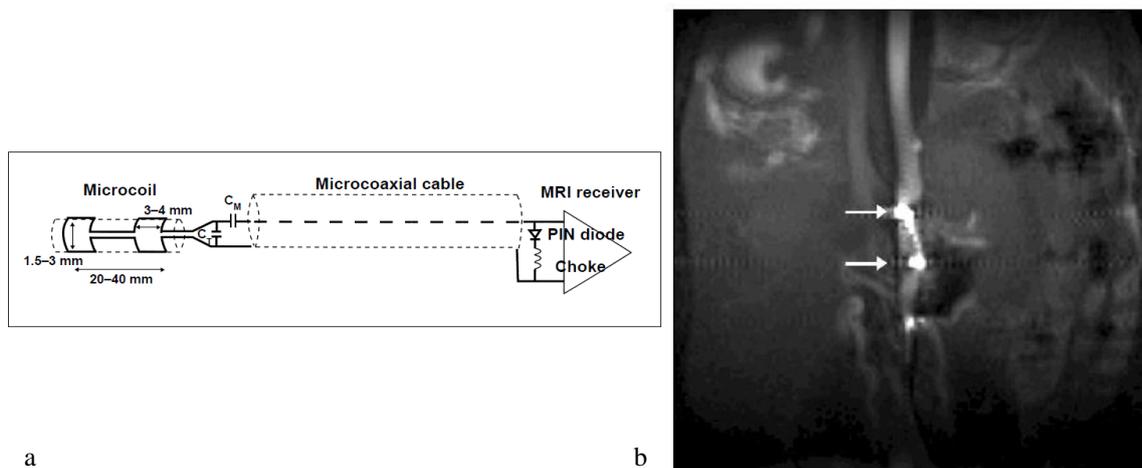


Abbildung 2.3.: Aktiver Katheter mit Mikro-Hochfrequenz-Spule. Die Bildunterschrift durfte aus Gründen des Copyrights nicht übersetzt werden. **a** Schematic diagram of two-element capacitively coupled tracking coil. Circuit is tuned to Larmor frequency of system and matched to  $50 \Omega$  at tip of catheter using capacitors  $C_T$  and  $C_M$ . Active detuning via positive-intrinsic-negative (PIN) diode and choke is accomplished remotely. Fifty-ohm microcoaxial cable is used to connect tracking coil to MRI receiver. **b** Selected image from continuously acquired coronal oblique 2D true fast imaging with steady-state free precession series (TR/TE, 4.5/3; flip angle,  $70^\circ$ ; matrix,  $128 \times 128$ ; field of view, 150–300 mm; slice thickness, 8 mm) during catheter manipulations in abdominal aorta in pigs. Catheter is equipped with two microcoils (arrows) for localization. Adapted from Wacker FK et al.; 2004. Reprinted with permission from the American Journal of Roentgenology.

Die Empfängerspule, z.B. eine kleine Hochfrequenzspule (HF-Spule) am distalen Katheterende (Schalla S et al.; 2003) oder eine ungewundene Antenne im Schaft (Ocali O, Atalar E; 1997), fängt das MR-Signal eines nicht selektiven HF-Impuls auf. Typischerweise ist zur genauen Lokalisierung des Katheters eine Nachverarbeitung der Daten erforderlich, in dem die durch Projektionstechniken bestimmte Position über einen vorher aufgenommenen Bilddatensatz (engl. *Roadmap*) gelegt und in Echtzeit angezeigt wird. So kann die Position des jeweiligen Katheterabschnitts (Spitze, Schaft oder beide zusammen) ohne Verfälschung oder Verzerrung der umliegenden anatomischen Strukturen bestimmt werden. Schnelle Pulssequenzen lassen sich mit zusätzlichen parallelen Bildgebungstechniken kombinieren (Bock M et al.; 2006), was vor allem bei der Visualisierung und Verfolgung von Kathetern in sich bewegenden Organen vorteilhaft ist. Aktives Tracking erlaubt eine schnelle initiale Lokalisation der HF-Spulen und eine rasche Verfolgung, wenn das Instrument die Schnittebene verlässt (Dick AJ et al.; 2003). Durch die Nachverarbeitung ist auch eine farbliche Kodierung der eingebauten Mikrospulen möglich (Dick AJ et al.; 2003). Des Weiteren kann man mit aktiven Systemen die Gefäßwände darstellen, um beispielsweise die Struktur von atherosklerotischen Plaques zu untersuchen (Hofmann LV et al.; 2005). Bei einem Katheter zum Zweck der intramyokardialen Injektion ist diese zusätzliche Funktion primär jedoch nicht relevant.

Eine Einschränkung der aktiven Methode ist, dass in der Regel die Verfolgung nicht über die gesamte Länge des Katheters gewährleistet werden kann. Die Mikro-HF-Spulen sind für gewöhnlich an der Instrumentenspitze eingebaut und somit ist nur dieser Punkt als intensives Signal erkennbar. Alternativ lassen sich mehrere solcher Mikrospulen entlang des Katheters verwenden, von denen jedoch jede einzelne über einen separaten Empfangskanal an den MR-Scanner angeschlossen werden muss (Hillenbrand CM et al.; 2004). Neben dem erheblichen technischen Aufwand wird dadurch auch die Flexibilität für den Anwender eingeschränkt.

Ein anhaltendes Sicherheitsproblem stellen das Verbindungskabel zwischen Spule und MR-Tomografen und die leitenden Materialien im Katheter selbst dar (Nitz WR et al.; 2001). Diese können durch Radiofrequenz-induzierte Ströme erhitzen, was zu Erwärmung des Gewebes bis hin zu Denaturierung von Proteinen führen kann. Auch oberflächliche Hautverbrennungen beim Anwender sind möglich (Konings MK et al.; 2000). Es gibt verschiedene Ansätze diese Erwärmung zu verhindern, zum Beispiel durch den Einbau von Mantelwellensperren (Ladd ME, Quick HH; 2000) oder Transformatoren

(Weiss S et al.; 2005). Allerdings erschwert auch dies die Herstellung der ohnehin schon komplexen Kathetersysteme. Obwohl die Machbarkeit MR-geführter intramyokardialer Injektionen bereits demonstriert wurde (Lederman RJ et al.; 2002), sind bisher noch keine sicheren aktiven Instrumente für diese perkutane kardiale Intervention kommerziell verfügbar.

### 2.3. Anforderung an ein MR-sicheres Kathetersystem

Die direkte Administration von Therapeutika durch Navigation eines Katheters in den linken Ventrikel wird bis dato meistens unter konventioneller Röntgenfluoroskopie (Rezaee M et al.; 2001, Kraitchman DL et al.; 2003) oder in einem sogenannten XMR-System, einer Kombination aus MR-Tomograf und Angiografieanlage (Saeed M et al.; 2004, de Silva E et al.; 2006), durchgeführt (Abbildung 2.4.).



Abbildung 2.4.: XMR-System. Im Vordergrund ist die C-Arm Angiografieanlage, im Hintergrund ein MR-Tomograf mit kurzem Tunnel zu sehen. Durch eine Schiebetür lassen sich beide Einheiten räumlich voneinander trennen. Ein mobiler Patiententisch erlaubt einen einfachen Transport zwischen den Modalitäten. Nach Saeed et al.; 2005. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media.

Der Hauptgrund dafür sind fehlende zertifizierte MR-sichere Geräte. MR-Sicherheit bezieht sich zunächst auf die magnetische Kompatibilität. Ferromagnetische Materialien (Eisen, Kobalt, Nickel) sind MR-inkompatibel und können im Magnetfeld zu potenziell tödlichen Geschossen werden. Die verarbeiteten Materialien sollten keine oder nur sehr geringe Bildverzerrungen verursachen. Dies lässt sich mit verschiedenen Kunststoffen, wie z.B. Fiberglas oder Polyetheretherketon-Polymer (PEEK), erreichen (Mekle R et al.; 2006). Auch darf der Katheter nicht mit der Hochfrequenzenergie oder der Gradientenschaltung interagieren. Führungsdrähte für Angiografien beispielsweise bestehen meist aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol). Bei einer herkömmlichen Länge von 1,5 m können sich diese Drähte in einem Magnetfeld (1,5 T) auf über 70°C erhitzen (Konings MK et al.; 2000). Weiterhin sollten die zur Intervention genutzten Instrumente nach Möglichkeit keine elektromagnetischen Signale abgeben und keine Wirbelströme verursachen, da sonst die Interpretation und Detektion fehlerhaft oder nur eingeschränkt möglich sind.

Neben mechanischen Eigenschaften wie Bruchsicherheit, Reißfestigkeit oder Torsionsstabilität muss ein MR-Kathetersystem die für den Anwender gewohnte Handhabbarkeit und Flexibilität eines konventionellen Katheters gewährleisten. Das Zuführungssystem bestehend aus Katheterhülse, Dilatator und Katheter wird für gewöhnlich über die Femoralarterie eingebracht (Zhang S et al.; 2006, de Silva E et al.; 2006). Da der Katheter einen gewissen Durchmesser besitzen muss um eine sichere Verfolgung zu gewährleisten und durch das Katheterlumen noch ein Injektor geführt werden soll, ist dies der bevorzugte Zugangsweg. Speziell für den Zweck der intramyokardialen Injektion werden bereits verfügbare Kathetersysteme (Sherman W et al.; 2006) in klinischen Studien getestet, jedoch benutzen diese Katheter andere Führungstechniken, wie z.B. konventionelle Röntgenfluoroskopie, zum Verfolgen der Instrumente und sind nicht für eine MR-geführte Intervention geeignet.

Der in dieser Arbeit vorgestellte Katheter ist für diagnostische und therapeutische Anwendungen geeignet, da Führungskatheter und Injektor zwei separate Instrumente darstellen und durch das Lumen beispielsweise auch eine Biopsiezange geführt werden kann. Die Möglichkeit der bidirektionalen Ablenkung ( $\pm 90^\circ$ ) der Katheterspitze ist einzigartig und soll helfen, alle Areale des linken Ventrikels zu erreichen.

### **3. Material und Methoden**

In dem Zeitraum von Februar 2011 bis Dezember 2012 wurden in dieser präklinischen Studie sechs tierexperimentelle Versuche durchgeführt. Eine Tierversuchsgenehmigung des Regierungspräsidiums Gießen lag bei Studienbeginn vor (Aktenzeichen V54-19C2015(1)GI20/9Nr.8/2011). Versuchsleiterin war Frau Prof. Dr. Gabriele A. Krombach aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen. Verfasser des Tierversuchsantrages waren Frau Prof. Dr. Krombach und Frau Prof. Dr. Sabine Tacke aus der Abteilung für Kleintiere der veterinärmedizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Bei sechs gesunden Schweinen wurde unter Narkose (Anästhesie durch Frau Prof. Dr. Tacke) mit Hilfe eines Katheterprototyps (ITP GmbH, Bochum, Deutschland) ein Gemisch aus Kontrastmittel und Farbstoff unter konventioneller Röntgendurchleuchtung intramyokardial injiziert (Prof. Dr. Krombach, Prof. Dr. Matthias Schneider). Die Herzen wurden postinterventionell kernspintomografisch und ex vivo examiniert (Sascha Bock, Dipl.-Ing. (FH) Sascha Dahl, Dipl.-Ing. Annika Eder, Dr. Antje Hartmann, Prof. Dr. Krombach). Zusätzlich zu der Versuchsreihe wurden mit dem Kathetersystem Phantommessungen durchgeführt (Sascha Bock). In diesem Kapitel werden der experimentelle Aufbau der einzelnen Arbeitsschritte und das Interpretationsschema erörtert.

### **3.1. Materialien**

#### **3.1.1. Versuchstiere: Narkose und Euthanasie**

Vor dem Einleiten der Narkose wurden die Tiere mit Ketamin i.m. (15–20 mg/kg KG) und einem Benzodiazepin i.m. (Diazepam oder Midazolam je 0,5–1,0 mg/kg KG) prämediziert. Nach Einsetzen der Sedierung wurde ein venöser Zugang in die V. auricularis oder bei erschwertem Zugang in die V. jugularis geschaffen. Zur orotrachealen Intubation wurde Propofol (2–4 mg/kg KG) langsam i.v. appliziert. Während den Interventionen und Untersuchungen wurden die Tiere mit einer Vollelektrolytlösung (5–10 ml/kg KG) infundiert. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte inhalativ mit Isofluran (1,5–2,5 Vol%) in einem Sauerstoff-Luft-Gemisch. Es erfolgte eine assistierte/kontrollierte Beatmung unter Einstellung des Respirators anhand der endexpiratorischen Kohlendioxidkonzentration (Zielparameter 4,5–5,0 Vol%). Die Analgesie wurde mit Fentanyl- (0,01–0,02 mg/kg KG/h) oder Ketamin- (1–4 mg/kg KG/h) und/oder Metamizol- (5–10 mg/kg KG/h) Dauertropfinfusionen in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion der Tiere aufrechterhalten. Bei Bedarf (Herzfrequenz < 60 Schläge/min) wurden Anticholinergika (Atropin) i.v. eingesetzt. Nach Beendigung der Untersuchungen wurden die Tiere in Anästhesie mit Pentobarbital i.v. euthanasiert.

#### **3.1.2. Benutzte interventionelle Instrumente**

##### **3.1.2.1. Außenkatheter**

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchen wurden ausschließlich verschiedene Entwicklungsstadien des Katheterprototyps (Abbildung 3.1.) verwendet. Aufgrund der kontinuierlichen Optimierung gab es über den gesamten Studienzeitraum diverse Änderungen in Design und Material, wobei jeweils anhand der Ergebnisse der vorausgegangen Versuche Anpassungen am Kathetersystem vorgenommen worden sind. Die entsprechenden Iterationsschritte wurden vor den Tierversuchen in den Werkstätten der ITP GmbH erprobt.

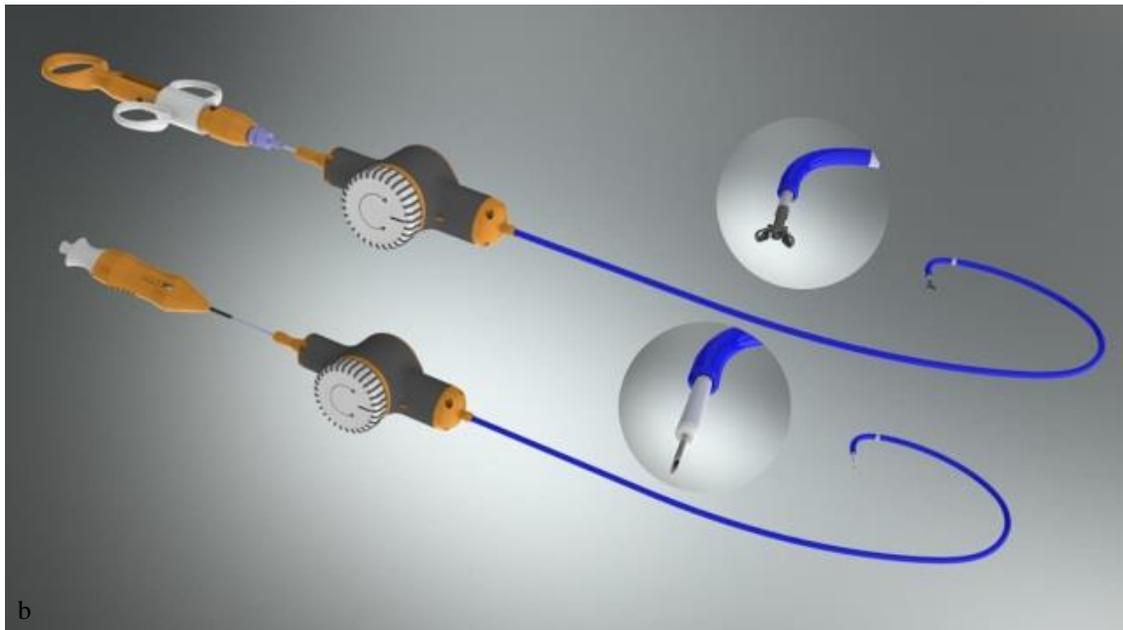
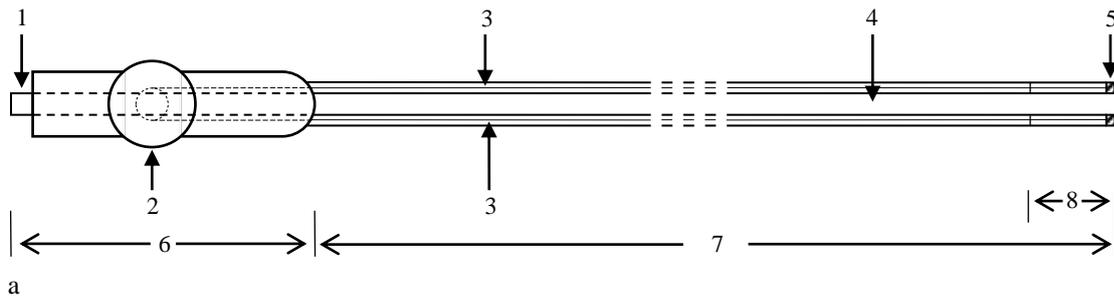


Abbildung 3.1.: **a** Skizze des Außenkatheters. 1 = Schraubaufsatz für Spritze, 2 = Stufenverstellbares Drehrad, 3 = Zugfäden, 4 = Arbeitskanal, 5 = paramagnetischer Markerring, 6 = Handgriff, 7 = Katheterschlauch, 8 = abwinkelbare Katheterspitze. **b** Schematische Darstellung des Katheters mit Biopsiezange (oben) und Injektor (unten)

Der Katheter ist 120 cm lang und hat einen äußeren Durchmesser von 3,3 mm (10 F). Der Durchmesser des Arbeitskanals beträgt 2 mm (6 F). Der Katheterschlauch mit abwinkelbarem distalem Ende (3 cm) und der ergonomische Handgriff sind die beiden Hauptkomponenten. Ab Versuch 4 wurde die bis dahin einfache Abwinkelfunktion um eine um 180° entgegengesetzte Ablenkungsmöglichkeit erweitert. Über ein stufenweise verstellbares Drehrad am Handgriff, das über zwei in der Katheterwand befindliche Kunststoff-Zugfäden mit der Katheterspitze verbunden ist, lässt sich diese um mindestens +/- 90° abwinkeln. Der Katheterschlauch ist mit einem biokompatiblen Polyether-Block-Amid (Pebax<sup>®</sup>) überzogen und die Innenfläche des Arbeitskanals ist zur Reibungsreduktion mit Polytetrafluoroethylen (Teflon<sup>®</sup>) beschichtet.

Um die geforderten mechanischen Eigenschaften zu erfüllen ist der Katheter aus verschiedenen Kunststoffen hergestellt, die auch in anderen medizintechnischen Bereichen

Verwendung finden. Der Schlauch besteht über die gesamte Länge aus einem sehr harten Kunststoffgeflecht. Die genaue Bezeichnung des Kunststoffes kann an dieser Stelle aus patentrechtlichen Gründen nicht angegeben werden (Betreiber des Patentverfahrens: Innovative Tomography Products GmbH). Zusätzlich ist ein weiterer Kunststoff im Verlauf in drei Härtegrade unterteilt, von proximal hart bis distal weich, um eine optimale Flexibilität unter gegebener Festigkeit zu erreichen.

Zur Verbesserung der Sichtbarkeit in den verschiedenen Modalitäten wurde dem Kunststoff zum einen das Röntgenkontrastmittel Bariumsulfat beigemischt. Weiterhin ist ein paramagnetischer Markerring am distalen Katheterende eingebracht, um die Visualisierung und Verfolgung unter MR-Bildgebung zu erleichtern (passives Tracking). In der Versuchsreihe waren die Iterationen der Versuche 2 und 3 mit einem solchen Markerring ausgestattet. Insgesamt kamen 16 Katheter zum Einsatz.

### 3.1.2.2. Injektionskatheter

Der Injektor (ITP, Bochum, Deutschland) (Abbildung 3.2.) ist 140 cm lang und misst 2 mm (6 F) im Durchmesser. Die MP35-Nadel ist während der Versuchsreihe manuell geschliffen worden und war 5 mm (Versuche 1 und 2) bzw. 4 mm (Versuche 3 bis 6) lang. Durch einen Me-

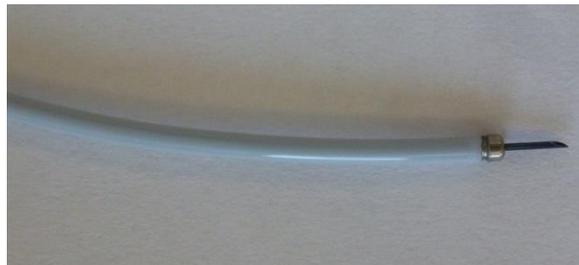


Abbildung 3.2.: Distales Ende des 6 F Injektionskatheters mit ausgefahrener MP35-Nadel

chanismus mit Einrastfunktion am Handgriff des Injektors lässt sich die Nadel reproduzierbar ein- und ausfahren. Der Schlauch besteht aus einem biokompatiblen Kunststoff und ist sowohl mit Bariumsulfat (zur Röntgensichtbarkeit), als auch mit Eisenoxid dotiert, um die gesamte Länge durch passive Visualisierungstechniken im MRT sichtbar zu machen. Auf dem Außenschlauch befindet sich proximal eine Positionsmarkierung, die kennzeichnet, wann die Spitze des Injektors über den Katheter hinausragt.

Zur Injektion des KM-Farbstoff-Gemisches wurden in den Versuchen 2, 3 und 4 zusätzlich zu den Injektoriterationen der Firma ITP Injektoren der Firma Medwork (Höchststadt/Aisch, Deutschland) genutzt. Die Injektor-eigene 5 mm lange Nadel des Medwork-Injektors wurde in den Versuchen 3 und 4 durch eine 4 mm lange selbstgeschliffene MP35-Nadel ersetzt. Bei den sechs Interventionen kamen insgesamt 6 Medwork- und 12 ITP-Injektoren zum Einsatz.

### 3.1.3. Kontrastmittel-Farbstoff-Gemisch

Zur Erleichterung der späteren optischen Identifikation der Injektionsstellen wurde ein Gemisch aus Kontrastmittel (KM) und Farbstoff injiziert. Als Farbstoff wurde entweder Methylen-Blau (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (Versuche 1, 2 und 6) oder Evans-Blau (TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland) (Versuche 3–5) gewählt. Beides sind hydrophile Moleküle mit einem Molekulargewicht von 373,90 Da für Methylen-Blau bzw. 960,81 Da für Evans-Blau.

Das genutzte MR-Kontrastmittel Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>) ist ein Gadolinium-haltiges extrazelluläres KM mit einem Molekulargewicht von 1058,2 Da. Somit ist das Molekulargewicht des Kontrastmittels dem von Evans-Blau sehr ähnlich. Da auch die Molekülgrößen in etwa übereinstimmen, ist eine vergleichbare Verteilung im Gewebe anzunehmen. Die T1-Relaxivität (R1) von Gd-BOPTA beträgt  $9,7 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  und die T2-Relaxivität (R2)  $12,5 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  bei  $39^\circ \text{ C}$  in heparinisiertem Plasma und einer Feldstärke von 0,47 T. Aufgrund der beschleunigten Longitudinal- und Querrelaxation der kontrastmittelumgebenden Protonen zeigt sich ein Signalanstieg (positiver Kontrast) vorwiegend in T1-gewichteten Sequenzen. Zusätzlich wurde ein herkömmliches jodhaltiges parenterales Röntgenkontrastmittel (Xenetix<sup>®</sup>) beigemischt, um die Injektionen im Katheterlabor noch besser darstellen zu können.

Das hier verwendete Evans-Blau ist ein kristallines Pulver, das zunächst in einer Kochsalzlösung gelöst werden musste. Die Substanzen wurden in einer 20 ml Spritze in einem von Versuch zu Versuch variierendem Verhältnis vermischt. In den Versuchen 1 bis 4 betrug der Anteil an MR-KM ca. 1–2 ml und wurde in den letzten beiden Versuchen im Verhältnis gesteigert. Ziel war eine erleichterte Darstellung der Injektionsareale im MRT. Im sechsten Versuch war das Mischverhältnis wie folgt: 11 ml MultiHance<sup>®</sup>, 11 ml Xenetix<sup>®</sup> und 2 ml Methylen-Blau. Zur leichteren Druckkontrolle der Injektion wurde ein Teil dieser Mischung wiederum in eine 2 ml oder 5 ml Spritze abgezogen.

Einfluss auf die Anreicherung und Persistenz im Herzmuskelgewebe haben vor allem Molekülgröße und -form, die die Auswaschzeit und das Verteilungsvolumen bestimmen.

## 3.2. Methodik

### 3.2.1. Interventionen im Katheterlabor

Sämtliche Eingriffe wurden im Katheterlabor der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen an einem Standard Kathetertisch mit zwei C-Bogen-Röntgengeräten (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 3.3.).



Abbildung 3.3.: Katheterlabor der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Nach der Narkoseeinleitung wurde das jeweilige Versuchstier auf dem Lagerungstisch in Rückenlage positioniert und fixiert. Die Femoralarterie wurde unter Sonografiekontrolle punktiert, die Punktionsstelle anschließend dilatiert und eine 11 F-Schleuse (Terumo, Tokio, Japan) eingeführt. Über einen Führungsdraht wurde der Katheter durch die Aorta um den Aortenbogen in den linken Ventrikel geführt (Seldinger-Technik). Der Führungsdraht wurde anschließend entfernt und der Injektor durch den Arbeitskanal des Katheters ebenfalls bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Nun wurde das vorbereitete KM-Farbstoff-Gemisch in möglichst viele verschiedene Areale des linksventrikulären Myokards injiziert. Die gesamte Intervention wurde in koronarer und sagittaler Ebene navigiert. Herzfrequenz und -rhythmus wurden auf einem EKG-Monitor überwacht.

### 3.2.2. MR-Untersuchungen

#### 3.2.2.1. MRT-Gerät

Bei den Versuchstieren 1 und 3 bis 6 wurden im Anschluss an die Eingriffe im Katheterlabor Untersuchungen am MRT-Gerät der veterinärmedizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Zur Verfügung stand ein 1 Tesla MRT (*Intera*, Philips, Best, Niederlande). Als Empfängerspule zur Detektion des MR-Signals wurde eine Oberflächenkörperspule (*SENSE Body*, Philips, Best, Niederlande) verwendet.

#### 3.2.2.2. Vorbereitung der Versuchstiere

Die Schweine wurden vom Katheterlabor auf einer Trage in den MR-Untersuchungsraum verbracht und dort erneut in Rückenlage auf dem Patiententisch gelagert. Zur EKG-Synchronisation wurden MR-taugliche Elektroden verwendet. Die Vitalparameter wurden weiterhin kontrolliert. Aufgrund abweichender Schwerpunkte in den einzelnen Versuchen wurde die Kathetersichtbarkeit nicht bei jedem Versuch erneut dargestellt (Tabelle 3.1.).

Versuch	Eingebrachte Instrumente
1	Katheter und Injektor
3	Katheter mit und ohne Injektor
4	Nur Katheter
5	Nur Katheter
6	Ohne Instrumente

Tabelle 3.1.: Eingebrachte Instrumente während der MRT-Untersuchung

#### 3.2.2.3. Verwendete Sequenzen

Für die MR-Bildgebung wurden hauptsächlich T1-gewichtete Turbo-Spin-Echo (T1w TSE) oder echoplanare Spin-Echo (T1w SEEPI clear) Sequenzen und T2-gewichtete TSE Sequenzen in Schwarzbluttechnik (T2w BB) verwendet. Eine Übersicht über die Messprotokolle zeigt Tabelle 3.2.

	Localizer	T1 TSE	T1 SEEPI clear	T2 BB	TFE BH	TFE BH Shim
TR (ms)	6	426–909	600–1000	1100–2000	7–8	8
TE (ms)	2	11	25	100	4	4
Flip Winkel	20°	90°	90°	90°	15°	40°
Field of view (mm)	450	350	350	350	350	370
Matrix	128 x 256	201 x 256	203 x 256	188 x 256	154 x 192	198x208
Schichtdicke (mm)	10	8–10	8	8	8	8
Schichtabstand (mm)	-	0,8–1	0,8	2	1,8	0,3

Tabelle 3.2.: Messprotokolle mit einzelnen Parametern für die verwendeten Sequenzen. TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

Vor allem die SEEPI-clear-Sequenz erlaubt eine schnelle Akquisitionszeit und ist wenig sensitiv für Bewegungsartefakte. In dieser Sequenz ließ sich die Verteilung des injizierten Kontrastmittels am besten beurteilen. Die Bilder wurden EKG-getriggert in der Enddiastole generiert. Aus einer initialen orientierenden Aufnahme (engl. *Localizer*) wurde die Schichtführung für die Kurzachsenschnitte festgelegt. Sagittale und koronare Schnittebenen wurden zusätzlich bei Versuch 6 erstellt.

Außerdem wurden schnelle Gradientenechosequenzen in Atemanhalte-technik (TFE-BH) verwendet. Hierzu wurde die Beatmung maximal 20 Sekunden ausgesetzt. In dieser überwiegend T1-gewichteten Sequenz stellt sich das Blut weiß dar, was eine Abgrenzung und Identifizierung des intraventrikulär eingebrachten Kathetersystems erlaubte. Die MR-Bilder dieser Sequenz wurden EKG-getriggert in Cine-Technik aufgenommen. So entstand für jede Schnittebene ein kinematografischer Ablauf eines kompletten Herzzyklus von der Diastole bis zum erneuten Einsetzen der Füllungsphase. Zusätzlich zu den Kurzachsenschnitten wurden sagittale und in Versuch 4 auch koronare Schnittebenen erstellt.

#### **3.2.2.4.     Schwerpunkte und Auswertungsschema**

Die Interpretation und Auswertung der Bilder erfolgte mit dem Philips DICOM Viewer (Version 2.5.1.1) an einer HP Workstation xw4100 (Hewlett-Packard Development Company, L.P., Palo Alto, USA). Ziel der Messreihen im MRT war zum einen die KM-Verteilung als Zeichen einer erfolgreichen Injektion nachzuweisen und gegebenenfalls aufgetretene Hämatoeme zu identifizieren. Zum anderen sollte die MR-Sichtbarkeit von Katheter und Injektor evaluiert und die Größe der durch sie entstandenen Artefakte gemessen werden.

### 3.2.3. Ex vivo Untersuchungen

Mit Hilfe eines Rippenspreizers wurde der Thorax eröffnet und das Herz zunächst in situ begutachtet. Nach Abtrennen der großen zu- und abführenden Gefäße wurde das Herz samt Herzbeutel entnommen. Nach erneuter Inspektion wurde das Perikard entfernt und der nun freiliegende Herzmuskel äußerlich untersucht. Anschließend wurde der linke Ventrikel freipräpariert, separiert und eröffnet.

Ziel war die Untersuchung der Herzen auf mögliche Perforationen, intramurale Einblutungen (z.B. als Ursache einer Perikardtamponade) und Farbstoffanreicherungen. Die Injektionsstellen im Innenrelief des linksventrikulären Myokards sollten identifiziert und auf Hämatome oder Perforationen kontrolliert werden. Die Eindringtiefe und Verteilung des Farbstoffes wurde visuell bewertet.

### 3.2.4. Phantommessungen

Zur Darstellung und Untersuchung der Sichtbarkeit des Katheters in der Echtzeit-MRT wurden Untersuchungen im Wasserphantom durchgeführt. Die Phantommessungen wurden an einem 1,5 T MRT-Gerät (*Magnetom Avanto*, Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Klinik für Interventionelle und Diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Gießen durchgeführt. Als Sequenz wurde eine True FISP 2D real time (TR 80 ms; TE 1 ms; Flip Winkel 80°; Field of View 178x380 mm; Matrix 128x66; Schichtdicke 10 mm) verwendet und als Empfängerspule diente eine Körperwickelspule (*Body Matrix*, Siemens, Erlangen, Deutschland).

In einer Plexiglaswanne wurde ein Gummischlauch mit einem Innendurchmesser von ca. 4 mm zunächst longitudinal fixiert und anschließend wurde die Wanne mit Wasser gefüllt. Der Schlauch sollte dem Katheter als Führungsstruktur dienen und ein Gefäß simulieren. Der Messaufbau ist in Abbildung 3.4. schematisch dargestellt.

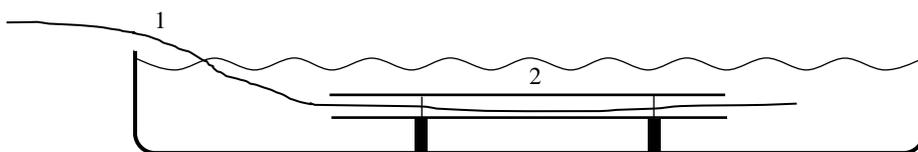


Abbildung 3.4.: Schematischer Messaufbau der Phantommessung. Der Katheter (1) befindet sich im Lumen des Schlauches (2) und liegt mit dem distalen Ende frei im Wasserbad.

Der Katheter wurde durch das Lumen des Schlauches geführt, bis er ca. 9 cm über das Ende des Schlauches herausragte. Anschließend wurde die Messung gestartet. Nacheinander wurden nun verschiedene Bewegungsabläufe in koronarer Schnittebene simuliert (Tabelle 3.3.), wobei der Anwender im Untersuchungsraum verblieb und die Instrumente steuerte. Bei der dritten Messung wurde der Katheter ca. 6 cm zurückgezogen. Für die Messungen 4 und 5 wurde der Schlauch bogenförmig im Wasserbecken fixiert, um der Lage im Aortenbogen nahe zu kommen. Hier wurde der Katheter zunächst durch das Lumen bis ca. 8 cm über das Schlauchende vorgeschoben und erneut entsprechende Bewegungsabläufe in Echtzeit dargestellt.

Messung	Bewegungsablauf
1 <sup>L</sup>	Injektor-Vorschub im Katheter
2 <sup>L</sup>	Abwinklung Katheter +/- 90°
3 <sup>L</sup>	Abwinklung Katheter mit eingebrachtem Injektor
4 <sup>B</sup>	Abwinklung Katheter
5 <sup>B</sup>	Abwinklung Katheter mit eingebrachtem Injektor

Tabelle 3.3.: Simulierte Bewegungsabläufe. <sup>L</sup> = Schlauch longitudinal, <sup>B</sup> = Schlauch in Bogenform

Die Bilder wurden an einer HP Workstation xw4100 mit der Software Infinitt G3 PACS (Version IEU 3.0.11.3) ausgewertet. Die Ausprägung der Suszeptibilitätsartefakte des Markerringes und des Außen- und Injektionskatheters wurden gemessen. Ziel dieser Phantommessungen war es, Sichtbarkeit und Verfolgbarkeit sowohl des Katheters, als auch des Injektors unter Echtzeitbildgebung zu demonstrieren und zu evaluieren (räumliche Auflösung, zeitliche Auflösung, Kontrast).

## 4. Ergebnisse

In Folgenden sollen analog zum methodischen Vorgehen die Ergebnisse dieser Studie beschrieben werden. Zunächst wird auf die Eingriffe im Katheterlabor eingegangen, wobei in Unterkapiteln die Eigenschaften des Katheters, die intramyokardialen Injektionen und die Sicherheit des Eingriffes erörtert werden. In jedem Unterkapitel wird wenn möglich zu Beginn beschrieben, was jedem der sechs Versuche gemein war und anschließend werden die Versuche einzeln erläutert. Ebenso wird im Anschluss mit den MRT-Messungen und den Ex vivo Untersuchungen vorgegangen. Abschließend werden die Ergebnisse der Phantommessungen dargestellt. Eine Übersicht über die Versuchsabläufe mit wichtigen Eckpunkten ist in Tabelle 4.1. dargestellt.

Ver- such / Datum	Gewicht Tier (kg)	Anzahl genutzter Katheter	Genutzte Injektoren	Anzahl Injektio- nen	Dauer der Interven- tion (min)	Wartezeit vor MRT (min)	Dauer im MRT (min)
1 30.03.11	44	2	2 x ITP	2	k.A.	k.A.	120
2 20.10.11	25	4	2 x Medwork <sup>1</sup>	16	k.A.	Entfällt	Entfällt
3 24.01.12	40	3	1 x ITP 1 x Medwork <sup>2</sup>	5	30	k.A.	115
4 23.02.12	30	3	2 x ITP 1 x Medwork <sup>2</sup>	7	40	20	30
5 18.07.12	28	2	3 x ITP	14	50	20	55
6 06.12.12	30	2	3 x ITP	31	100	30	45

Tabelle 4.1.: Übersicht Versuchsablauf und -parameter. <sup>1</sup> = original Medwork Injektionskatheter, <sup>2</sup> = Medwork Katheter mit 4 mm langer MP35-Nadel, k.A. = keine Angabe, ITP = Innovative Tomography Products GmbH. Zeitangabe der Intervention inkl. Punktion der Arterie und Legen der Schleuse.

### 4.1. Interventionen im Katheterlabor

#### 4.1.1. Anwendungsverhalten und -eigenschaften

Jede Katheterausführung konnte problemlos über den Führungsdraht in den linken Ventrikel vorgeschoben werden. Die Abwinklung um mindestens 90° war mit und ohne eingeführtem Injektor möglich.

Im ersten Versuch ließ sich der Injektor nur schwer durch den Arbeitskanal des Katheters schieben. Die Innenfläche war bei diesem Versuch noch nicht beschichtet. Eine Rotation des im linken Ventrikel befindlichen Katheterschlauches konnte nicht durchgeführt werden. Beide in diesem Versuch verwendeten Iterationen waren nicht torsionsstabil.

Beim zweiten Versuch zeigte sich ein leichtgängiger Vorschub des Injektors. Am Drehrad war jedoch ein hoher Kraftaufwand zur Ausführung der Abwinklung nötig. Eine vollständige Katheterrotation im Ventrikel ließ sich auch in diesem Versuch trotz ausgeübter starker Spannung am proximalen Ende nicht realisieren. Somit war eine gezielte Injektion nur bedingt möglich. Innerhalb der Aorta waren die verwendeten Ausführungen torsionsstabil. Die Ergonomie des Handgriffs war in den ersten beiden Versuchen unzureichend, konnte aber funktional optimiert werden. Die verschiedenen Modifikationen in Design und Material, die über den gesamten Studienzeitraum vorgenommen wurden, sind in Tabelle 4.2. stichwortartig zusammengefasst.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Änderung</b>	<b>Grund</b>
Nach Versuch 1	Beschichtung der Innenfläche	Reibungsreduktion, Leichtgängigkeit verbessern
	Spitze abgedichtet	Distales Ende war undicht
	Materialsteifigkeit des Katheterschlauches erhöht	Verbesserung der Torsionsstabilität
Nach Versuch 2	Änderung des Handgriffes (Ergonomie, Hinzufügen einer Rasterung am Drehrad, Vergrößerung des Drehrades)	Ergonomie mangelhaft, Drehrad zu schwergängig und zu klein
Nach Versuch 3	Abdichtung des Handgriffes	Blut im Handgriff
	Hinzufügen einer zweiten, um 180° entgegengesetzten Abwinkelfunktion	Katheter ist trotz großem Kraftaufwand nicht torsionsstabil
Nach Versuch 4	Befestigung des Zugfadens an Welle	Faden aus Verklebung der Welle gelöst
	Verklebung des Katheters am Handgriff	Katheter im Handgriff leicht verdreht
Nach Versuch 5	Verstärkung des distalen Katheterendes und stabilere Befestigung der Zugfäden	Zugfaden hat sich in mehreren Versuchen (2, 3, 5) distal gelöst
Nach Versuch 6	Markerring soll endgültig eingebracht werden	Während Versuchsreihe nur in Versuch 2 und 3 integriert

Tabelle 4.2.: Modifikationen am Außenkatheter über den Studienzeitraum.

Zu Beginn der Versuchsreihe war der Materialverschleiß bei den Kathetern relativ hoch. Bei den Versuchen 2 bis 5 war die Abwinkelfunktion nach mehreren durchgeführten Abwinklungen (bis zu 20) nicht mehr gegeben. In der anschließenden laboratorischen Begutachtung zeigte sich, dass entweder ein Zugfaden gerissen war (bei den Versuchen 2 bis 4) oder sich der Zugfaden aus der Verklebung gelöst und teils Stücke der Umman- telung herausgerissen hat (bei den Versuchen 4 und 5).

Beim vierten Versuch wurde zunächst die bidirektionale Abwinkelfunktion ex situ demonstriert (Abbildung 4.1.). Auch mit Lage im linken Ventrikel konnte der Katheter in einer Ebene über  $\pm 90^\circ$  abgelenkt werden. Jedoch war festzustellen, dass sich der Katheter bei Betätigung des Drehrades aufgrund der vorgegebenen Lage im Aorten- bogen in Biegungsrichtung orientiert. Wenn also die linke Seitenwand mit Hilfe der Abwinklung anvisiert wurde, drehte sich der Katheter leicht in Richtung Hinterwand. Um die lateralen Segmente des Herzmuskels zu erreichen, musste der Katheter mit tor- diert werden, was auch bei diesem Versuch nicht optimal durchführbar war.



Abbildung 4.1.: Distales abgewinkeltes Katheterende in  $\pm 90^\circ$  Position.

Auch beim folgenden Versuch (Versuch 5) war eine vollständige Drehbarkeit innerhalb des Ventrikels weiterhin nicht gegeben, wurde aber durch die bidirektionale Abwink- lung ausgeglichen.

Im Vergleich zu den Vorversuchen war die Rotationsfähigkeit der Katheterversionen bei Versuch 6 besser. Apexnah konnte in einem Radius von  $360^\circ$  erfolgreich injiziert werden (Abbildung 4.2). Die Steuerbarkeit wurde als sehr gut empfunden. Durch Vor- und Zurückziehen in Kombination mit der doppelten Abwinklung konnte nahezu jedes Areal erreicht werden. Bei diesem Versuch gab es keine Ermüdungserscheinungen des Materials.

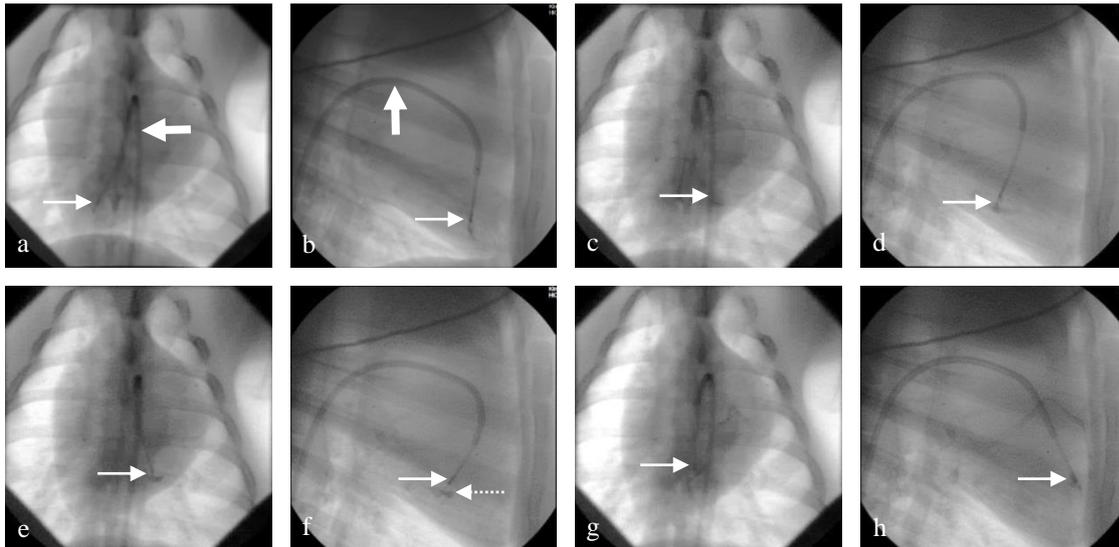


Abbildung 4.2.: Vollständige Rotation des Katheters. Koronare und sagittale Ansicht. Apexnah wurde in einem 360° Radius in Septum (a, b), Hinterwand (c, d), laterale Herzwand (e, f) und Vorderwand (g, h) injiziert. Dicker Pfeil = Katheter, dünner Pfeil = Spitze des Injektors, gepunkteter Pfeil = injiziertes Kontrastmittel.

#### 4.1.2. Intramyokardiale Injektionen

Mit jeder Katheteriteration und jedem Injektor konnte die intramyokardiale Injektion erfolgreich durchgeführt werden. Die Sichtbarkeit des Katheters unter konventioneller Röntgen-Bildgebung war zufriedenstellend.

Im ersten Versuch war es nötig, mit Hilfe des Katheters zusätzliche Kraft auf den Injektor auszuüben, damit die Nadel während der Injektion im Myokard verblieb. Die Applikation durch das Injektorlumen war schwergängig und nur mit viel Druck möglich. Zudem ließ sich die Nadel des Injektors nicht reproduzierbar ein- und ausfahren. Es wurden bei diesem Versuch zwei Injektionen im Herzmuskel platziert.

Beim Folgeversuch (Versuch 2) wurde mit dem Medwork Injektionskatheter das KM-Farbstoff-Gemisch an 16 verschiedene Stellen injiziert. In der Durchleuchtung war eindeutig zu erkennen, dass das Gemisch auch nach der Injektion im Myokard verbleibt (Abbildung 4.3.d). Jedoch wurde hier bei 12 der 16 durchgeführten Injektionen eine relativ große Menge des Agens unmittelbar während der Injektion venös abtransportiert und es verblieb wenig im Myokard (Abbildung 4.4.). Es konnte vorwiegend die Hinterwand erreicht werden (n = 7). Auch waren Injektionen sowohl in Vorderwand (n = 5) und Apex cordis (n = 3), als auch in das Septum interventriculare (n = 1) möglich. Eindeutig ist auch der in das distale Katheterende eingebrachte Markerring zu erkennen (Abbildung 4.3.b).

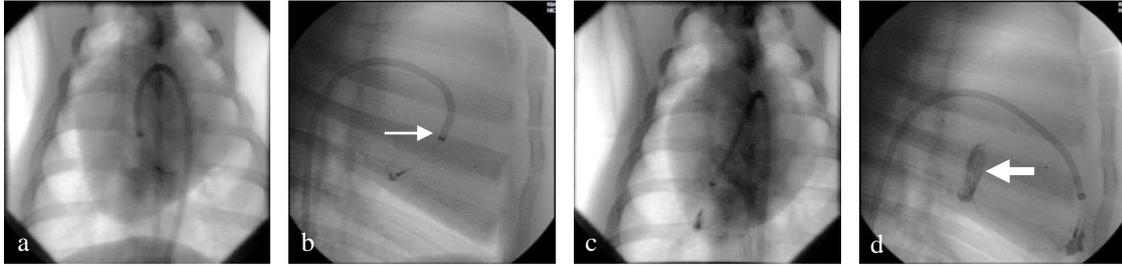


Abbildung 4.3.: Injektionen Versuch 2. Koronare und sagittale Ansicht. Intramyokardiale Injektionen in Hinterwand (a, b) und Herzspitze (c, d). Der Markerring an der Katheterspitze (dünner Pfeil) und die KM-Anreicherung einer vorherigen Injektion (dicker Pfeil) sind deutlich zu erkennen.

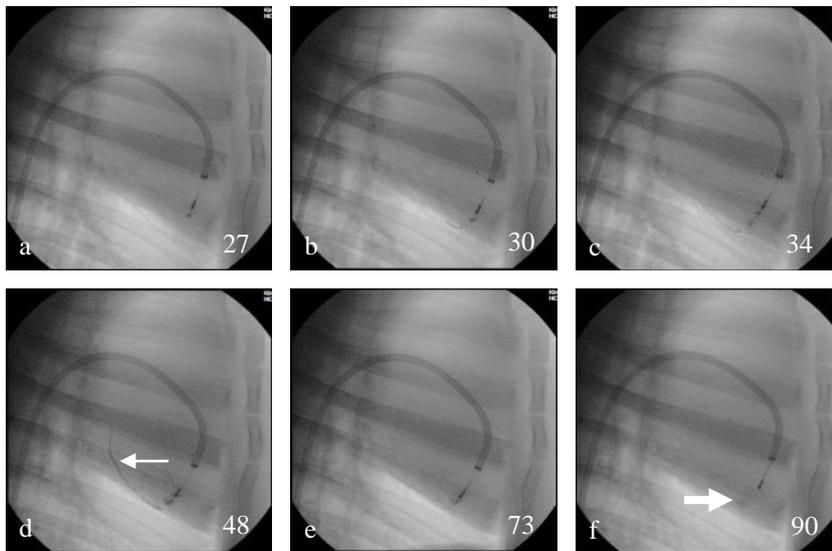


Abbildung 4.4.: a-f Zeitliche Abfolge einer Injektion in sagittaler Ansicht. Die Zahlen geben die Bildpositionen innerhalb der Serie an. Das Gemisch wird während der Injektion sofort venös abtransportiert (dünner Pfeil) und es verbleibt wenig im Gewebe (dicker Pfeil).

Mit einer kürzeren (4 mm) und atraumatischer geschliffenen Nadel am Injektionskatheter wurden in Versuch 3 fünf Injektionen durchgeführt (3 x Hinterwand, 1 x Septum, 1 x Apex), wobei lediglich bei einer Injektion eine unerhebliche Menge des injizierten Gemisches über eine Vene abgeführt wurde. Die Injektionen waren leichtgängig und problemlos.

In Versuch 4 wurden trotz geringer Anzahl an Injektionen ( $n = 7$ ) mehr Areale erreicht als im zweiten Versuch. Mit der doppelten Abwinklung konnte nun auch die laterale Seitenwand des linken Ventrikels erreicht werden. Dies gestaltete sich jedoch nach wie vor schwierig, da eine vollständige Rotationsstabilität weiterhin nicht gegeben war.

Abbildung 4.5. zeigt zwei koronare Aufnahmen mit abgewinkeltem Katheterende, welches einmal in Richtung des Septums (4.5.a), einmal in Richtung der links-lateralen Herzwand (4.5.b) zeigt. Ein Injektor war nach längerer statischer Lage im vaskulären System verstopft. Bei einem weiteren Injektor löste sich die Nadel und gelangte in das Herz-Kreislauf-System des Versuchstieres.

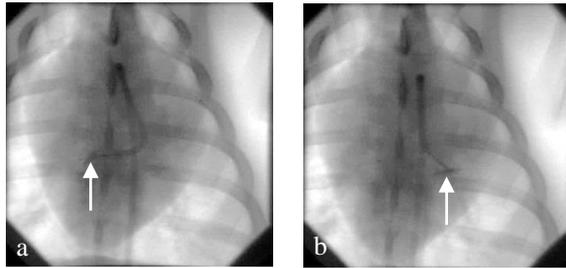


Abbildung 4.5.: Demonstration der Abwinkel-funktion in vivo. Sagittale Ansicht. **a** Injektion in Septum (Pfeil). **b** Injektion in laterale Herzwand (Pfeil).

Im darauf folgenden Versuch (Versuch 5) konnte erneut in verschiedene Bereiche injiziert werden (3 x Vorderwand, 4 x Hinterwand, 2 x Apex, 3 x Seitenwand, 2 x Septum) und das KM vorheriger Injektionen verblieb auch danach noch im Herzmuskel (Abbildung 4.6.). Kappe und Nadel des Injektionskatheters wurden modifiziert, so dass ab diesem Versuch eine Nadel verwendet wurde, die auch bei Lockerung nicht in das Gefäßsystem gelangen kann. Bei den 14 durchgeführten Injektionen gab es keine Zwischenfälle.

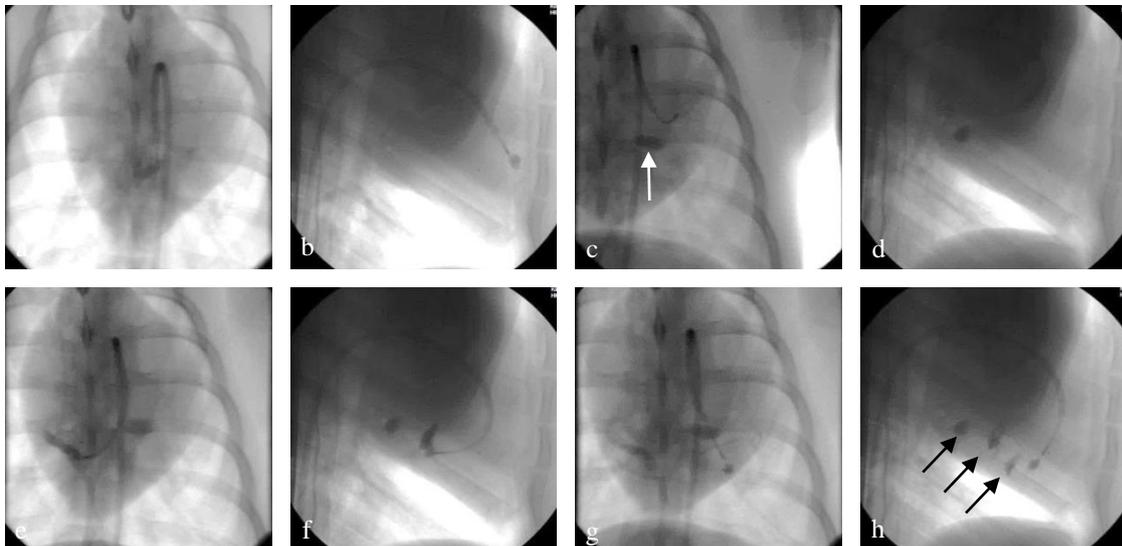


Abbildung 4.6.: Injektionen Versuch 5. Injektionen in Vorderwand (**a, b**), den basisnahen Anteil der Hinterwand (**c, d**), Septum (**e, f**) und linkslaterale Herzwand (**g, h**) in koronarer und sagittaler Ansicht. Die KM-Aufnahme vorheriger Injektionen ist erneut gut zu erkennen (z.B. Pfeile in c und h).

Das Injektionsverhalten im sechsten Versuch war sehr gut. Das Gewebe nahm das KM-Farbstoff-Gemisch gut auf. Bei diesem Versuch wurden 31 Injektionen platziert (7 x Vorderwand, 6 x Hinterwand, 1 x Apex, 9 x Seitenwand, 8 x Septum). Bei den

ersten sechs Injektionen wurden je ca. 2 ml des Gemisches injiziert, sodass auch hier ein venöser Abtransport erfolgte (z.B. vgl. Abbildung 4.2.h). Dies lässt vermuten, dass ein Teil des KMs bei einer größeren Injektionsmenge weiterhin unmittelbar in das Gefäßbett strömt. Ab der siebenten Injektion wurden je ca. 0,5 ml injiziert und die Injektion gestoppt, sobald etwas KM über eine Vene abgeführt wurde.

In den letzten 3 Versuchen konnte sowohl in das Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis paraconalis (Pendant zum Ramus interventricularis anterior des Menschen, im Folgenden zur besseren Vergleichbarkeit daher mit RIVA abgekürzt) und des Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie, als auch in das Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie (RCA) injiziert werden.

#### **4.1.3. Vitalparameter und Sicherheit des Eingriffes**

Bei allen Versuchen gab es zu keinem Zeitpunkt eine relevante Eskalation der erfassten Vitalparameter. Während der Eingriffe stellte sich eine leichte Tachykardie ein (Herzfrequenz 100–120 Schläge/min). Kein Versuchstier starb bei der Intervention. Die verwendeten interventionellen Geräte führten zu keiner objektivierbaren vaskulären Perforation.

Bei Versuchstier 2 zeigten sich bei extremer Abwinklung der Katheterspitze ( $>> 90^\circ$ ) leichte Arrhythmien in Form vereinzelter ventrikulärer Extrasystolen. Ebenfalls im zweiten Versuch reagierte das Versuchstier nach drei Injektionen mit einer Erhöhung der Herzfrequenz, die sich nach kurzer Wartezeit normalisierte.

Auch bei den Folgeversuchen zeigten sich Steigerungen der Herzfrequenz oder ventrikuläre Extrasystolen als Folge schnell aufeinanderfolgender Injektionen (z.B. 3 Injektionen in 5 min im dritten Versuch oder 4 Injektionen binnen 6 min im fünften Versuch). Diese Kreislaufveränderungen waren selbstlimitierend. Während sich die Nadel im Myokard befand, traten vereinzelte Extrasystolen auf (max. 5 in Folge), jedoch limitiert auf die Dauer der Injektion.

## 4.2. MR-Untersuchungen

### 4.2.1. Kontrastmittelanreicherung

Bei Versuchstier 1 waren die KM-Anreicherungen der Injektionen flau abgrenzbar. Die Lokalisation einer inhomogenen Hyperintensität im Myokard entsprach der Stelle der zweiten Injektion (Abbildung 4.7.). Die Bilder waren mit einem hohen Rauschen belastet.

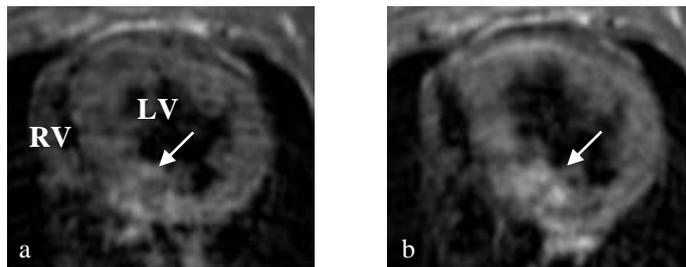


Abbildung 4.7.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 1. Transversalschnitte mit unterschiedlicher Repetitionszeit (a: TR = 426 ms, b: TR = 909 ms). KM-Aufnahme (Pfeile). RV = Rechter Ventrikel, LV = Linker Ventrikel.

Die Bilder in Versuch 3 waren qualitativ besser als die der vorangegangenen Messung aus Versuch 1. In der TFE-Sequenz zeigte sich eine intensive Signalverstärkung in der dorsalen linksventrikulären Herzwand (Abb. 4.8.b).

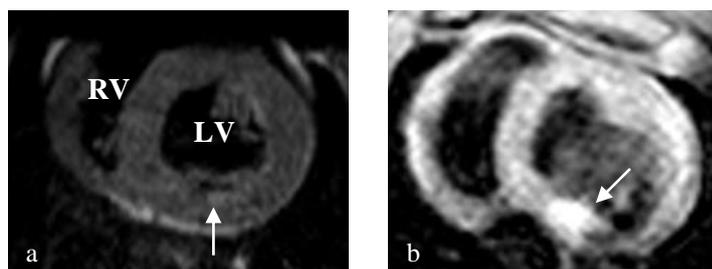


Abbildung 4.8.: MR-Schnittbilder Versuch 3. Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt. a T1-TSE-Sequenz. In der Hinterwand lässt sich ein flauer Signalanstieg vermuten (Pfeil). b TFE-Shim-Sequenz. Hyperintense Struktur im Myokard (Pfeil). RV = Rechter Ventrikel, LV = Linker Ventrikel.

Auch im vierten Versuch zeigten sich KM-Anreicherungen im Bereich der Hinterwand (Abbildung 4.9.).

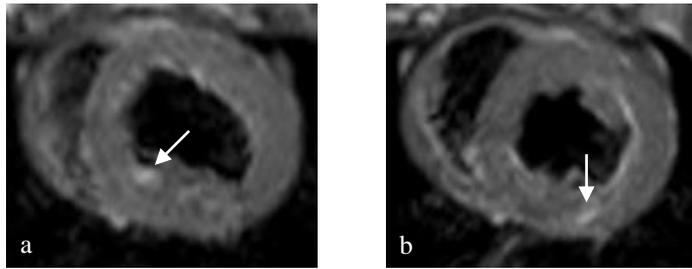


Abbildung 4.9.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 4. **a, b** Mittventrikuläre Kurzschnittbilder. Hyperintense Regionen im Myokard (Pfeile) als Zeichen der KM-Anreicherungen.

Zur besseren kernspintomografischen Verifikation der Injektionsstellen wurde im fünften und sechsten Versuch eine größere Menge an MR-KM beigemischt und appliziert. KM-Anreicherungen waren nun deutlicher sichtbar (Abbildung 4.10. und 4.11.).

Abbildung 4.10. zeigt zwei Kurzschnittbilder aus Versuch 5 auf verschiedenen Höhen. Die hyperintense Region im ventralen Myokardbereich entspricht in erster Linie der in Abbildung 4.6.a und b gezeigten Injektion. Die intensive Signalanreicherung, die sich bis in den rechten Ventrikel erstreckt, könnte die KM-Verteilung der in Abbildung 4.6.e und f dargestellten Injektion in den dorsalen Septumanteil sein.

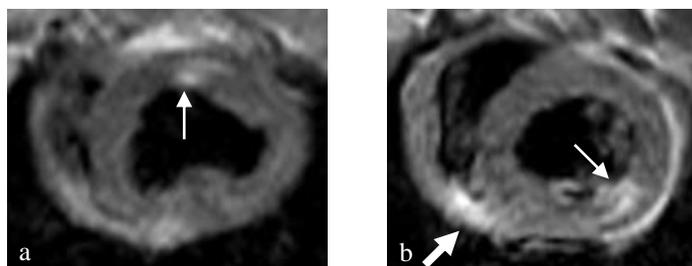


Abbildung 4.10.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 5. Kurzschnittbilder. Hyperintense KM-Anreicherungen in ventraler (**a**) und dorsolateraler (**b**) Herzwand (dünne Pfeile). Auch im dorsalen Anteil des rechten Ventrikels ist in Septumnähe eine signalreiche Region abzugrenzen (dicker Pfeil).

Bei Versuchstier 6 war ebenfalls eine sichere intramyokardiale KM-Aufnahme zu erkennen. Bei den bisherigen Versuchen wurden ausschließlich axiale T1-Sequenzen durchgeführt. Hier wurden nun auch sagittale und koronare Schnittebenen erstellt, so dass sich entsprechende KM-Verteilungen in zwei Ebenen darstellen ließen (Abbildung 4.11.).

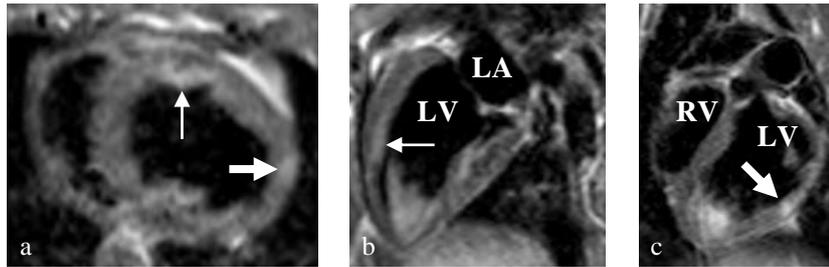


Abbildung 4.11.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 6. **a** Kurzachsenschnitt. **b** Sagittalschnitt. **c** Koronare Ebene. Umschriebene korrespondierende hyperintense KM-Anreicherungen in ventraler (dünne Pfeile) und linkslateraler (dicke Pfeile) Herzwand. LV = Linker Ventrikel, LA = Linker Vorhof, RV = Rechter Ventrikel.

#### 4.2.2. Sichtbarkeit von Katheter und Injektor

Bei den MRT-Messungen im ersten Versuch ließ sich in den sagittalen TFE-Bildern in Atemanhaltetechnik (TFE-BH) das Artefakt des Katheters vermuten, konnte jedoch nicht über benachbarte Schichten verfolgt werden (Abbildung 4.12.). In der axialen Schichtführung war über alle Schichten ein punktförmiges Artefakt in der Aorta zu erkennen (Abbildung 4.12.c). Hierbei handelt es sich um den Schaft des Katheters.

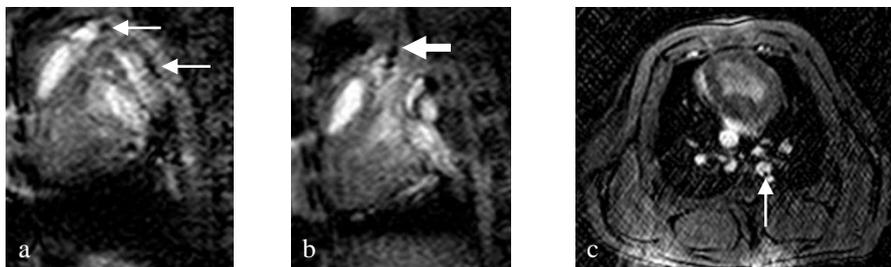


Abbildung 4.12.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 1. **a, b** Benachbarte sagittale Schichten von medial nach lateral. Katheterartefakt kann vermutet werden (dünne Pfeile). Jedoch sind in der benachbarten Schicht mehrere unklare rundliche aneinandergereihte Artefakte zu erkennen (dicker Pfeil). **c** Punktförmiges Artefakt in der Aorta (Pfeil) in transversaler Ebene.

Bei dem zweiten Versuch mit MR-Messung (Versuch 3) ließen sich Katheter- und Injektorartefakt eindeutig identifizieren. Der in das distale Katheterende eingebrachte Markerring hinterließ im Kurzachsenschnitt ein kreisförmiges Artefakt mit einem Durchmesser von ca. 15 mm (Abbildung 4.13.a). In einer parasagittalen Schnittebene, die sich an drei gewählten Fixpunkten orientiert, ließ sich der Katheter im Verlauf darstellen. Die Abbildungen 4.13.b und c zeigen den direkten Vergleich des Artefakts mit und ohne einen im Außenkatheter befindlichen Injektor. Mit liegendem Injektor war

das Artefakt im Bereich des Aortenbogens ca. 7 mm breit. Ohne Injektor betrug die Breite ca. 3 mm. Die Größe des Markerring-Artefaktes blieb unverändert.

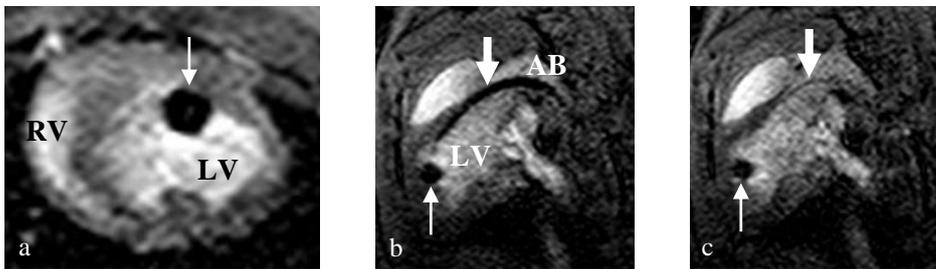


Abbildung 4.13.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 3. **a** Mittventrikulärer Kurzachsenschnitt mit Markerring-Artefakt (Pfeil) **b, c** Parasagittale Schnittebene im Verlauf der Aorta. Markerring-Artefakt (dünne Pfeile) und Artefakt des Katheters (dicke Pfeile) im Längsverlauf mit (b) und ohne (c) Injektor. RV = Rechter Ventrikel, LV = Linker Ventrikel, AB = Aortenbogen.

Die Katheterausführungen im vierten Versuch hatten keinen Markerring am distalen Ende. In den koronaren Schnitten war das kreisförmige Artefakt des Katheters im Aortenbogen über mehrere Schichten verfolgbar (Abbildung 4.14.a, b). In der Sagittalebene wurde die Aorta durch ein relativ großes Suszeptibilitätsartefakt überlagert, vermutlich bedingt durch ein verschlucktes Metallteil bei der Futteraufnahme, die mit dem Versuch nicht in Verbindung stand. Daher war die Sichtbarkeit der Instrumente in diesem Bereich nicht zu beurteilen. Ein strichförmiger Signalverlust war jedoch sichtbar und könnte durch den Katheter entstanden sein (Abbildung 4.14.c).

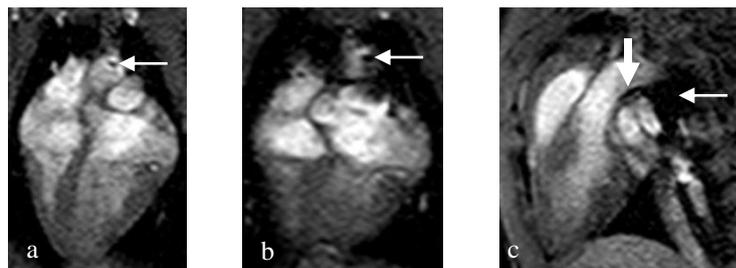


Abbildung 4.14.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 4. **a, b** punktförmiges Artefakt im Aortenbogen (Pfeile) über benachbarte Schichten. **c** Aorta durch Artefakt überlagert (dünner Pfeil). Angrenzende Signalauslöschung (dicker Pfeil).

Im Folgeversuch (Versuch 5) wurde die gute Sichtbarkeit bestätigt. In sagittaler Schichtführung ließ sich der Katheter über benachbarte Schichten in derselben Kontraktionsphase verfolgen (Abbildung 4.15.), ebenso wie in der Ansicht, die den linksventrikulären Ausflusstrakt abbildet (Abbildung 4.16.). In dieser Abbildung bemisst sich das

Artefakt an seinem breitesten Punkt auf ca. 3 mm. In der Transversalebene war der im linken Ventrikel liegende Katheter mit einer Breite von 3 mm zu erkennen.

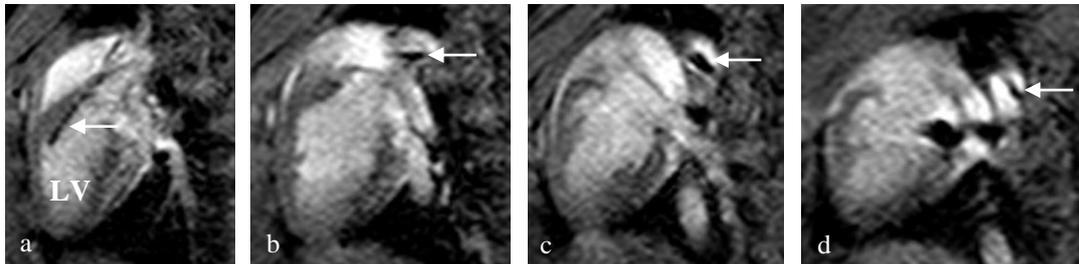


Abbildung 4.15.: Sagittale MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 5. **a-d** Vier benachbarte Schichten von medial nach lateral. Das Artefakt des Katheters lässt sich über alle Schichten vom linken Ventrikel (LV) bis in die Aorta verfolgen (Pfeile).

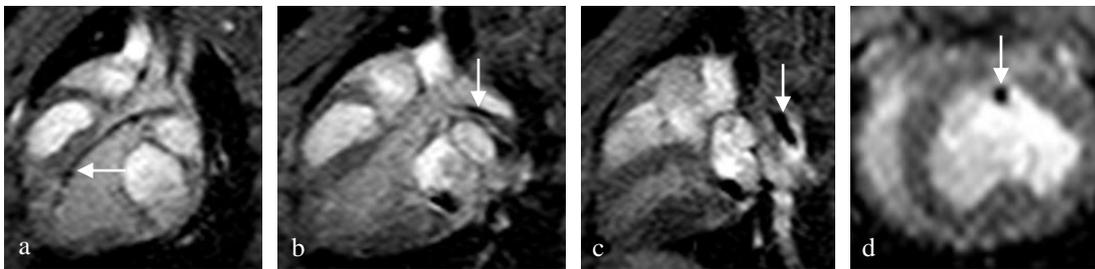


Abbildung 4.16.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 5. **a-c** Schichtführung zur Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes von medial nach lateral. Verfolgbares Artefakt des liegenden Katheters (Pfeile). **d** Transversalschnitt mit punktförmigem Katheterartefakt (Pfeil).

#### 4.2.3. Kreislaufparameter

Auch während der MRT-Untersuchungen waren die Schweine bei allen Versuchen kreislaufstabil mit einer Herzfrequenz von 80–100 Schläge/min. Das EKG zeigte keine pathologischen Auffälligkeiten. Auch in Versuch 6 (Herzfrequenz hier durchschnittlich 100 Schläge/min), dem Versuch mit der höchsten Anzahl an intramyokardialen Injektionen (n = 31), war das Versuchstier postinterventionell komplett unauffällig.

#### 4.2.4. Komplikationen

In keiner der MRT-Untersuchungen waren Hämatome oder Perforationen im Herzmuskel zu erkennen. Ein frisches Hämatom hätte sich sowohl in den T1-, als auch in den T2-gewichteten Sequenzen hypointens zum umliegenden Gewebe dargestellt, da der Anstieg der Desoxyhämoglobinkonzentration zu einer Signalminderung führt.

### 4.3. Ex vivo Untersuchungen

Bei der in situ Inspektion im ersten Versuch war keine Perikardtamponade zu erkennen. Nach Entfernung des Herzens und Trennung vom Herzbeutel war von außen bereits ein kleines Hämatom auf dem Gewebe zu erkennen (Abbildung 4.17.a). Im Innenrelief des eröffneten Ventrikels ließ sich die entsprechende Einstichstelle anhand des kleinen Hämatoms auffinden (Abbildung 4.17.b). Diese Lokalisation entspricht der KM-Anreicherung in den MRT-Bildern desselben Versuchs (vgl. Abbildung 4.7.). Eine Anreicherung des Methylen-Blau-Farbstoffes oder die Stelle der ersten Injektion konnten weder von außen, noch im Innenrelief identifiziert werden.

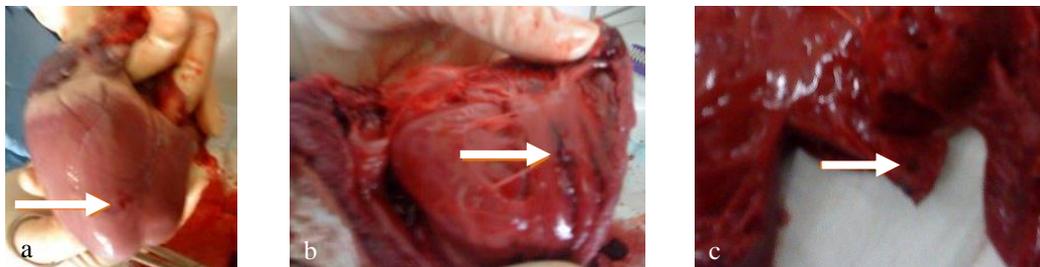


Abbildung 4.17.: Präpariertes Herz von Versuchstier 1. Hämatom auf Außenfläche (Pfeil in a) mit endomyokardialem Korrelat (Pfeile in b und c).

Bei der äußeren Inspektion des zweiten Herzens war eine diskrete Blutansammlung im Perikard zu erkennen (Abbildung 4.18.a). Nach dessen Entfernung waren schon von außen mindestens zwei relativ große Hämatome abgrenzbar (Abbildung 4.18. b). Dies bestätigte sich auch nach Präparation und Eröffnung des linken Ventrikels (Abbildung 4.18. c, d). In Vorhofnähe waren die Hämatome besonders stark ausgeprägt. Endokardial fanden sich mindesten vier große Hämatome, die sich bis ins Myokard erstreckten.

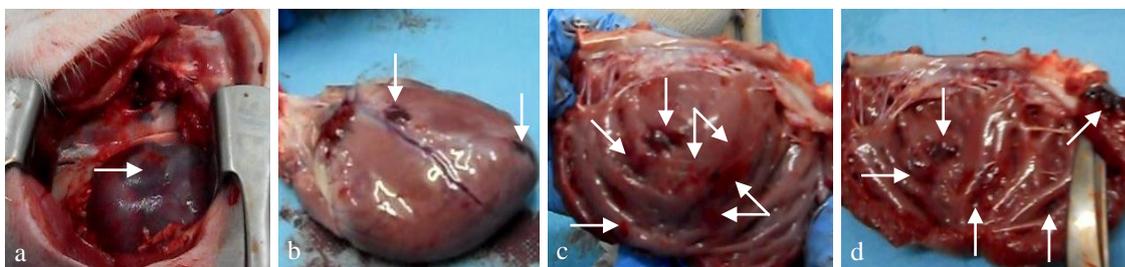


Abbildung 4.18.: Präpariertes Herz von Versuchstier 2. **a** Herz in situ mit Blutansammlung im Herzbeutel (Pfeil). **b** Herz ex situ ohne Perikard mit erkennbaren Hämatomen (Pfeile). **c, d** Eröffneter linker Ventrikel mit mehreren Hämatomen (Pfeile).

Bei den Folgeversuchen zeigte sich die Traumatisierung minimal bis gar nicht. Bei äußerer Inspektion des dritten Herzens war bereits stellenweise eine schwache Färbung des Herzens erkennbar (Abbildung 4.19.a, b). An der Innenseite des Ventrikels waren die Injektionsstellen wegen der Anreicherung des Evans-Blau-Farbstoffes ebenfalls gut zu identifizieren (Abbildung 4.19.c, d). Unter den fünf Einstichstellen hatte sich lediglich bei einer ein endokardiales Hämatom gebildet, das äußerlich nicht sichtbar war (Abbildung 4.19.c).

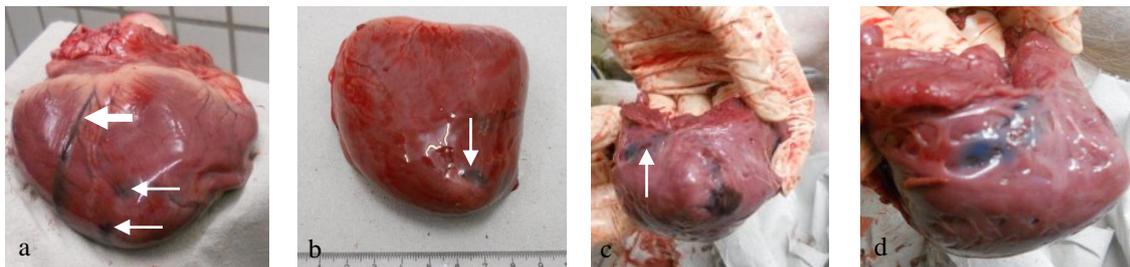


Abbildung 4.19.: Präpariertes Herz von Versuchstier 3. **a** Ventrale Ansicht mit vereinzelt Farbstoffanreicherungen (dünne Pfeile). Auch das abführende Gefäß im Sulcus interventricularis ist blau gefärbt (dicker Pfeil). **b** Dorsale Ansicht mit Farbstoffanreicherung (Pfeil). **c, d** Endokardiale Ansicht des Ventrikels mit Farbanreicherung an Injektionsstellen (blau) und kleinem Hämatom (Pfeil).

Bei dem seziierten Herz von Versuchstier 4 war eine großflächige Verteilung und gute Eindringtiefe des Farbstoffes auf der Außenfläche und im Myokard abzugrenzen (Abbildung 4.20.). Intramurale oder endokardiale Hämatome ließen sich nicht finden.

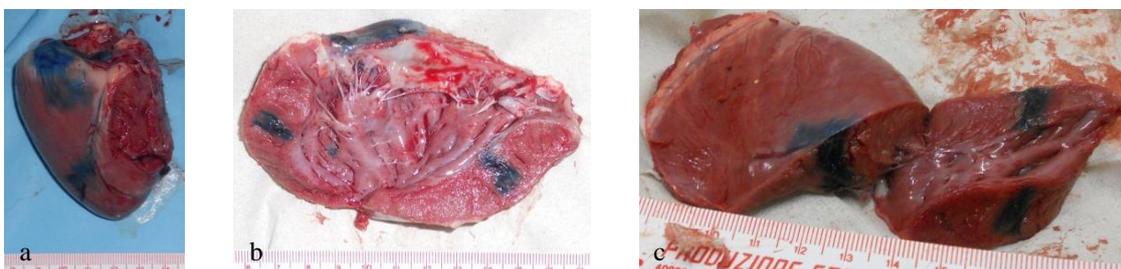


Abbildung 4.20.: Präpariertes Herz von Versuchstier 4. **a** Dorsale Ansicht des Herzens mit entferntem rechtem Ventrikel. **b, c** Eröffneter und präparierter linker Ventrikel. Großflächige Verteilung und gute Eindringtiefe des Farbstoffes (blau).

Wie beim vorherigen Versuch zeigte sich schon auf der Außenfläche des fünften Herzens eine intensive Aufnahme des Farbstoffes in verschiedenen Arealen (Abbildung 4.21.a).

Auch hier durchdrang der Farbstoff mehrere Gewebsschichten. Auf der Innenfläche sind an vereinzelt Einstichstellen kleine endokardiale Hämatome zu erkennen (Abbildung 4.21.b).

Beim sechsten Herzen fanden sich nach 31 durchgeführten Injektionen keine Anzeichen auf myokardial aufgetretene Hämatome. Hier war keine Färbung des Ventrikels durch das injizierte Metylen-Blau zu erkennen (Abbildung 4.22.).

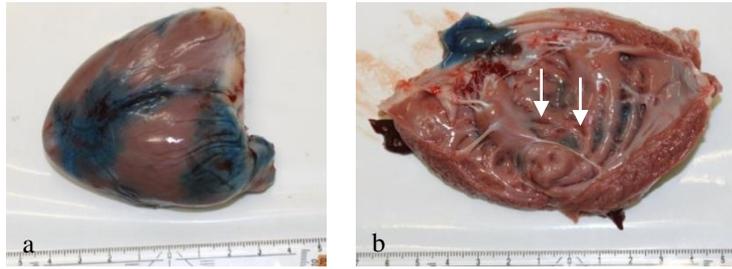


Abbildung 4.21.: Präpariertes Herz von Versuchstier 5. **a** Außenfläche mit multifokaler Farbstoffverteilung (blau). **b** Endokardiale Ansicht mit Farbstoffverteilung (blau) und kleinen Hämatomen (Pfeile)

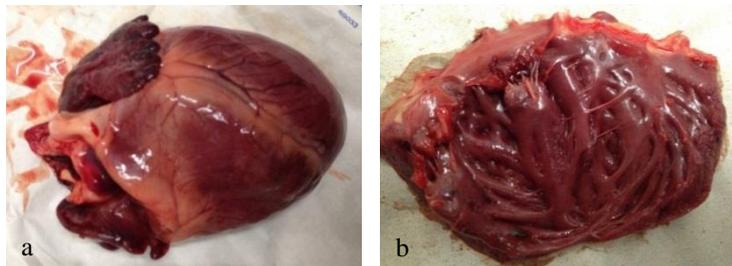


Abbildung 4.22.: Präpariertes Herz von Versuchstier 6. **a** Außenfläche ohne erkennbare Farbstoffverteilung. **b** Innenrelief des linken Ventrikels.

#### 4.4. Phantommessungen

Der Katheter ließ sich mit der gewählten Sequenz im Wasserphantom eindeutig darstellen und verfolgen. Die zeitliche Auflösung betrug 12,5 Bilder pro Sekunde, sodass eine Echtzeitbildgebung gewährleistet war. Das Artefakt des eingebrachten paramagnetischen Markerrings am distalen Katheterende war als schwarzer Punkt mit einem Durchmesser von max. 9 mm deutlich erkennbar. Der Katheterschlauch selbst zeigte im Verlauf mit einer Breite von max. 6 mm einen weniger starken Signalverlust und stellte sich kontrastärmer als der Markerring dar. Die Nadel hinterließ ein Suszeptibilitätsartefakt mit einer Breite von max. 5 mm und war im Vergleich zum Katheter etwas kontraststärker. Der Katheter war deutlicher zu erkennen, solange sich der Injektor im Lumen befand, da der Injektionskatheter im Verlauf mit Eisenoxid dotiert ist. An der Breite des abgebildeten Katheters (6 mm) änderte sich dadurch jedoch nichts.

Abbildung 4.23. zeigt Ausschnitte aus der Bildserie des Injektorvorschubes durch das Lumen des Außenkatheters.

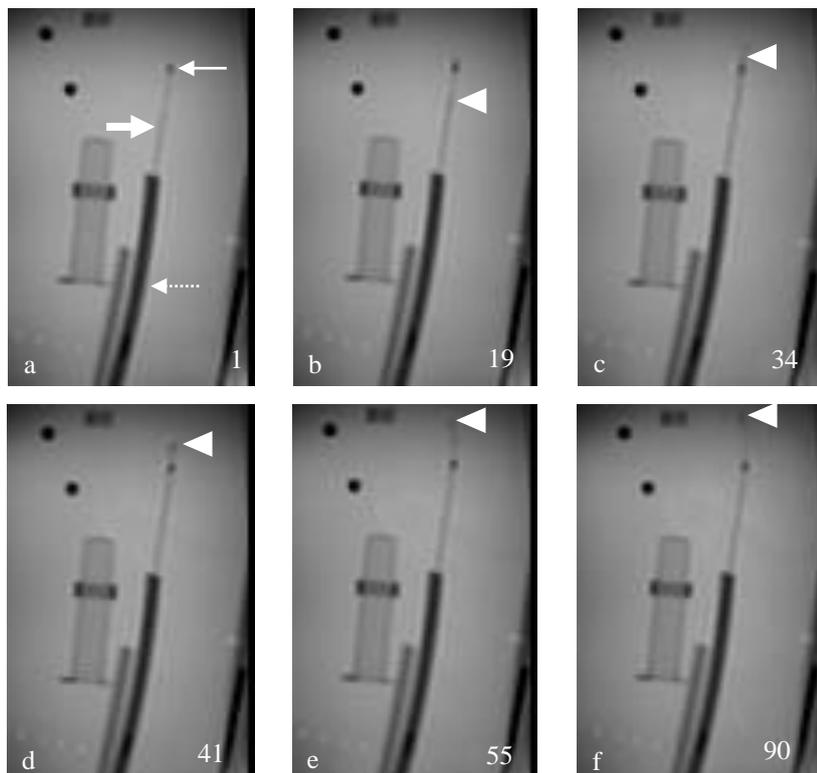


Abbildung 4.23.: Phantommessung 1: Vorschub des Injektors. Die Zahlenangabe bezieht sich auf die Position innerhalb der Bildserie. Dünner Pfeil = Markerring, dicker Pfeil = Katheter, gepunkteter Pfeil = Gummischlauch. Katheter und Injektor lassen sich voneinander abgrenzen und das Artefakt der Injektionsnadel ist erkennbar (Pfeilspitze).

Es war deutlich nachzuvollziehen, wann der Injektor den Katheter verlässt (Abbildung 4.23.c). Das Ausfahren der Nadel war während der Messung nicht zu erkennen. Dies war jedoch eindeutig am Griff des Injektors zu beurteilen und daher auch nicht zwangsläufig erforderlich.

Nun wurde die Abwinkelfunktion des Katheters demonstriert (Abbildung 4.24.). Auch in der Phantommessung war eine Ablenkung um  $90^\circ$  in beide Richtungen möglich. Durch schnelle Bewegung des Katheters entstanden Verwirbelungen im Wasser und es befanden sich Moleküle aus einer nicht angeregten Schicht in der Spur des Katheters, was die scheinbare Verzerrung (Abbildung 4.24.a) oder Verschiebung (Abbildung 4.24.e) des Artefaktes erklärt. Nach kurzer Wartezeit (ca. 1 Sekunde) verblieb das Markerringartefakt an exakt einer Position (Abbildung 4.24. c und d).

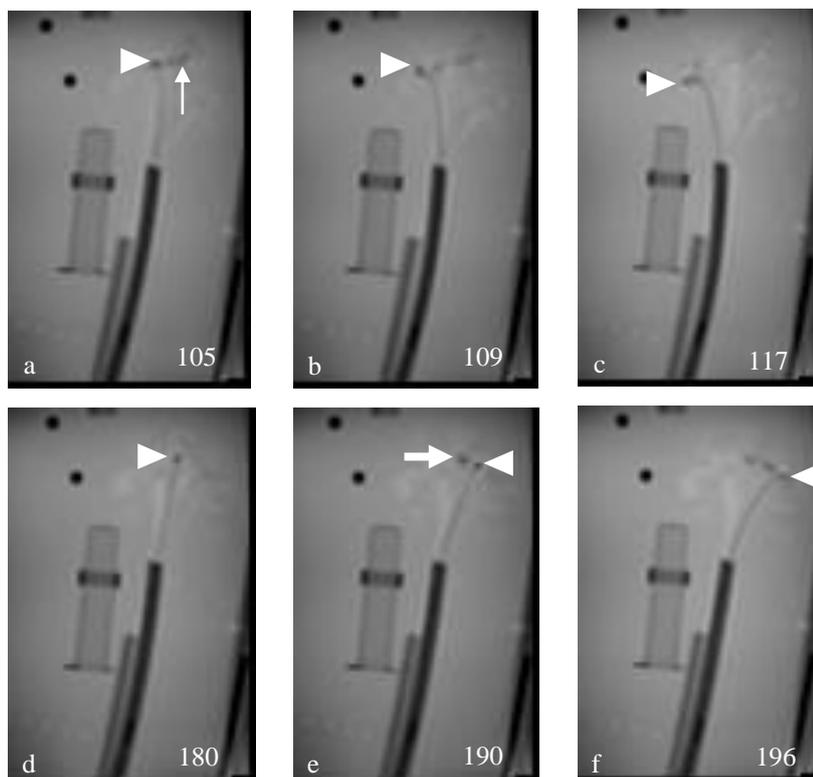


Abbildung 4.24.: Phantommessung 2: Betätigung der Ablenkfunktion des Außenkatheters. Die Zahlenangabe bezieht sich auf die Position innerhalb der Bildserie. **a - c** Ablenkung um  $90^\circ$ , **d - f** entgegengesetzte Abwinklung. Pfeilspitze = Markerring, dünner Pfeil = Verzerrung, dicker Pfeil = vermeintliche Verschiebung des Artefaktes.

In der dritten Messung wurde die Abwinklung mit vorgeschobenem Injektor im Katheterlumen durchgeführt. Das distale Ende ließ sich problemlos ablenken und der Injektionskatheter ließ sich in der abgewinkelten Position weiterhin vorschieben (Abbildung 4.25.b und c).

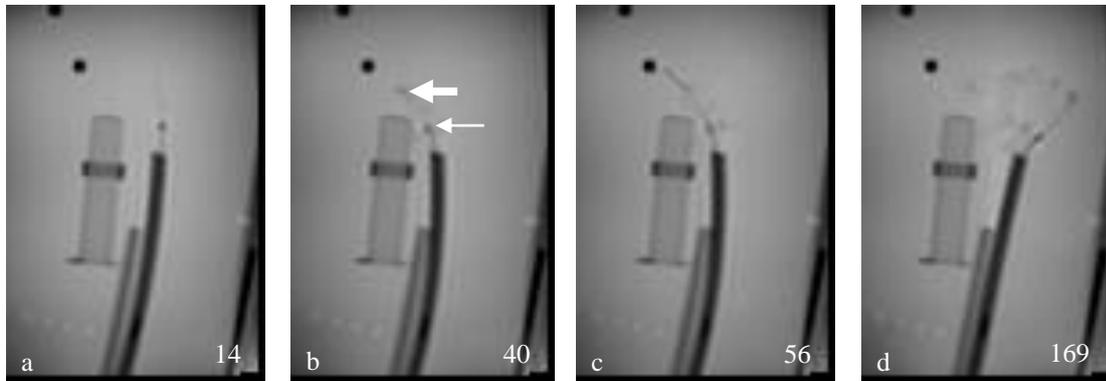


Abbildung 4.25.: Phantommessung 3: Betätigung der Abwinklung mit Injektor. Die Zahlenangabe bezieht sich auf die Position innerhalb der Bildserie. Der schwarze Punkt zeigt die Markierung am Katheterende (dünner Pfeil). Das Artefakt des Injektors ist davon abzugrenzen (dicker Pfeil).

Zur Simulation des Verhaltens im Aortenbogen wurde für die weiteren beiden Messungen der Schlauch in Form eines Bogens fixiert. Zunächst wurde nur der Außerkatheter durch das Lumen des Gummischlauches geführt und die Abwinkelfunktion betätigt (Abbildung 4.26.). Erneut war eine Ablenkung um 90° gegeben. Während der Messung wurde die Katheterspitze auch in die entgegengesetzte Richtung abgelenkt. Jedoch verschwand diese hierbei aus der Bildebene.

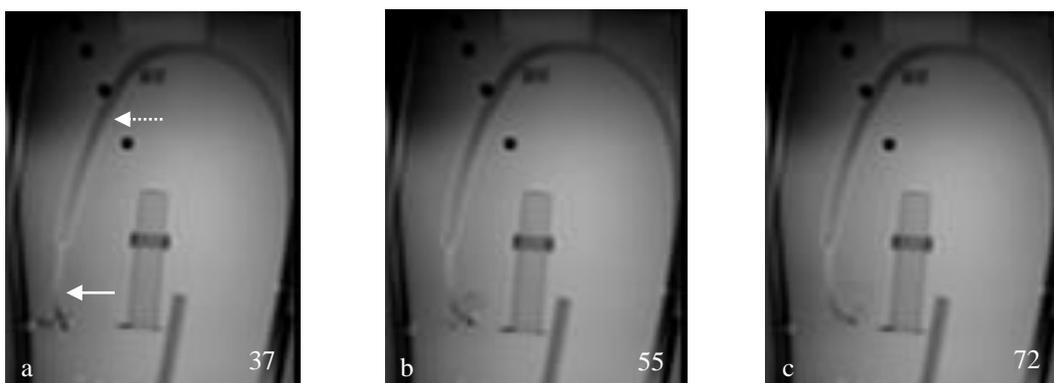


Abbildung 4.26.: Phantommessung 4: Simulation des Verhaltens im Aortenbogen. Die Zahlenangabe bezieht sich auf die Position innerhalb der Bildserie. Bogenförmige Fixierung des Schlauches (gepunkteter Pfeil) im Wasserbecken und Ablenkung des Katheters (dünner Pfeil).

Für die letzte Messung wurde der Injektionskatheter durch den Außenkatheter geführt (Abbildung 4.27.). Der Vorschub des Injektors durch das abgewinkelte Katheterende war auch mit der vorgegebenen Biegung problemlos möglich. Es war nachvollziehbar, wann der Injektor den Katheter verlässt (Abbildung 4.27.c). Vor- und Zurückschieben des Injektors und die Abwinklung des Außenkatheters ließen sich beliebig kombinieren.

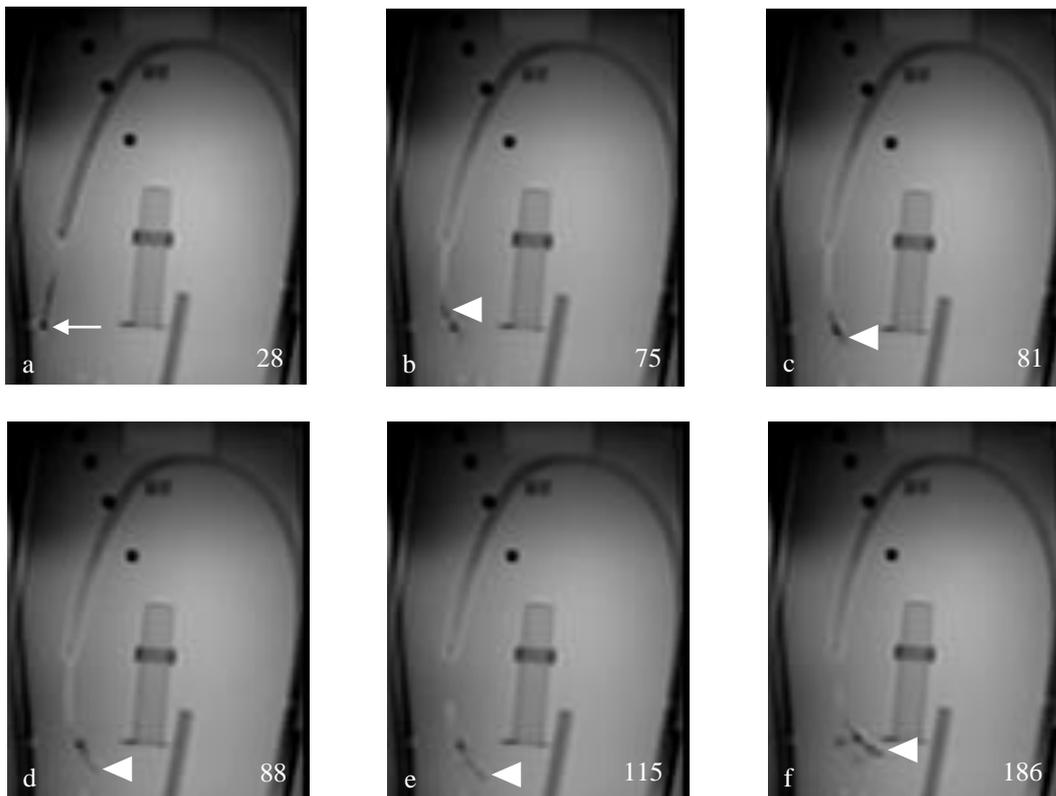


Abbildung 4.27.: Phantommessung 5: Vorschubs des Injektors und Abwinklung des Außenkatheters. Die Zahlenangabe bezieht sich auf die Position innerhalb der Bildserie. Beide Instrumente sind durch den Markerring (dünner Pfeil) voneinander abzugrenzen. Pfeilspitze = distales Ende des Injektionskatheters.

## **5. Diskussion**

Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Überprüfung von Sicherheit und Machbarkeit minimalinvasiver intramyokardialer Injektionen mit Hilfe eines iterativ entwickelten Kunststoff-Katheters mit zugehörigem Injektionskatheter und dessen Optimierung. Grundlage hierzu waren tierexperimentelle Versuche an sechs Schweinen, bei denen zunächst angiografisch ein Kontrastmittel-Farbstoff-Gemisch in den linksventrikulären Herzmuskel appliziert wurde und dieser postinterventionell kernspintomografisch und ex vivo untersucht wurde. Des Weiteren wurden Phantommessungen mit dem Kathetersystem im MRT durchgeführt.

Mit jeder Katheteriteration konnte das KM-Farbstoff-Gemisch erfolgreich und sicher in den Herzmuskel injiziert werden. In der MR-Bildgebung konnte der Katheter eindeutig und reproduzierbar von umliegenden Strukturen abgegrenzt werden und im Wasserphantom bei Bewegung in Echtzeit verfolgt werden. Die KM-Verteilung konnte visuell beurteilt werden. Kein Versuchstier starb während der Eingriffe. Bei der Sektion der Herzen zeigten sich vereinzelt Hämatome im Bereich einiger Injektionsstellen, sodass das Design der Nadel und die Festigkeit des Schaftes modifiziert worden sind.

Im Folgenden sollen nun Methodik und Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Fragestellung diskutiert und bewertet werden. Anschließend sollen Aussagekraft und Relevanz betrachtet und Perspektiven für zukünftige Studien dargelegt werden.

### **5.1. Interventionen im Katheterlabor**

#### **Waren die Injektionen anwenderfreundlich und erfolgreich durchführbar?**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, muss ein MR-kompatibler Katheter die gleiche Handhabbarkeit, Torsionssteifigkeit, Flexibilität und Bruchsicherheit eines konventionellen Katheters aufweisen. Handhabbarkeit und Steuerbarkeit konnten im Laufe der Versuchsreihe optimiert werden und zeigten sich laut Anwendern (Frau Prof. Dr. G. A. Krombach, Herr Prof. Dr. M. Schneider) zufriedenstellend, intuitiv und vergleichbar mit konventionell verfügbaren Kathetersystemen für angiografische Untersuchungen.

Eine Navigation durch das vaskuläre System über den Aortenbogen bis in den linken Ventrikel des Herzens war problemlos möglich.

Hervorzuheben ist, dass aufgrund der anatomisch vorgegebenen Lage durch den Aortenbogen und der begrenzten Steifigkeit des Kathetermaterials die dorsokaudalen und ventralen Anteile des linken Ventrikels am einfachsten zu erreichen waren. Bei den 6 Versuchen wurden insgesamt 75 Injektionen erfolgreich platziert, davon 25 in die Hinterwand des linken Ventrikels, 15 in die Vorderwand, 14 in das interventrikuläre Septum, 13 in die linkslateralen Anteile und 8 in die unmittelbare Nähe der Herzspitze.

Ca. 75 % aller Myokardinfarkte sind anteroseptal (Vorderwandinfarkt) oder postero-septal (Hinterwandinfarkt) lokalisiert, da der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie und die rechte Koronararterie am häufigsten von einer thrombo-embolischen Okklusion betroffen sind (Bültmann BD et al.; 2004, S. 467f.). Die laterale Herzwand (mit 10 %), die meist durch den Ramus circumflexus versorgt wird, und das Kammerseptum (mit 1 %) sind verhältnismäßig selten von einem koronararteriellen Gefäßverschluss betroffen. Mittels des Katheters wurde durch Vor- und Zurückziehen in Kombination mit der bidirektionalen Abwinkelfunktion erfolgreich in die Versorgungsgebiete der statistisch am häufigsten durch Stenosen und -verschlüsse betroffenen Gefäße injiziert.

An der zunehmenden Anzahl von Injektionen je Versuch und der sich verkürzenden Aufenthaltszeit im Katheterlabor (vgl. Tabelle 4.1.) wird deutlich, dass die schrittweisen Modifikationen zu einer deutlich besseren Handhabbarkeit des Katheters mit verbesserter Steuerungsfähigkeit geführt haben.

Anfängliche Einschränkungen, wie z.B. der vermehrte Kraftaufwand bei der Injektion und die nicht reproduzierbar ausfahrbare Nadel, waren dem Material geschuldet und konnten im Laufe der Versuchsreihe durch technische Modifikation erfolgreich beseitigt werden. Jedoch sollte der Endanwender spezielle Bedienungsanweisungen beachten, wie z.B. die Vermeidung extremer Abwinklungen ( $\gg 90^\circ$ ).

### **Waren die Injektionen sicher hinsichtlich einer bleibenden Schädigung?**

Zur vereinfachten Beantwortung dieser Fragestellung werden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse aus den Injektionen im Katheterlabor, den MR-Messungen und der Post mortem Analyse gemeinsam berücksichtigt.

Alle Versuchstiere waren während und nach den Prozeduren bis hin zum Exitus kreislaufstabil. Kein Versuchstier verstarb oder zeigte eine persistierende Arrhythmie (z.B. Kammerflimmern, AV-Block) oder eine relevante Eskalation der erfassten Vitalparameter. Die durchschnittliche Herzfrequenz (100/min) ist vergleichbar mit der in anderen Studien zur intramyokardialen Injektion (Krombach GA et al.; 2005) und ist durch die Anästhesie bedingt. Während sich die Nadel im Myokard befand, hat sich eine temporäre Rhythmusstörung in Form vereinzelter oder konsekutiver ventrikulärer Extrasystolen (max. 5 in Folge) eingestellt. Ein prognostisch gutes Zeichen, welches für eine benigne Rhythmusstörung spricht, ist hierbei der selbstlimitierende Charakter der Extrasystolen. Dieses Phänomen wurde bereits beobachtet. Gwon et al. beschrieben in einer Machbarkeitsstudie zur intramyokardialen Injektion das Auftreten von Extrasystolen sowohl durch die Manipulation einer Katheterspitze am Endokard, als auch während der Injektionen (Gwon H et al.; 2001). Weiterhin sind derartige Extrasystolen auch aus einfachen Katheteruntersuchungen von Patienten bekannt, wenn der rechte oder linke Ventrikel mittels eines Katheters passiert wird. Die in den Versuchen aufgetretenen Extrasystolen werden daher als physiologische Reaktion auf die Irritation am reizleitenden Gewebe gedeutet.

Intramyokardial entstandene Hämatome können eine Ursache persistierender ventrikulärer Arrhythmien sein (Vargas-Barrón J et al.; 2013). Auch kann ein solches Hämatom, wie es vereinzelt auch nach einem akuten Myokardinfarkt auftritt, in seltenen Fällen die Herzwand rupturieren und so lebensbedrohliche Folgen haben (Vargas-Barrón J et al.; 2009). Diese Komplikation ist daher unbedingt zu vermeiden.

Das Ausmaß der Hämatome in den Versuchen 1 und 2 und eine Studie von Saeed et al., in der eines von sechs Versuchstieren während der Intervention zur intramyokardialen Injektion an Kammerflimmern verstarb (Saeed M et al.; 2006), zeigen jedoch, dass dieser Eingriff keineswegs trivial ist. Im zweiten Versuch war bei der Sektion außerdem eine diskrete Menge an Blut im Herzbeutel feststellbar. Aufgrund der geringen Menge und der bis zum Zeitpunkt der Euthanasie stabilen Vitalparameter kann jedoch nicht von einer Perikardtamponade gesprochen werden.

Eine Möglichkeit für das Ausmaß der myokardialen Einblutungen in den ersten beiden Versuchen ist, dass die Injektionsnadel zu lang und zu traumatisch war. Die Länge betrug dort noch 5 mm. In vergleichbaren Studien wurde mit einer 4 mm langen Nadel gearbeitet und diese Länge als sicher befunden, um eine traumatische Perforation zu vermeiden (Gwon H et al.; 2001, Saeed M et al.; 2004). Jedoch ist das Myokard bei

Patienten mit chronischer Ischämie vernarbt und ausgedünnt, weshalb empfohlen wird, der Intervention eine morphologische Bildgebung voranzustellen (Gwon H et al.; 2001). Eine initiale MR-Bildgebung ist zum Zweck einer lokalen Applikation angioproliferativer Therapeutika zur Identifikation der Zielregion ohnehin notwendig. Die Nadellänge sollte dann der diastolischen Myokarddicke angepasst werden. Dies könnte mit der Anfertigung unterschiedlicher Kathetertypen erreicht werden.

Nachdem das Design der Injektionsnadel entsprechend angepasst wurde (Verkürzung der Nadel, Änderung des Nadelschliffs), konnte das Auftreten von Hämatomen minimiert werden. Die vereinzelt bei der Präparation gefunden kleinen Hämatome auf der endokardialen Oberfläche in Versuch 3 (n = 1 bei 5 Injektionen) und Versuch 5 (n = 2 bei 14 Injektionen) sind vermutlich auf einen zu flachen Nadelschliff zurückzuführen. Bei einer maschinellen Herstellung und Serienanfertigung mit steilem Schliff ist das Risiko einer ungewollten Verletzung des im Ischämieareal ohnehin vulnerablen Herzgewebes weiter reduziert. Auch die Tatsache, dass in den zugehörigen MR-Messungen keine Hämatome nachgewiesen werden konnten weist darauf hin, dass diese von vernachlässigbarer Größe waren. Rezaee et al. beobachteten ebenfalls vereinzelt lokale Hämatome nach intramyokardialen Injektionen, jedoch waren die Injektionsstellen dreier Tiere, die erst nach einem Beobachtungszeitraum von drei Wochen euthanasiert wurden, nicht mehr vom restlichen Myokard zu unterscheiden (Rezaee M et al.; 2001), was für eine vollständige Resorption der Hämatome ohne Folgeschäden spricht.

Der unmittelbare venöse Abtransport des injizierten KMs (vgl. Kapitel 4.1.2.) beruht entweder auf einer (para-)venösen Injektion oder auf der Injektion einer zu hohen Menge. Dies ist ein vorbeschriebener Effekt, der bei Katheter-gesteuerten intramyokardialen Injektionen auftreten kann (Gwon H et al.; 2001). Zuletzt (Versuch 6) wurden nur 0,5 ml des Gemisches in den Herzmuskel gegeben und die Injektion gestoppt, sobald KM im koronarvenösen System erkennbar war.

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass intramurale Hämatome und assoziierte Arrhythmien die Ausnahme sind und eine minimalinvasive perkutane intramyokardiale Injektion als sicher eingestuft werden kann (Gwon H et al.; 2001, Cheng K et al.; 2013, Mathiasen AB et al.; 2013). Design des Nadelschliffs und Elastizität des Katheterschafts, der während der Herzaktion keinen überhohen Druck auf die Wand ausüben darf, sind die entscheidenden Kriterien zur Vermeidung von Hämatomen.

## 5.2. MR-Untersuchungen

### Welche Rolle spielte die KM-Anreicherung im MRT?

Generell soll die KM-Markierung der Injektionslösung zum einen deren erfolgreiche Applikation zeigen und zum anderen die Verteilung im Gewebe demonstrieren, sodass Mehrfachinjektionen in die gleiche Region mit der Folge einer Überdosierung vermieden werden. In der Zusammenschau aller MR-Bilder der Versuche 1 und 3 bis 6 können die hyperintensiven Bereiche im Myokard aufgrund ähnlichen Signalverhaltens und deren Lokalisation als akkumuliertes Kontrastmittel interpretiert werden.

Die großflächige Verteilung des KMs, die bei entsprechend geringer Konzentration an MR-KM eine exakte regionale Abgrenzung in der MR-Bildgebung der ersten Versuche erschwerte, könnte durch die Wartezeit zwischen den Interventionen im Katheterlabor und den MR-Messungen begünstigt worden sein. In der Versuchsreihe betragen die zeitlichen Abstände zwischen Injektion und MR-Messung zum Teil mehr als 30 Minuten. Gadolinium-haltiges extrazelluläres Kontrastmittel zeigt im Myokard in der Regel ein ähnliches Verteilungsmuster wie der Farbstoff Evans-Blau (Krombach GA et al.; 2004). Evans-Blau hat eine zum MR-Kontrastmittel vergleichbare Molekülgröße und ein vergleichbares Molekulargewicht. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der ex vivo Untersuchungen erkennt man eine großflächige Verteilung des Farbstoffes, was somit Rückschlüsse auf die entsprechende Verteilung des MR-KMs erlaubt und die Vermutung von einer initial zu gering gewählten Konzentration unterstützt.

Spezielle Fragestellungen in Bezug auf exaktes Verteilungsvolumen und Ausbreitung wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Eine sichere intramyokardiale Applikation des KM-Farbstoff-Gemisches konnte bereits unter Röntgendurchleuchtung vorausgesetzt werden. Zumal nach Erhöhung der Konzentration an MR-KM im applizierten Gemisch eine eindeutige Signalverstärkung im Herzmuskel zu erkennen war (Versuche 5 und 6). Auch wurde bereits bestätigt, dass die Retentionsrate nach intramyokardialer Injektionen im Vergleich zu anderen Applikationsmethoden am besten ist, um lokale Therapeutika zu verabreichen (Hou D et al.; 2005, Rezaee M et al.; 2001), und dieser Applikationsweg somit am vielversprechendsten ist.

## **Konnten die interventionellen Instrumente in der MR-Bildgebung präzise dargestellt werden?**

Bezogen auf die MR-Sichtbarkeit durch passives Tracking können folgende Aussagen getroffen werden:

Außen- und Injektionskatheter konnten eindeutig von umliegenden Strukturen abgegrenzt und im Verlauf über benachbarte Schichten verfolgt werden. Das Artefakt des Markerringes, der hier lediglich in den Versuchen 2 und 3 in den Katheter integriert war, war zu groß (15 mm). Wohingegen das Artefakt des Katheters in seiner Breite dem realen Durchmesser (ca. 3 mm) entspricht. Der Injektor stellt sich wegen der Dotierung mit Eisenoxid etwas breiter dar (7 mm). Wichtig ist, Markerring und Injektionskatheter bzw. Injektionsnadel voneinander unterscheiden zu können um sicherzustellen, dass sich die Nadel beim Manövrieren nicht außerhalb des Katheters befindet und so versehentlich ein Gefäß oder den Herzmuskel perforiert. Dies war hier aufgrund der unterschiedlichen räumlichen Auflösung der Artefakte deutlich zu differenzieren.

Der Schlauch des Katheters ist mit Bariumsulfat dotiert. Bariumsulfat ist ein sogenanntes signalfreies MR-Kontrastmittel, welches lediglich durch das Fehlen von  $H^+$ -Ionen einen suszeptibilitätsbedingten negativen Kontrast erzeugt. Bemerkenswert ist, dass sich der Katheter in den MR-Bildern bei einer voreingestellten Schichtdicke von 8 mm noch in seiner eigentlichen Breite (3,3 mm) präsentiert. Eine zusätzliche Überlegung für das Endprodukt wäre, wie schon in ähnlichen Studien zum passiven MR-Tracking (Saeed M et al.; 2004), mehrere Markerringe entlang des Katheters anzubringen, um eine sichere Navigation sowohl vom Leistenzugang bis in die linke Herzkammer, als auch innerhalb des Ventrikels, sicher zu stellen.

Die Ergebnisse der durchgeführten MR-Messungen im Schweinmodell lassen sich jedoch nicht vollständig auf die wirkliche Situation im Menschen übertragen, da an dem MR-Gerät der veterinärmedizinischen Klinik aus technischen Gründen eine TFE-Sequenz verwendet wurde, und nicht, wie bei einem Eingriff am Patienten wünschenswert, eine bSSFP-Sequenz. Unter anderem aus diesem Grund wurden die Phantommessungen durchgeführt (siehe Kapitel 5.4.).

### **5.3. Post mortem Analyse**

Das Auftreten der Hämatome wurde bereits in Kapitel 5.1. berücksichtigt und diskutiert. An dieser Stelle soll nun folgende Fragestellung beantwortet werden:

#### **War eine suffiziente Anreicherung und Verteilung des injizierten Farbstoffes gegeben?**

Bei der ex vivo Inspektion der Herzen zeigte sich eine gute Eindringtiefe und eine homogene großflächige Verteilung des applizierten Farbstoffes. In diesem Zusammenhang war auffällig, dass eine Verfärbung des Herzmuskelgewebes ausschließlich festzustellen war, wenn der Farbstoff Evans-Blau genutzt wurde. Dieses Phänomen hat vermutlich mit den unterschiedlichen chemischen Eigenschaften der beiden Stoffe zu tun. Das Molekulargewicht von Evans-Blau ist mehr als doppelt so hoch wie das des Methylen-Blau-Farbstoffes. Methylen-Blau wird hauptsächlich in der Mikroskopie zur Färbung genutzt oder als medikamentöses Antidot. Wohingegen Evans-Blau experimentell auch in vivo injiziert wird, um Gewebe zu färben (Rezaee M et al.; 2001, Gwon H et al.; 2001, Saeed M et al.; 2004). Durch die langen Zeitspannen zwischen Injektion und Sektion des Versuchstiers könnte Methylen-Blau vergleichsweise schneller in das Kreislaufsystem diffundiert sein. Evans-Blau hingegen hat sich bei allen Versuchen, bei denen es verwendet wurde, für längere Zeit im Gewebe angereichert. Die Färbung des Myokards war schon bei äußerer Inspektion der Herzen gut zu erkennen und zeigte somit das erfolgreiche Erreichen des Myokards durch die Injektion.

### **5.4. Phantommessungen**

#### **War eine Echtzeit-Navigation und -Verfolgung des Kathetersystems möglich?**

Mit der True FISP 2D real time Sequenz wurden in einem Wasserphantom verschiedenen Bewegungsabläufe simuliert. True FISP ist ein Akronym für eine sogenannte bSSFP-Sequenz (engl. *balanced steady state free precession*), die sich durch einen niedrigen Flip-Winkel und eine kurze Repetitionszeit (TR) auszeichnet. Diese spezielle Gradientenechosequenz bietet eine schnelle Akquisitionszeit zum Führen endovas-

kulärer Interventionen und wird aktuell von mehreren Forschungsgruppen zur MR-Echtzeitbildgebung und Darstellung interventioneller Instrumente genutzt (Miquel ME et al.; 2004, Saeed M et al.; 2006, Tzifa A et al.; 2010). Die zeitliche Auflösung variiert mit einer Abtastrate von 10 bis 14 Bildern pro Sekunde (Miquel ME et al.; 2004). In den hier durchgeführten Messungen konnte eine zeitliche Auflösung von 12,5 Bildern pro Sekunde erreicht werden, was suffizient für eine Echtzeitbildgebung ist. Nach gegenwärtigem Forschungsstand wäre dies auch für einen minimalinvasiven Eingriff am Menschen die präferierte Sequenz.

Sowohl Außen-, als auch Injektionskatheter ließen sich in der Phantommessung eindeutig darstellen und verfolgen. In den Messungen verursachte der eingebrachte Markerring am distalen Ende des Katheters einen intensiveren Signalverlust (= stärkerer negativer Kontrast) als der Katheterschlauch und konnte eindeutig von diesem abgegrenzt werden. Der Durchmesser beider Artefakte (Markerring max. 9 mm, Katheter max. 6 mm) sollte ausreichen, um eine sichere Navigation zu gewährleisten. Die Artefakte erlauben eine präzise Positionsbestimmung. Während der Navigation im Herzen ist es essenziell wichtig, nachzuvollziehen, wann der Injektor den Katheter verlässt bzw. Nadel und Markerring voneinander zu differenzieren. Dies ist zum einen aufgrund des unterschiedlichen Kontrastes sicher möglich, zum anderen ist auf dem Schlauch des Injektors in Handgriffnähe eine farbliche Positionsmarkierung, durch die der Anwender erkennt, wann die Spitze des Injektors den Katheter verlässt.

Alle simulierten Abläufe (Abwinklung mit und ohne eingeführten Injektor, Katheter gerade und bogenförmig) waren in der Phantommessung mit dem aktuellsten Entwicklungsstadium des Katheters problemlos durchführbar und die Handhabung war unverändert zu den jüngsten Versuchen.

In den Messungen wurde genau die Schichtebene (Dicke 10 mm) aufgenommen, in der sich der Katheter befand. Bei Phantommessung 4 wird eine Einschränkung des Verfahrens der passiven Instrumentenverfolgung deutlich. Bei Betätigung der Abwinkelfunktion verschwand das distale Ende aus der Ebene. Dieser Effekt zeigt die Notwendigkeit einer aktiven Schichtverschiebung während der Messung. Die Spitze konnte hier aufgrund der starren Fixierung des Katheters im Gummischlauch nicht in die entsprechende Ebene zurückrotiert werden. Der Durchmesser der Aorta ist jedoch mit ca. 3 cm größer als der des Schlauches, sodass im menschlichen Körper eine Torsion möglich wäre. Dass eine Rotation des Katheters im Ventrikel möglich ist, konnte bereits während der Tierversuche gezeigt werden, da alle Wände des linksventrikulären

Myokards erreicht wurden. Die Tatsache, dass bei einer etwaigen Positionsverschiebung des Katheters aus der Bildebene eine manuelle Schichtanpassung erfolgen muss, stellt eine relative Einschränkung der passiven Tracking-Methode dar. Allerdings konnte passive Instrumentenverfolgung durch manuelle Anpassung der Schicht bereits erfolgreich demonstriert werden, meist indem schlicht die Bildebene parallel verschoben wurde (Krombach GA et al.; 2005). Um diesem Problem weiter vorzubeugen, ist es möglich die Schicht ausreichend dick (z.B. 35 mm in MacDonald ME et al.; 2013) zu wählen, so dass der Katheter auch bei Bewegung in der Schnittebene bleibt. Weiterhin gibt es Strategien zur automatischen Schichtanpassung bei passiver Instrumentenverfolgung (Patil S et al.; 2009).

## **5.5. Ausblick und Limitationen**

Diese Studie zeigt anhand erster tierexperimenteller Versuche, dass der entwickelte Katheter zur Durchführung einer minimalinvasiven perkutanen intramyokardialen Injektion geeignet ist. Der Bereich der interventionellen Radiologie entwickelt sich rasant und macht zunehmende Fortschritte hin zu MR-gesteuerten endovaskulären Eingriffen (Saikus CE, Lederman RJ; 2009, Wacker FK, Bock M; 2007). Jedoch wird nach wie vor häufig auf Grund von höherem technischem Aufwand, Kosten und Zeitbedarf bei zugleich fehlendem eindeutigem Vorteil für den Patienten die herkömmliche Durchleuchtung der MR-Führung vorgezogen (Wacker FK, Bock M; 2007). Für die lokale Applikation von Substanzen in den ischämischen Herzmuskel mittels intramyokardialer Injektion wird jedoch ein Vorteil dieser Modalität gegenüber anderen Verfahren und ein möglicher Zugewinn für den Patienten beschrieben (Wacker FK, Bock M; 2007). Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie erlaubt im Vergleich zur Röntgendurchleuchtung, die nicht das Zielgebiet im Myokard darstellt, eine verbesserte Zielauswahl und interaktive Bildverarbeitung. Zudem entsteht bei der Magnetresonanz-Bildgebung keine ionisierende Strahlung. Somit sind MR-geführte Interventionen alleine schon im Sinne des ALARA-Prinzips (engl. *as low as reasonably achievable*) erstrebenswert.

In dieser Arbeit konnte im Wasserphantom bewiesen werden, dass eine Abtastrate von 12,5 Bildern pro Sekunde suffizient ist, um eine passive Katheter-Navigation mit dem hier vorgestellten Kathetersystem zu ermöglichen. Die Artefaktgrößen der Instrumente (Katheter, Injektor) sollten hierbei ausreichen, um auch im menschlichen Kreislauf-

system eine sichere Navigation und Verfolgung zu gewährleisten. Die Verfolgung in sich bewegenden Organen wie dem Herzen ist besonders anspruchsvoll. Es gilt, eine Injektion in ein bestimmtes Zielgebiet sicher zu platzieren, weshalb für die Zukunft Ischämie-Modelle unabdingbar sind, zum einen als Target-Region der Injektionen und zum anderen zur Weiterführung der Suche nach einer geeigneten Zellpopulation oder einem optimalen Proteintyp. Die Versorgungsgebiete beider Koronararterien und deren Hauptäste konnten in der hier durchgeführten Studie erfolgreich erreicht werden. Eine gezielte Injektion beispielsweise auf Segment-Ebene muss dies künftig bestätigen.

Die potentielle Zielgruppe der regenerativen Therapie reicht von Patienten mit akutem Myokardinfarkt bis hin zu solchen mit chronischer Herzinsuffizienz. Vor allem Patienten mit chronischer ischämischer Herzkrankheit könnten von diesem Therapieansatz profitieren (Kandala J et al.; 2013). Die Mechanismen hierbei sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Ein zusätzlicher Vorteil für den Patienten scheint sich nach derzeitigem Stand der Wissenschaft vielmehr in einer Verbesserung der Lebensqualität durch Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke oder Reduktion der NYHA-Klasse zu äußern als in einer Senkung der Mortalitätsrate (Cheng K et al.; 2013). Bezüglich der Retentionsrate im Herzmuskelgewebe, optimaler Injektionsmenge oder Dosierung und dem Verständnis der Mechanismen besteht also weiterhin Optimierungsbedarf. Für weitere Fortschritte auf dem Gebiet der intramyokardialen Zelltherapie ist die Suche nach der optimalen Population ein extrem wichtiger Punkt und sollte daher weiter verfolgt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit ein sicheres MR-kompatibles Kathetersystem vorgestellt wurde. Das Studiendesign war suffizient, um die Fragestellung gezielt zu beantworten und zu schlussfolgern, dass sich mit Hilfe des Außen- und Injektionskatheters ein perkutaner endovaskulärer Eingriff zum Zweck einer intramyokardialen Injektion auch beim Menschen sicher durchführen ließe.

Mit der Etablierung eines Katheters zur intramyokardialen Injektion und wachsendem Erfahrungswert könnten so in Zukunft die verschiedenen offenen Fragestellungen (z.B. MR-gesteuerte Injektion, Zelltyp) weiter verknüpft werden, um Patienten, die unter kardialen Erkrankungen leiden, eine neue Therapieoption zu bieten und die Patientenversorgung so zu verbessern. Die Magnetresonanztomografie erlaubt eine suffiziente Unterscheidung von vitalem und avitalem Herzmuskelgewebe und somit die Identifikation der Zielregion für diese neuartige Therapieoption. Weitere Studien auf dem

Gebiet der MR-gesteuerten Therapie – auch in Bezug auf den hier vorgestellten Katheter – sind unabdingbar, da das Ziel für die Zukunft sein sollte, diese Intervention unter ausschließlicher MR-Steuerung durchzuführen.

## 6. Zusammenfassung

Die lokale Applikation biologischer Substanzen (z.B. mesenchymale Stammzellen) zur kardialen Regeneration ist ein neuer Therapieansatz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz. Die direkte intramyokardiale Injektion scheint für diese Therapieoption die vielversprechendste Verabreichungsform zu sein.

Die interventionelle Magnetresonanztomografie bietet mit ihrer Möglichkeit zur Verfolgung endovaskulärer Instrumente (MR-Tracking) und dem hohen Weichteilkontrast zur Identifikation der Zielregion einen minimalinvasiven Ansatz. Aktuell mangelt es an zertifizierten MR-kompatiblen Kathetern, mit denen eine MR-gesteuerte intramyokardiale Injektion in den ischämischen Herzmuskel möglich wäre.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein sicheres MR-kompatibles Kathetersystem, dessen Visualisierung auf passiven Bildgebungstechniken beruht, zu entwickeln und zu optimieren. Bei sechs gesunden Schweinen wurde mit einem Katheterprototyp ein Gemisch aus Kontrastmittel und Farbstoff unter Röntgendurchleuchtung in das linksventrikuläre Myokard injiziert. Die Herzen wurden postinterventionell kernspintomografisch und ex vivo examiniert. Zur Testung der MR-Sichtbarkeit in Echtzeitsequenzen wurden mit dem Kathetersystem MR-Messungen im Phantom durchgeführt.

Mit jeder Katheterausführung konnte das KM-Farbstoff-Gemisch erfolgreich und sicher in den Herzmuskel injiziert werden. Es wurden die Versorgungsgebiete der drei großen koronararteriellen Äste (RIVA, RCX, RCA) erreicht. In der MR-Bildgebung konnte der Katheter eindeutig abgegrenzt werden und im Phantom erlaubte die Artefaktgröße (6 mm) eine Echtzeitverfolgung (12,5 Bilder pro Sekunde). Kernspintomografisch wurde eine intramyokardiale KM-Aufnahme nachgewiesen. Alle Versuchstiere waren während und nach den durchgeführten Prozeduren kreislaufstabil. Bei der Sektion der Herzen zeigten sich eine großflächige Verteilung und gute Eindringtiefe des Farbstoffes und mit den ersten Katheterausführungen vereinzelte Hämatome im Bereich einiger Injektionsstellen, die nach schrittweiser Modifikation des Katheters nicht mehr auftraten.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein sicheres MR-kompatibles Kathetersystem vorgestellt und weiterentwickelt, mit dessen Hilfe ein perkutaner endovaskulärer Eingriff zur intramyokardialen Injektion auch beim Menschen möglich wäre. Mit der Etablierung eines Katheters im klinischen Alltag könnte KHK-Patienten eine neue Therapieoption geboten und so die Patientenversorgung verbessert werden.

## 7. Summary

Local administration of agents (e.g. mesenchymal stem cells) aiming at cardiac regeneration is a new therapeutic option in patients with coronary heart disease or heart failure. Direct intramyocardial injection seems to be the most promising way of delivering this new strategy.

Interventional Magnetic Resonance Imaging with its capability of MR-device-tracking and its excellent soft-tissue contrast to identify target regions is a minimal invasive approach. Currently, MR-trackable catheter systems to guide intramyocardial injections into the ischemic heart are not commercially available.

The aim of this study was to develop and to improve a passive-trackable MR-safe catheter system. Six domestic pigs underwent intramyocardial injections using a catheter prototype. A mixture of contrast agent and blue dye was injected under fluoroscopic guidance. Post interventional MR-imaging of the hearts was conducted and hearts were examined *ex vivo*. To verify MR-visibility with real time imaging, MR-scans in a phantom were performed with the catheter system.

All catheter executions enabled a successful and safe dye-contrast-agent injection into the myocardium. Supply areas of the three main recipient vessels (RIVA, RCX and RCA) were reached. Devices were depicted precisely in the MR-images and phantom MR-imaging allowed real time navigation (12.5 frames per second) with an artifact size of 6 mm. Enhancement of the contrast agent was verified with MRI. All animals were hemodynamically stable during and after the performed procedures. Post mortem examination showed extensive distribution and good penetration depth of the dye. After modification of the needle and the catheter design the initially occurred hematomas surrounding scattered injection sites were no longer encountered.

In this study a MR-safe catheter system, which allows percutaneous endovascular interventions for intramyocardial injections was introduced and optimized. This device could possibly be introduced in the treatment of humans. By establishing a catheter into the daily clinical practice, patients suffering from cardiac diseases could be provided with a new therapeutic option and thus presenting an improvement of patient care.

## 8. Verzeichnisse

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
2D	2 Dimensional
AB	Aortenbogen
aFGF	Acidic fibroblast growth factor
ALARA	As low as reasonably achievable
AP	Angina Pectoris
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BB	Black Blood
BH	Breath hold
bSSFP	balanced Steady-State Free Precession
ca.	circa
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD34+	Cluster of differentiation
cm	Zentimeter
Da	Dalton
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
FGF	Fibroblast Growth Factor
FISP	Fast Imaging with Steady-state Precession
FLASH	Fast Low-Angle Shot
g	Gramm
h	Stunde
HF	Hochfrequenz
i.m.	intramuskulär

i.v.	intravenös
ICD	International classification of diseases
iMRT	interventionelle Magnetresonanztomografie
ITP	Innovative Tomography Products
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LA	Linkes Atrium (Vorhof)
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
MP35	Mechanical Property
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
o.ä.	oder ähnlichem
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PEEK	Polyetheretherketon-Polymer
R1	T1-Relaxivität
R2	T2-Relaxivität
RCA	Right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RSNA	Radiological Society of North America
RV	Rechter Ventrikel

s	Sekunde
SEEGI	Spin-echo Echo Planar Imaging
SENSE	Sensitivity Encoding
T	Tesla
T1w	T1 Wichtung
T2w	T2 Wichtung
TE	Echozeit
TFE	Turbo fast field echo
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin-echo
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vol	Volumen
z.B.	zum Beispiel

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.: Häufigste Todesursachen des Jahres 2013 .....	2
Abbildung 2.1.: Potentielle Mechanismen zur Verbesserung der myokardialen Perfusion .....	13
Abbildung 2.2.: MR-gesteuerte intramyokardiale Kontrastmittelinjektion.....	17
Abbildung 2.3.: Aktiver Katheter mit Mikro-Hochfrequenz-Spule .....	18
Abbildung 2.4.: XMR-System .....	20
Abbildung 3.1.: Skizze und schematische Darstellung des Außenkatheters .....	24
Abbildung 3.2.: distales Ende des 6 F Injektionskatheters .....	25
Abbildung 3.3.: Katheterlabor der Klinik für Kleintiere .....	27
Abbildung 3.4.: Schematischer Messaufbau der Phantommessung .....	30
Abbildung 4.1.: Distales abgewinkeltes Katheterende in +/- 90° Position .....	34
Abbildung 4.2.: Vollständige Rotation des Katheters .....	35
Abbildung 4.3.: Injektionen Versuch 2 .....	36
Abbildung 4.4.: Zeitliche Abfolge einer Injektion in sagittaler Ansicht .....	36
Abbildung 4.5.: Demonstration der Abwinkelfunktion in vivo .....	37
Abbildung 4.6.: Injektionen Versuch 5 .....	37

Abbildung 4.7.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 1 .....	39
Abbildung 4.8.: MR-Schnittbilder Versuch 3.....	39
Abbildung 4.9.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 4 .....	40
Abbildung 4.10.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 5 .....	40
Abbildung 4.11.: MR-Schnittbilder T1-Wichtung Versuch 6 .....	41
Abbildung 4.12.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 1.....	41
Abbildung 4.13.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 3.....	42
Abbildung 4.14.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 4.....	42
Abbildung 4.15.: Sagittale MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 5 .....	43
Abbildung 4.16.: MR-Schnittbilder TFE-BH Sequenz Versuch 5.....	43
Abbildung 4.17.: Präpariertes Herz von Versuchstier 1 .....	44
Abbildung 4.18.: Präpariertes Herz von Versuchstier 2 .....	44
Abbildung 4.19.: Präpariertes Herz von Versuchstier 3 .....	45
Abbildung 4.20.: Präpariertes Herz von Versuchstier 4 .....	45
Abbildung 4.21.: Präpariertes Herz von Versuchstier 5 .....	46
Abbildung 4.22.: Präpariertes Herz von Versuchstier 6 .....	46
Abbildung 4.23.: Phantommessung 1: Vorschub des Injektors .....	47
Abbildung 4.24.: Phantommessung 2: Betätigung der Ablenkfunktion.....	48
Abbildung 4.25.: Phantommessung 3: Betätigung der Abwinklung mit Injektor.....	49
Abbildung 4.26.: Phantommessung 4: Simulation des Verhaltens im Aortenbogen .....	49
Abbildung 4.27.: Phantommessung 5: Vorschub des Injektors und Abwinklung .....	50

### **8.3. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2.1.: Auswahl randomisierter Studien intramyokardialer Injektionen.....	9
Tabelle 3.1.: eingebrachte Instrumente während der MRT-Untersuchungen.....	28
Tabelle 3.2.: Messprotokolle.....	28
Tabelle 3.3.: Simulierte Bewegungsabläufe .....	31
Tabelle 4.1.: Übersicht Versuchsablauf und -parameter .....	32
Tabelle 4.2.: Modifikationen am Außenkatheter über den Studienzeitraum.....	33

#### 8.4. Literaturverzeichnis

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner K, Kühne T, Lotz J, Maintz D, Marholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG / DGK / DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Fortschr Röntgenstr.* 2012;184(04):345-368.

Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St. John M, Xie JS, Cattaneo S, Durand DJ, Fittton T, Kuang JQ, Stewart G, Lehrke S, Baumgartner WW, Martin BJ, Heldman AW, Hare JM. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *PNAS.* 2005;102(32):11474-11479.

Bakker CJ, Hoogeveen RM, Hurtak WF, van Vaals JJ, Viergever MA, Mali WP. MR-guided endovascular interventions: susceptibility-based catheter and near-real-time imaging technique. *Radiology.* 1997;202(1):273-276.

Bock M, Müller S, Zuehlsdorff S, Speier P, Fink C, Hallscheidt P, Umathum R, Semmler W. Active catheter tracking using parallel MRI and real-time image reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2006;55(6):1454-1459.

Bolli R, Marbán E. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiol Rev.* 1999;79(2):609-634.

Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E, Prasad S, Schumm J, Greulich S, Cagnolo A, Monney P, Deluigi C, Dill T, Frank H, Sabin G, Schneider S, Mahrholdt H. European cardiovascular magnetic resonance (EuroCMR) registry – multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:9.

Bültmann BD, Kirkpatrick CJ, Baba HA. Herz. In: Böcker W, Denk H, Heitz U (Hrsg.). *Pathologie.* Urban & Fischer Verlag, München. 3. Aufl. 2004;S.441-480.

Boss A, Clasen S, Kuczyk M, Anastasiadis A, Schmidt D, Claussen CD, Schick F, Pereira PL. Radiofrequenzablation des Nierenzellkarzinoms unter MR-Bildgebung: Erste Ergebnisse. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N*. 2005;177(08):1139-1145.

Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-1149.

Brehm M, Darrelmann E, Strauer B. Stammzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt. *Internist*. 2008;49(9):1068-1078.

Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.

Cheng K, Wu F, Cao F. Intramyocardial Autologous Cell Engraftment in Patients with Ischaemic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(11):887-894.

de Silva E, Gutiérrez LF, Raval AN, McVeigh ER, Ozturk C, Lederman RJ. X-Ray Fused With Magnetic Resonance Imaging (XFM) to Target Endomyocardial Injections: Validation in a Swine Model of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2006;114(22):2342-2350.

Dib N, Khawaja H, Varner S, McCarthy M, Campbell A. Cell Therapy for Cardiovascular Disease: A Comparison of Methods of Delivery. *J. of Cardiovasc. Trans. Res*. 2011;4(2):177-181.

Dib N, Menasche P, Bartunek JJ, Zeiher AM, Terzic A, Chronos NA, Henry TD, Peters NS, Fernández-Avilés F, Yacoub M, Sanborn TA, DeMaria A, Schatz RA, Taylor DA, Fuchs S, Itescu S, Miller LW, Dinsmore JH, Dangas GD, Popma JJ, Hall JL, Holmes DR. Recommendations for Successful Training on Methods of Delivery of Biologics for Cardiac Regeneration. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(3):265-275.

Dick AJ, Guttman MA, Raman VK, Peters DC, Pessanha BS, Hill JM, Smith S, Scott G, McVeigh ER, Lederman RJ. Magnetic Resonance Fluoroscopy Allows Targeted

Delivery of Mesenchymal Stem Cells to Infarct Borders in Swine. *Circulation*. 2003;108(23):2899-2904.

Elsässer A, Decker E, Kostin S, Hein S, Skwara W, Müller KD, Greiber S, Schaper W, Klövekorn WP, Schaper J. A self-perpetuating vicious cycle of tissue damage in human hibernating myocardium. *Mol. Cell. Biochem*. 2000;213(1-2):17-28.

Esakof DD, Maysky M, Losordo DW, Vale PR, Lathi K, Pastore JO, Symes JF, Isner JM. Intraoperative Multiplane Transesophageal Echocardiography for Guiding Direct Myocardial Gene Transfer of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Refractory Angina Pectoris. *Human Gene Therapy*. 1999;10:2307-2314.

Fritz J, Blanco Sequeiros R, Carrino JA. Magnetic Resonance Imaging-Guided Spine Injections. *Top Magn Reson Imaging*. 2011;22:143-151.

Gaffke G, Gebauer B, Gnauck M, Knollmann FD, Helmberger T, Ricke J, Oettle H, Felix R, Stroszczyński C. Potenzial der MRT für die Radiofrequenzablation von Lebertumoren. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N*. 2005;177(01):77-83.

Gwon H, Jeong J, Kim H, Park SW, Lee SH, Park S, Huh J, Lee Y, Kim S, Kim D. The feasibility and safety of fluoroscopy-guided percutaneous intramyocardial gene injection in porcine heart. *International Journal of Cardiology*. 2001;79(1):77-88.

Gyöngyösi M, Lang I, Dettke M, Beran G, Graf S, Sochor H, Nyolczas N, Charwat S, Hemetsberger R, Christ G, Édes I, Balogh L, Krause KT, Jaquet K, Kuck K, Benedek I, Hintea T, Kiss R, Préda I, Kotevski V, Pejkov H, Zamini S, Khorsand A, Sodeck G, Kaider A, Maurer G, Glogar D. Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;6(1):70-81.

Hegde S, Miquel ME, Boubertakh R, Gilderdale D, Muthurangu V, Keevil SF, Young I, Hill DL, Razavi RS. Interactive MR Imaging and Tracking of Catheters with Multiple Tuned Fiducial Markers. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006;17(7):1175-1179.

Hillenbrand CM, Elgort DR, Wong EY, Reykowski A, Wacker FK, Lewin JS, Duerk JL. Active device tracking and high-resolution intravascular MRI using a novel catheter-based, opposed-solenoid phased array coil. *Magn. Reson. Med.* 2004;51(4):668-675.

Hofmann LV, Liddell RP, Eng J, Wasserman BA, Arepally A, Lee DS, Bluemke DA. Human Peripheral Arteries: Feasibility of Transvenous Intravascular MR Imaging of the Arterial Wall. *Radiology.* 2005;235(2):617-622.

Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET, Yeung AC, Johnstone BH, Yock PG, March KL. Radiolabeled Cell Distribution After Intramyocardial, Intracoronary, and Interstitial Retrograde Coronary Venous Delivery: Implications for Current Clinical Trials. *Circulation.* 2005;112:I150-I156.

Humenberger M, Lang IM. Therapie der ischämischen Herzkrankheit im Alter: Optimierte medikamentöse Therapie oder Revaskularisierung? *J Kardiol.* 2013;20(9-10):278-284.

Hunold P, Kreitner K, Barkhausen J. „Tot oder lebendig?": Wie und warum myokardiale Vitalitätsdiagnostik mit MRT funktioniert. *Fortschr Röntgenstr.* 2007;179(10):1016-1024.

Kaminski A, Donndorf P, Klopsch C, Steinhoff G. Chirurgische intramyokardiale Stammzelltherapie bei chronischer Myokardischämie. *Herz.* 2010;35(5):324-333.

Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, Wu S, Drachman DE, Singh JP. Meta-Analysis of Stem Cell Therapy in Chronic Ischemic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology.* 2013;112(2):217-225.

Karmarkar P, Kraitchman D, Izbudak I, Hofmann L, Amado L, Fritzsche D, Young R, Pittenger M, Bulte J, Atalar E. MR-trackable intramyocardial injection catheter. *Magn. Reson. Med.* 2004;51(6):1163-1172.

Kinnaird T, Stabile E, Epstein SE, Fuchs S. Current Perspectives in Therapeutic Myocardial Angiogenesis. *J Intervent Cardiol.* 2003;16:289-297.

Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbash A, Mauro MA, Goldstein JA. Occupational health hazards in the interventional laboratory: Time for a safer environment. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2009;73(3):432-438.

Konings MK, Bartels LW, Smits HF, Bakker CJ. Heating Around Intravascular Guide-wires by Resonating RF Waves. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000;12:79-85.

Kraitchman DL, Gilson WD, Lorenz CH. Stem cell therapy: MRI guidance and monitoring. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008;27(2):299-310.

Kraitchman DL, Heldman AW, Atalar E, Amado LC, Martin BJ, Pittenger MF, Hare JM, Bulte JW. In Vivo Magnetic Resonance Imaging of Mesenchymal Stem Cells in Myocardial Infarction. *Circulation.* 2003;107(18):2290-2293.

Krombach GA, Baireuther R, Higgins CB, Saeed M. Distribution of Intramyocardially injected extracellular MR contrast medium: effects of concentration and volume. *European Radiology.* 2004;14(2):334-340.

Krombach GA, Pfeffer JG, Kinzel S, Katoh M, Gunther RW, Buecker A. MR-guided Percutaneous Intramyocardial Injection with an MR-compatible Catheter: Feasibility and Changes in T1 Values after Injection of Extracellular Contrast Medium in Pigs. *Radiology.* 2005;235(2):487-494.

Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *The Lancet Oncology.* 2011;12(11):1062-1070.

Kuehne T, Fahrig R, Butts K. Pair of resonant fiducial markers for localization of endovascular catheters at all catheter orientations. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003;17(5):620-624.

Ladd ME, Quick HH. Reduction of Resonant RF Heating in Intravascular Catheters Using Coaxial Chokes. *Magn Reson Med.* 2000;43:615-619.

Latham N, Ye B, Jackson R, Lam B, Kuraitis D, Ruel M, Suuronen EJ, Stewart DJ, Davis DR. Human Blood and Cardiac Stem Cells Synergize to Enhance Cardiac Repair When Cotransplanted Into Ischemic Myocardium. *Circulation*. 2013;128:S105-S112.

Lederman RJ, Guttman MA, Peters DC, Thompson RB, Sorger JM, Dick AJ, Raman VK, McVeigh ER. Catheter-Based Endomyocardial Injection With Real-Time Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2002;105(11):1282-1284.

Leistner D, Seeger F, Dimmeler S, Zeiher A, Assmus B. Regenerative Therapien bei fortgeschrittener Herzerkrankung. *Dtsch med Wochenschr*. 2012;137(14):732-738.

Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, Milliken CE, David Fortuin F, Cummings N, Schatz RA, Asahara T, Isner JM, Kuntz RE. Phase 1/2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Escalating Trial of Myocardial Vascular Endothelial Growth Factor 2 Gene Transfer by Catheter Delivery in Patients With Chronic Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2002;105(17):2012-2018.

MacDonald ME, Stafford RB, Yerly J, Andersen LB, McCreary CR, Frayne R. Accelerated passive MR catheter tracking into the carotid artery of canines. *Magnetic Resonance Imaging*. 2013;31(1):120-129.

Magnusson P, Johansson E, Månsson S, Petersson JS, Chai C, Hansson G, Axelsson O, Golman K. Passive catheter tracking during interventional MRI using hyperpolarized<sup>13</sup>C. *Magn. Reson. Med*. 2007;57(6):1140-1147.

Mas J, Trinquart L, Leys D, Albucher J, Rousseau H, Viguier A, Bossavy J, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin J, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau J, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):885-892.

Mathiasen AB, Haack-Sørensen M, Jørgensen E, Kastrup J. Autotransplantation of mesenchymal stromal cells from bone-marrow to heart in patients with severe stable

coronary artery disease and refractory angina — Final 3-year follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2013;170(2):246-251.

McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(15):1419-1428.

Mekle R, Hofmann E, Scheffler K, Bilecen D. A polymer-based MR-compatible guidewire: a study to explore new prospects for interventional peripheral magnetic resonance angiography (ipMRA). *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(2):145-155.

Miquel ME, Hegde S, Muthurangu V, Corcoran BJ, Keevil SF, Hill DL, Razavi RS. Visualization and tracking of an inflatable balloon catheter using SSFP in a flow phantom and in the heart and great vessels of patients. *Magn. Reson. Med*. 2004;51(5):988-995.

Nitz WR, Oppelt A, Renz W, Manke C, Lenhart M, Link J. On the Heating of Linear Conductive Structures as Guide Wires and Catheters in Interventional MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2001;13:105-114.

Ocali O, Atalar E. Intravascular magnetic resonance imaging using a loopless catheter antenna. *Magn Reson Med*. 1997;37(1):112-118.

Omary RA, Unal O, Koscielski DS, Frayne R, Korosec FR, Mistretta CA, Strother CM, Grist TM. Real-time MR imaging-guided passive catheter tracking with use of gadolinium-filled catheters. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(8):1079-1085.

Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC, Kormos R, Benetti F. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;130(6):1631-1638.

Patil S, Bieri O, Jhooti P, Scheffler K. Automatic slice positioning (ASP) for passive real-time tracking of interventional devices using projection-reconstruction imaging with echo-dephasing (PRIDE). *Magn. Reson. Med*. 2009;62(4):935-942.

Pecher P, Schumacher BA. Angiogenesis in Ischemic Human Myocardium: Clinical Results After 3 Years. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1414-1419.

Peng H, Draper JN, Frayne R. Rapid passive MR catheter visualization for endovascular therapy using nonsymmetric truncated k-space sampling strategies. *Magnetic Resonance Imaging.* 2008;26(3):293-303.

Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, Terekhov I, Artyomenko S, Poveshenko O, Kliver E, Shirokova N, Karaskov A, Dib N. Efficiency of Intramyocardial Injections of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients with Ischemic Heart Failure: A Randomized Study. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2010;3(2):160-168.

Pradubongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome – the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(4):299-306.

Raval AN, Karmarkar PV, Guttman MA, Ozturk C, Sampath S, DeSilva R, Aviles RJ, Xu M, Wright VJ, Schenke WH, Kocaturk O, Dick AJ, Raman VK, Atalar E, McVeigh ER, Lederman RJ. Real-Time Magnetic Resonance Imaging-Guided Endovascular Recanalization of Chronic Total Arterial Occlusion in a Swine Model. *Circulation.* 2006;113(8):1101-1107.

Razavi R, Hill DLG, Keevil SF, Miquel ME, Muthurangu V, Hegde S, Rhode K, Barnett M, van Vaals J, Hawkes DJ, Baker E. Cardiac catheterisation guided by MRI in children and adults with congenital heart disease. *The Lancet.* 2003;362(9399):1877-1882.

Rezaee M, Yeung AC, Altman P, Lubbe D, Takeshi S, Schwartz RS, Stertz S, Altman JD. Evaluation of the Percutaneous Intramyocardial Injection for Local Myocardial Treatment. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2001;53:271-276.

Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon. *Circulation.* 2002;105(5):656-662.

Saborowski O, Bremerich J, Bongartz G, Saeed M. Interventionelle kardiovaskuläre Magnetresonanz: neue therapeutische Anwendungen. *Herz*. 2008;22:323-333.

Saeed M, Lee R, Martin A, Weber O, Krombach GA, Schalla S, Lee M, Saloner D, Higgins CB. Transendocardial Delivery of Extracellular Myocardial Markers by Using Combination X-ray/MR Fluoroscopic Guidance: Feasibility Study in Dogs. *Radiology*. 2004;231(3):689-696.

Saeed M, Martin A, Jacquier A, Bucknor M, Saloner D, Do L, Ursell P, Su H, Kan YW, Higgins CB. Permanent Coronary Artery Occlusion: Cardiovascular MR Imaging Is Platform for Percutaneous Transendocardial Delivery and Assessment of Gene Therapy in Canine Model. *Radiology*. 2008;249(2):560-571.

Saeed M, Martin AJ, Lee RJ, Weber O, Revel D, Saloner D, Higgins CB. MR Guidance of Targeted Injections into Border and Core of Scarred Myocardium in Pigs. *Radiology*. 2006;240(2):419-426.

Saeed M, Saloner D, Weber O, Martin A, Henk C, Higgins C. MRI in guiding and assessing intramyocardial therapy. *Eur Radiol*. 2005;15(5):851-863.

Saikus CE, Lederman RJ. Interventional Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A new opportunity for Image-Guided Interventions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(11):1321-1331.

Schalla S, Saeed M, Higgins CB, Martin A, Weber O, Moore P. Magnetic Resonance-Guided Cardiac Catheterization in a Swine Model of Atrial Septal Defect. *Circulation*. 2003;108(15):1865-1870.

Schumacher B, Stegmann T, Pecher P. The stimulation of neoangiogenesis in the ischemic human heart by the growth factor FGF: first clinical results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1998;39(6):783-789.

Sherman W, Martens TP, Viles-Gonzalez JF, Siminiak T. Catheter-based delivery of cells to the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:S57-S64.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Nr. 1. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2012. Fachserie 12, Reihe 6.2.1. Wiesbaden, 2013.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Nr. 2. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen 2012. Fachserie 12, Reihe 6.2.2. Wiesbaden, 2013.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Krankheitskosten 2002-2008. Fachserie 12, Reihe 7.2. Wiesbaden, 2010.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Todesursachen in Deutschland 2013. Fachserie 12, Reihe 4. Wiesbaden, 2014.

Suzuki G, Lee TC, Fallavollita JA, Canty Jr JM. Adenoviral Gene Transfer of FGF-5 to Hibernating Myocardium Improves Function and Stimulates Myocytes to Hypertrophy and Reenter the Cell Cycle. *Circulation Research*. 2005;96(7):767-775.

Tondato F, Robinson K, Cui J, Goodchild T, Chronos N, Peters NS. Effects on Arrhythmogenesis and Arrhythmic Threshold of Injection of Autologous Fibroblasts into Myocardial Infarcts in Adult Pigs. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2012;5(3):337-344.

Tsao J, Kozerke S. MRI temporal acceleration techniques. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012;36(3):543-560.

Tzifa A, Krombach GA, Kramer N, Kruger S, Schutte A, Walter M von, Schaeffter T, Qureshi S, Krasemann T, Rosenthal E, Schwartz CA, Varma G, Buhl A, Kohlmeier A, Bucker A, Gunther RW, Razavi R. Magnetic Resonance-Guided Cardiac Interventions Using Magnetic Resonance-Compatible Devices: A Preclinical Study and First-in-Man Congenital Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(6):585-592.

Unal O, Li J, Cheng W, Yu H, Strother CM. MR-visible coatings for endovascular device visualization. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2006;23(5):763-769.

Van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, de Roos A, Fibbe WE, Zwaginga JJ, Boersma E, Schalij MJ, Atsma DE. Intramyocardial Bone Marrow Cell Injection for Chronic Myocardial Ischemia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(19):1997-2004.

Van Ramshorst J, Rodrigo SF, Schalij MJ, Beeres SLMA, Bax JJ, Atsma DE. Bone Marrow Cell Injection for Chronic Myocardial Ischemia: The Past and the Future. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2011;4(2):182-191.

Vargas-Barrón J, Roldán F, Romero-Cárdenas Á, Molina-Carrión M, Vázquez-Antona C, Zabalgoitia M, Rios MM, Pérez JE. Dissecting Intramyocardial Hematoma: Clinical Presentation, Pathophysiology, Outcomes and Delineation by Echocardiography. *Echocardiography*. 2009;26(3):254-261.

Vargas-Barrón J, Roldán F, Romero-Cárdenas Á, Vázquez-Antona C. Intramyocardial Dissecting Hematoma and Postinfarction Cardiac Rupture. *Echocardiography*. 2013;30(1):106-113.

Wacker FK, Bock M. Magnetresonanztomografie-gestützte endovaskuläre Interventionen. *Fortschr Röntgenstr.* 2007;179(4):355-364.

Wacker FK, Elgort DR, Hillenbrand CM, Duerk JL, Lewin JS. The Catheter-Driven MRI Scanner: A New Approach to Intravascular Catheter Tracking and Imaging-Parameter Adjustment for Interventional MRI. *AJR*. 2004;183:391-395.

Weiss S, Vernickel P, Schaeffter T, Schulz V, Gleich B. Transmission line for improved RF safety of interventional devices. *Magn. Reson. Med.* 2005;54(1):182-189.

Wong EY, Zhang Q, Duerk JL, Lewin JS, Wendt M. An Optical System for Wireless Detuning of Parallel Resonant Circuits. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2000;12:632-638.

Zhang S, Rafie S, Chen Y, Hillenbrand CM, Wacker FK, Duerk JL, Lewin JS. In vivo cardiovascular catheterization under real-time MRI guidance. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2006;24(4):914-917.

## 8.5. Publikationsverzeichnis

Posterbeiträge:

Bock S, Dahl S, Tacke S, Schneider M, Hartmann A, Kramer M, Henke HW, Friebe M, Krombach GA. Intramyokardiale Injektion in Schweinemodell zur Entwicklung eines MR-kompatiblen passiven Kathetersystems für die bildgesteuerte Therapie. *RöFo*. 2013;185:S.267

Bock S, Dahl S, Tacke S, Schneider M, Hartmann A, Kramer M, Henke HW, Friebe M, Krombach GA. Development of a passive-trackable catheter system to perform MR-guided minimal invasive intramyocardial injections – in vivo and consecutive ex vivo study. In: Kahn T, Jolesz FA, Lewin JS (Hrsg.). *10<sup>th</sup> Interventional MRI Symposium Book of Abstracts*. 2014;S.115-117

Der Inhalt dieser Arbeit wurde auf dem 94. Deutschen Röntgenkongress 2013 als Poster vorgestellt und mit dem Preis „cum laude“ ausgezeichnet:



Die Deutsche Röntgengesellschaft  
Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.

verleiht den

**Posterpreis  
cum laude**

an

**Herr Sascha Bock**

für das Poster mit dem Titel

**Intramuskuläre Injektion im Schweinmodell zur Entwicklung eines MR-  
kompatiblen passiven Kathetersystems für die bildgesteuerte Therapie**

Hamburg, 31. Mai 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Ligez".

---

Kongresspräsident 2013

## 9. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **10.Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Krombach für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, sowie der gesamten Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Krombach für die Durchführung und Planung der Tierversuche und die freundliche und hilfsbereite Unterstützung.

Ein besonders herzlicher Dank gilt Dr. Martin Obert für die freundliche und verlässliche Betreuung und Unterstützung, anregende und motivierende Gespräche und die schnelle Antwort auf meine Mails und Fragen.

Ein mindestens ebenso großer Dank gebührt Herrn Sascha Dahl für die angenehme Kooperation und stete Hilfsbereitschaft bei Unklarheiten und Anliegen zu dem Kathetersystem oder den Versuchen.

Ines Richter danke ich sehr für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der praktischen Durchführung der Phantommessungen.

Ein herzliches Dankeschön auch meinen lieben Freunden und meiner WG, die mich in allen möglichen Konstellationen durch mein Studium begleitet hat. Matthias Witt danke ich für die konstruktive Kritik und Hilfe beim Korrekturlesen. Lucy Willmann danke ich sehr für die Hilfe beim Übersetzen.

Ich danke Ihnen/Euch allen, dass Sie/Ihr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben/habt.