

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen

**ERWÄRMUNGSVERHALTEN EINES REDILATIERBAREN
AORTENSTENTS IN MAGNETIC PARTICLE IMAGING UND
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Ulrike Grzyska
aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Julian Hägele
2. Berichterstatter(in): Prof. Dr. rer. nat. Salaheldien Mohamed-Glüer
Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2022
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.07.2022
Promotionskommission der Sektion Medizin

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Grzyska U, Friedrich T, Sieren M M, Stahlberg E, Oechtering T H, Ahlborg M, Buzug T M, Frydrychowicz A, Barkhausen J, Haegele J und Wegner F, "Heating of an Aortic Stent for Coarctation Treatment During Magnetic Particle Imaging and Magnetic Resonance Imaging-A Comparative In Vitro Study," *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 44, no. 7, pp. 1109-1115, 2021

Meinen Eltern

Inhalt

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	7
1.1	Klinischer Hintergrund.....	7
1.2	BabyStent.....	11
1.3	Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.4	Magnetic Particle Imaging (MPI).....	15
1.4.1	Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPION)	15
1.4.2	Bildgebung und Rekonstruktion.....	17
1.4.3	Anwendungsgebiete.....	18
1.5	Fragestellung	21
2	MATERIAL UND METHODIK.....	23
2.1	Stents und Phantome.....	23
2.2	Messaufbau und Scan-Parameter.....	26
2.2.1	Messaufbau und Temperaturmessung	26
2.2.2	MPI-Scanner.....	29
2.2.3	MRT-Scanner	32
2.3	Datenauswertung.....	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	MPI-Messungen.....	34
3.2	MRT-Messungen.....	36
4	DISKUSSION.....	38
4.1	Limitationen	42
4.2	Schlussfolgerung	43
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6	LITERATURVERZEICHNIS	45
6.1	Danksagungen.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
CBV	Cerebral Blood Volume
CCS	Coded Calibration Scene
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Field Free Point
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Echo
HF	Hochfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
MPI	Magnetic Particle Imaging
MPS	Magnetic Particle Spectroscopy
MRT	Magnetresonanztomographie
PNS	Periphere Nervenstimulation
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SPION	Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel
ΔT	Temperaturdifferenz
TSE	Turbo Spin Echo

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1 KLINISCHER HINTERGRUND

Die Aortenisthmusstenose ist eine Erkrankung der Hauptschlagader des Körpers, der Aorta, bei der eine Engstelle des Gefäßes vorliegt. Sie kann an der thorakalen oder abdominellen Aorta vorkommen, wobei sie am häufigsten thorakal, distal des Abgangs der Arteria subclavia sinistra auf Höhe des Eintritts des Ductus arteriosus (Abb. 1) auftritt (Doshi & Chikkabyrappa, 2018). Die Stenose kann zu einer Minderdurchblutung des Körpers distal der Engstelle führen. Dadurch kann es im Laufe der Zeit zu einer Blutdruckdifferenz zwischen der oberen und der unteren Extremität kommen, da in der Regel die versorgenden Gefäße der oberen Extremität proximal der Stenose aus dem Aortenbogen abgehen. In den Gefäßen distal der Stenose ist der Blutdruck dann durch das poststenotisch verminderte Blutvolumen reduziert und es kommt zu einem erhöhten Blutdruckgradienten. Zusätzlich kann durch den Rückstau des Blutvolumens eine kardiale linksventrikuläre Hypertrophie entstehen, welche nach Forbes et al. ebenfalls zu der Definition der Aortenisthmusstenose gehört (Forbes et al., 2007). Im schlimmsten Fall kann es zu einem kardiogenen Schock oder einer mesenterialen Ischämie kommen. Durch die erhöhte Nachlast kann ferner langfristig eine Herzinsuffizienz auftreten, aber auch Symptome wie z.B. fehlende Leistenpulse oder verzögerte Kapillarfüllzeit können Folgen dieser Stenose sein (Doshi & Chikkabyrappa, 2018).

Coarctation of the Aorta

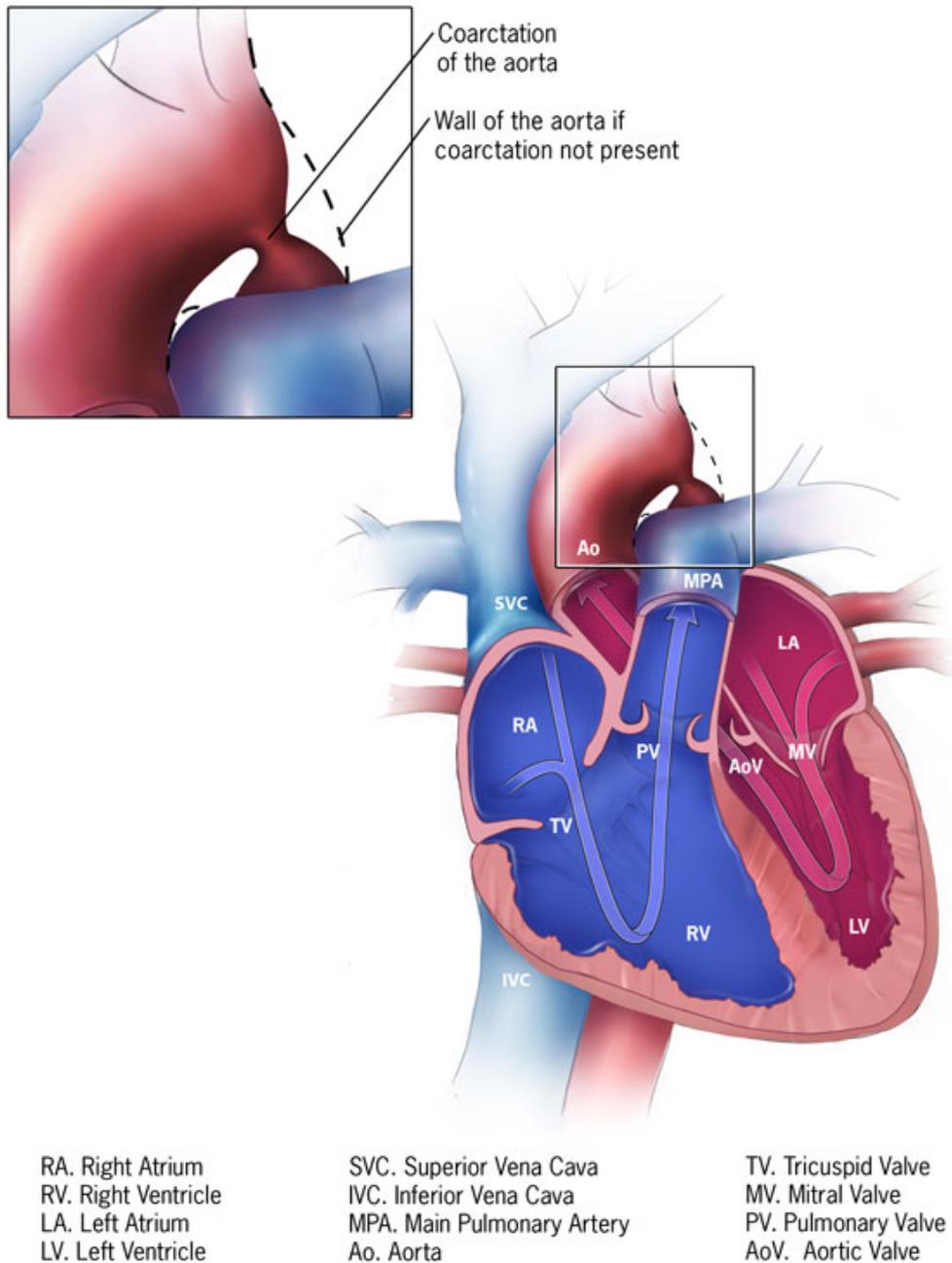


Abb. 1: Schematische Darstellung der Aortenisthmusstenose (Coarctation of the Aorta).

Die Stenose tritt am häufigsten distal des Abgangs der Arteria subclavia sinistra auf, wie hier dargestellt.

Quelle: Bildmaterial erstellt von "Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities", 1600 Clifton Road Atlanta, GA 30329-4027 USA, öffentliche Homepage, frei von Urheberrechten und frei verfügbar auf der in den Referenzen genannten Homepage (CDC & NCBDDD, 2020).

Die Aortenisthmusstenose wurde erstmals von dem italienischen Anatom Giovanni Battista Morgagni im Jahre 1760 beschrieben (Crafoord & Nylin, 1945). In der Klassifizierung der Komplexität angeborener Herzkrankheiten wird sie als moderat eingestuft (Baumgartner et al., 2021). In den USA kommt sie mit einer Prävalenz von 5,57/10.000 Lebendgeburten vor (Mai et al., 2019). Isoliert tritt die Aortenisthmusstenose bei Patienten mit angeborenem Herzfehler mit einer relativen Häufigkeit von 4 % auf (Lindinger et al., 2018). Bei Neugeborenen mit Aortenisthmusstenose ist diese Erkrankung von besonderer Relevanz, da sich normalerweise einige Tage nach der Geburt der Ductus arteriosus, der während der Entwicklung des Fötus für den Blut-Kreislauf eine wichtige Verbindung darstellt, schließt. Eine hochgradige Engstelle, die distal des Ductus arteriosus liegt, kann dann schnell zu einer kritischen Ischämie des Neugeborenen führen (Lindinger et al., 2018).

Die erste erfolgreiche chirurgische Behandlung einer Aortenisthmusstenose mittels Resektion der Engstelle und einer End-zu-End-Anastomose bei einem 12-jährigen Jungen wurde am 19. Oktober 1944 von Clarence Crafoord am Sabbatsberg Hospital in Stockholm, Schweden vorgenommen (Crafoord & Nylin, 1945). Ein Jahr später folgte die erste erfolgreiche Operation der Aortenisthmusstenose in den USA an einem 12-jährigen Mädchen durch Robert E. Gross (Kvitting & Olin, 2009).

Lange Zeit war die chirurgische Behandlung die einzige verfügbare Therapie. Bei Vorliegen einer Kombination der Aortenisthmusstenose mit anderen komplexen kardialen Anomalien wurde jedoch schon in den 1990er Jahren eine deutlich erhöhte frühe postoperative Mortalität (innerhalb 30 Tage postoperativ) bei Neugeborenen von 17 % beschrieben (Conte et al., 1995). Wohingegen die Ergebnisse der operativen Therapie einer isolierten Aortenisthmusstenose ohne begleitende Anomalien mit einer frühen Mortalität (innerhalb 30 Tage postoperativ) mit nur 2 % deutlich besser sind (Conte et al., 1995). Aktuellere Daten aus den 2000er Jahren zeigen für die Operation einer isolierten Aortenisthmusstenose eine frühe Mortalität von 1 % (Sakurai et al., 2012). Unmittelbare postoperative Komplikationen wie paradoxe Hypertonie, Verletzung des Nervus phrenicus oder eine Paralyse des Nervus laryngeus recurrens können auftreten (Jurcut et al., 2011). Außerdem kann es selten zu einer Paraplegie kommen, wenn das Myelon während der Operation zu lange von der Blutversorgung getrennt ist (Keen, 1987).

Bei den meisten chirurgisch behandelten Patienten sind Folgeeingriffe notwendig, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Eine der häufigsten Langzeitkomplikationen nach der Behandlung der Aortenisthmusstenose ist die Restenose,

die erneute Eingriffe erfordert. Postoperativ werden Restenoseraten von 0 bis 9 %, mit einem Mittelwert von 2 %, genannt (Carr, 2006). Die höchste Rate an erneuten Eingriffen nach einer chirurgischen Behandlung ist für Patienten beschrieben, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 5 Jahre waren (Brown et al., 2013). Ein Alter jünger als 15 Tage zum Zeitpunkt der Operation wird als weiterer Risikofaktor für eine Reintervention des Aortenbogens genannt (Lehnert et al., 2019).

Aufgrund der Limitationen der chirurgischen Therapie sind weitere Therapiemöglichkeiten wie die interventionelle Ballonangioplastie etabliert worden. Diese erfolgt in aller Regel unter Röntgenkontrolle, mittels Fluoroskopie und, für die Gefäßdarstellung mit Kontrastmittel, mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA). Bei der interventionellen Therapie der Aortenisthmusstenose wird über einen arteriellen, meist inguinalen Zugang ein Ballonkatheter eingebracht, der auf Höhe der Stenose dilatiert wird. Hierdurch wird die Stenose aufgedehnt. Die Ballonangioplastie wird als sichere und effektive Methode zur Behandlung einer Restenose der Aortenisthmusstenose angesehen (Lefort et al., 2018). Sie kann eine ähnliche Reduktion des Blutdruckgradienten wie nach einer Operation erreichen (Shaddy et al., 1993). Allerdings werden erhöhte Raten an postinterventionellen Aneurysmen beschrieben (Shaddy et al., 1993) und trotz der guten Nachsorgeergebnisse ist die Reinterventionsrate hoch (Lefort et al., 2018).

Anfang der 1990er Jahre wurde die interventionelle Stentimplantation für die Behandlung der Aortenisthmusstenose erstmalig durchgeführt (Redington et al., 1993). Es wurden initial sehr gute Kurzzeit- (Bulbul et al., 1996) und Langzeitergebnisse beschrieben, mit einem 3,5 Jahre nach Stentimplantation weiterhin entlasteten Blutdruckgradienten (Ebeid et al., 1997). Allerdings wurden nach Stentimplantationen auch deutlich erhöhte Restenoseraten mit bis zu 25 % (Mittelwert 11 %) beschrieben (Carr, 2006). Es wird diskutiert, dass dieser hohe Wert auf die Analyse von Daten aus dem Jahr 1995 zurückzuführen sein könnte, da zu dieser Zeit die Stents und Methoden noch nicht so ausgereift waren wie heutzutage (Anagnostopoulos-Tzifa, 2007). Trotz der beschriebenen erhöhten Restenoseraten erzielte die Stentimplantation im Vergleich zur chirurgischen Therapie weniger akute Komplikationen (Forbes et al., 2011) und bedingt auch bei Kindern unmittelbar gute hämodynamische Ergebnisse (Gendera et al., 2018). Als Risikofaktor für akute Komplikationen wurde unter anderem ein Alter der Patienten über 40 Jahren festgelegt (Forbes et al., 2007). In einer Langzeitstudie zur Stentimplantation bei Kindern (Durchschnittsalter 8 +/- 3 Jahre) mit Aortenisthmusstenose über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren wurde nur bei 1 von 74 Patienten

eine akute periprozedurale Aneurysmaentwicklung beschrieben, die direkt mit einem gecoverten Stent ausgeschaltet wurde (Thanopoulos et al., 2012). Im weiteren Follow-up entstanden nach dem Stenting keine weiteren späten Aneurysmen oder Restenosen. Lediglich bei 3 von 74 Patienten wurde eine späte Stentfraktur beschrieben (Thanopoulos et al., 2012).

Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 2018 in den AHA/ACC Guidelines sowohl die chirurgische End-zu-End-Anastomose als auch die interventionelle Stentimplantation mit einem Empfehlungsgrad I und einer Evidenzklasse von B bewertet (Stout et al., 2019). Einen Schritt weiter ging im Jahr 2020 die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in ihrer ESC Guideline, indem sie die interventionell gestützte Stentimplantation zur Behandlung einer signifikanten Aortenisthmusstenose als primäre Behandlungsoption empfahl, soweit dies technisch durchführbar sei (Baumgartner et al., 2021). Für Kinder im Schul- oder Jugendalter kann heutzutage die interventionell gestützte Therapie der Aortenisthmusstenose mittels Stenting oder Ballonangioplastie vorgenommen werden (Lindinger et al., 2018). Bei Erwachsenen wird die Ballonangioplastie vorwiegend für die Redilatation bereits gestenteter Aorten genutzt (Baumgartner et al., 2021). Bei Erwachsenen mit schwieriger Anatomie ist jedoch eine operativ eingesetzte Aortenrohrprothese mit Überbrückung des Aortenbogens in Betracht zu ziehen (Baumgartner et al., 2021). Grundsätzlich ist das Ziel der Behandlung die Beseitigung der Stenose und das Erreichen einer normkalibrigen Aorta, die möglichst ohne Druckgradienten durchflossen werden kann (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie et al., 2018). Um postinterventionelle Komplikationen, wie Restenosen, Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen rechtzeitig zu erkennen, sollten jährliche Follow-up Untersuchungen eingehalten werden. Eine Kontrolle mittels kardiovaskulärer MRT ist je nach vorheriger Erkrankungskomplexität zumindest alle 3-5 Jahre anzustreben (Baumgartner et al., 2021).

1.2 BABYSTENT

In Berlin wurde 2003 erstmals ein spezieller, im Patienten kontinuierlich redilatierbarer „Babystent“ des Herstellers PFM bei einem fünf Monate alten Frühgeborenen mit einer subtotal verschlossenen Vena brachiocephalica eingesetzt. Dieser Stent soll eine Alternative zur Ballondilatation für Neugeborene mit venösen oder arteriellen Stenosen, die

nicht operativ behandelt werden können, darstellen. Um den Stent an den wachsenden Gefäßdurchmesser anzupassen, sind weitere Redilatationen bis zur Adoleszenz notwendig (Schneider et al., 2003).

2005 wurde dieses Prinzip eines redilatierbaren Stents fortgeführt und ein aktiv longitudinal „brechbarer“ Stent (Dr. Osypka GmbH, Rheinfelden, Deutschland) in einem Tiermodell auf seine Adaptationsfähigkeit bei wachsendem Gefäßdurchmesser mit guten Ergebnissen erprobt (Sigler et al., 2006). Hierbei wurden die an einer Seite in Längsrichtung benachbarten Stentstreben an ihren Ösen periprozedural geöffnet, der Stent redilatiert und anschließend wurden die Streben mit chirurgischem Nahtmaterial wieder verbunden. Durch diese Funktion der fortlaufenden Adaptationsmöglichkeit kann eine sekundäre Operation, um den Stent bei einem durch Wachstum entstehenden Ungleichgewicht zwischen Stentdurchmesser und Aortendurchmesser zu entfernen, vermieden werden (Sigler et al., 2006).

Ab 2011 wurde ein neues brechbares Stentdesign auch bei Säuglingen eingesetzt. Im Vergleich zu herkömmlichen Stentdesigns liegt der Vorteil dieses Kobalt-Chrom-Stents in vordefinierten Sollbruchstellen. Mit einem Ballonkatheter lassen sich die longitudinal angeordneten kleinsten Haken aus ihren Ösenverbindungen lösen und ermöglichen somit durch die schrittweise Aufdehnung des Stents die Anpassung an die wachsende Aorta. Der BabyStent (OSYPKA AG, Rheinfelden, Deutschland) wurde bei Neugeborenen und Säuglingen (mittleres Alter 4,8 Monate) mit Aortenisthmusstenose bereits erfolgreich eingesetzt. Es liegen bereits Ergebnisse von Follow-up-Untersuchungen bis zu 7 Jahre vor. Bei 8 von 14 untersuchten Patienten erschienen neben longitudinalen Stentfrakturen auch Querfrakturen, welche jedoch weder zu Restenosen noch zu Gefäßverletzungen geführt haben (Zartner et al., 2018). Bei einem Patienten entstand ein schmales Aneurysma nach der zweiten Redilatation und bei einem weiteren Patienten rutschte ein Stent bei Implantation in der Einführschleuse vom vormontierten Ballon und musste replaziert werden, woraufhin die Autoren schlussfolgerten, dass es sicherer sei, den Stent nur für Patienten mit einem Zugangsweg ohne relevantes Kinking einzusetzen (Grohmann et al., 2016; Zartner et al., 2018).

Auch die interventionelle Platzierung und Redilatation des BabyStents erfolgt unter Röntgenkontrolle mittels Fluoroskopie. Da der Haupteinsatzbereich dieses BabyStents in der minimalinvasiven Behandlung von Säuglingen und (Klein-)Kindern liegt und dieses Patientenkollektiv sehr sensibel auf ionisierende Strahlung reagiert (Fucic et al., 2007), ist dies generell als großer Nachteil interventioneller Methoden in dieser Altersgruppe anzuse-

hen. Auf Grund dessen werden röntgenstrahlungsfreie, meist magnetische Bildgebungsverfahren wie Magnetic Particle Imaging (MPI) oder Magnetresonanztomographie (MRT) als vielversprechende Alternative zur Führung und Kontrolle interventioneller Prozeduren insbesondere für diese Altersgruppe evaluiert (Moore, 2005; Salamon et al., 2016).

1.3 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)

Die Visualisierung von Gefäßen mittels Kontrastmittel wird schon seit Ende der 1920er Jahre praktiziert (Raney & Raney, 1950). Dabei gilt die MRT heutzutage als Standarddiagnostik für nicht-invasive Gefäßdarstellungen neben der Gefäßdarstellung mittels Computertomographie (CT) und der invasiven digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). Als Nachteile der DSA sowie der CT gelten die Strahlenexposition sowie die Verwendung potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel. Auch die lokale Überstrahlung durch Kalk, der sogenannte „Blooming-Effekt“ kann zusätzlich die Aussagekraft der CT in der Gefäßdiagnostik negativ beeinflussen. Die MRT, welche ohne ionisierende Strahlung Bilddaten erzeugt, ist in ihrer diagnostischen Anwendbarkeit bezüglich vaskulärer Darstellungen zunehmend die Modalität der Wahl (Kramer et al., 2009) und ist mit der CT vergleichbar und wird darüber hinaus insbesondere in der kardiovaskulären Bildgebung bei angeborenen Herzerkrankungen bevorzugt (Bonnichsen & Ammash, 2016). In einer Studie von Kluge et al. weist die Echtzeit-MRA im Vergleich zu bereits mittels CTA diagnostizierten Lungenarterienembolien eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 98% in der Detektion einer Lungenarterienembolie auf (Kluge et al., 2006). Stenosen und Aneurysmen konnten in einer Studie von Krishnam et al. im MRT selbst ohne Kontrastmittel genauso zuverlässig detektiert werden wie mit kontrastmittelgestützter MRT (Krishnam et al., 2008). Auch die Bildqualität von einer MRA ohne Kontrastmittel wird als vergleichbar mit der Bildqualität einer kontrastmittelgestützten CT eingestuft (Poskaite et al., 2021). Aufgrund ihrer oben genannten Vorzüge hält die MRT zunehmend auch Einzug in die Interventionen. Eine Bilddatenakquirierung ist in den letzten Jahrzehnten nahezu auch in Echtzeit möglich geworden (Fritz et al., 2008). Zusätzlich liefert die MRT dabei im Gegensatz zu DSA/Fluoroskopie wichtige Bildgebungsinformationen, wie z.B. Kontrastmittelenhancement oder sie kann mit ödemsensitiven Sequenzen Aussagen über posttherapeutische Zustände geben (Barkhausen et al., 2017). In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Veeram Reddy et al. zur interventionellen kardialen MRT wurde bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 3 Monaten bis 33 Jahren mit einer angeborenen Herzerkrankung ein Rechtsherz- und Linksherzkatheter

mittels invasiver MRT in Echtzeit mit einer Erfolgsrate von 91% durchgeführt. Neben der Sichtbarkeit von MR-tauglichen Ballonkathetern mittels Gadolinium-Füllung, konnte die Herz- und Gefäßanatomie dargestellt werden (Veeram Reddy et al., 2020). Aufgrund des magnetischen Wechselfeldes und Hochfrequenz (HF) -Impulsen hat die MRT jedoch den Nachteil, dass es zu einer Hitzeinduktion in metallischen Materialien, wie z.B. Stents, Drähten oder Schrittmacherelektroden und ihren Umgebungsmedien kommen kann (Buchli et al., 1988; Ji et al., 2019). Das Ausmaß dieser Erwärmung ist u.a. abhängig von der Leistung und Frequenz der HF-Pulse. Sequenzen die ein höheres Tastverhältnis haben, wie zum Beispiel die „fast spin echo“ (FSE) oder „turbo spin echo“ (TSE) Sequenz führen laut einer Studie von Wildermuth et al. (Wildermuth et al., 1998) zu schädlichen Erwärmungseffekten. Hier kam es in einer *in vitro* Messung eines perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA)-Katheters mit einer kleinen RF-Coil bestückt in einem mit Flüssigkeit gefüllten Phantom zu einer Erwärmung von bis zu 19,9 °C. Im näheren Umfeld der Katheterspitze in einem Abstand von 3 cm nahm die Erwärmung bis etwa 0,5 °C ab (Wildermuth et al., 1998). Nitz et al. hat in einer Studie mit langen, dünnen metallischen Objekten, wie z.B. Führungsdrähten, die aufgrund ihrer Antennenwirkung zu den Enden hin eine Spannung induzieren können, eine potenzielle Erwärmung in unmittelbarer Nähe der Drähte detektiert (Nitz et al., 2001). Um das Potential der MRT in der interventionellen Radiologie besser zu nutzen, wurden MR-kompatible Führungsdrähte entwickelt (Kos et al., 2009; Tzifa et al., 2010), die bereits kommerziell erhältlich sind.

Nach einer Studie von Ji et al. über das Erwärmungsverhalten von spiralförmigen Stents beeinflusst im MRT neben deren Strebendesign auch die Länge des Stents die spezifische Absorptionsrate (SAR). SAR ist dabei ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der eine Energieaufnahme im menschlichen Körper erfolgt, wenn er einem elektromagnetischen Feld ausgesetzt ist, was somit zu einer Gewebeerwärmung führt (Ji et al., 2019). Wie jedoch bereits Anfang der 2000er Jahre herausgearbeitet wurde, stellen die lokalen Auslöschungsertefakte, welche im MRT durch Stents verursacht werden einen Nachteil für die Visualisierung von Gefäßen mittels MRT dar (Maintz et al., 2001). In einer rezenten Studie von Wegner et al. erwies sich MPI als eine vielversprechende Alternative für eine artefaktfreie Gefäßdarstellung (Wegner et al., 2020).

1.4 MAGNETIC PARTICLE IMAGING (MPI)

MPI ist eine neue dreidimensionale Bildgebungsmodalität, die Anfang der 2000er Jahre vorgestellt wurde. Sie basiert auf der räumlichen Verteilung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPION) welche mit einer hohen Sensitivität mittels statischer und oszillierender Magnetfelder sichtbar gemacht werden können. Sie benötigt somit keine ionisierende Strahlung (Gleich & Weizenecker, 2005). Das physikalische Grundprinzip ist dabei die Erzeugung von höheren Harmonischen der Grund- bzw. Anregungsfrequenz bei Anregung der SPION mittels oszillierender Magnetfelder.

1.4.1 SUPERPARAMAGNETISCHE EISENOXID-NANOPARTIKEL (SPION)

Aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften sind SPION essentiell für die Bildgebung mittels MPI. Im Vergleich zu größeren Partikeln desselben Materials weisen Nanopartikel andere chemische und physikalische Eigenschaften auf. Sind die Partikel klein genug, wird der Kern zu einer einzigen magnetischen Domäne, wodurch die Nanopartikel superparamagnetisch werden (Buzug et al., 2012). Eisen ist beispielsweise eines der Materialien, welches bei Raumtemperatur ferromagnetische Eigenschaften besitzt, wohingegen Eisenoxidnanopartikel superparamagnetische Eigenschaften haben.

Ferromagneten zeichnen sich durch spontan ausgerichtete Bereiche aus, in denen alle Dipole in eine Magnetisierungsrichtung gestellt sind. Diese Bereiche werden auch als Weiß'sche Bezirke oder Domänen benannt (Stöcker et al., 2021). Bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes ändern diese Dipole ihre Magnetisierungsrichtung, indem sie sich entlang des äußeren Magnetfeldes ausrichten. Dies führt zu einer von außen messbaren Magnetisierung. Sobald alle atomaren Dipole parallel zueinander ausgerichtet sind, wird die sogenannte Sättigungsmagnetisierung erreicht. Sobald das äußere Magnetfeld wieder entfernt wird, verbleiben einige Domänen weiterhin in ihrer Ausrichtung, was zu einer Restmagnetisierung führt, die auch als Remanenz bezeichnet wird (Stöcker et al., 2021). Ferromagneten entwickeln durch dieses Auf- und Abregulieren der angelegten Magnetfelder eine Auf- und Entmagnetisierung was zu einer für Ferromagneten typischen Magnetisierungskurve führt, die man als Hystereseschleife (Abb. 2) oder kurz Hysterese bezeichnet (Lindner et al., 2010).

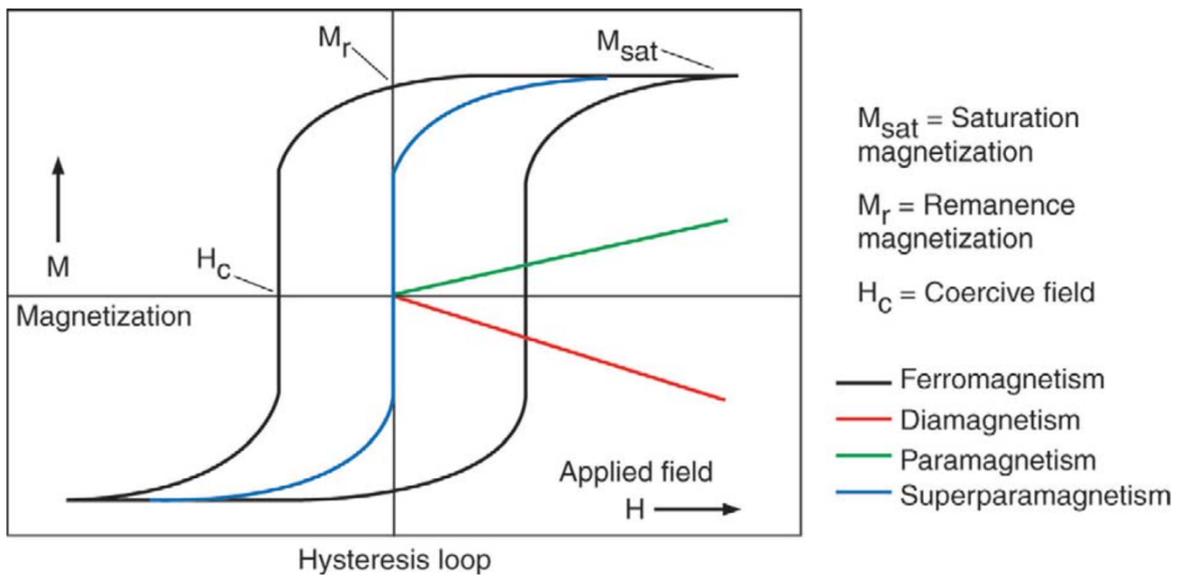


Abb. 2: Hystereseschleife (Hysteresis loop).

Abgebildet ist das Magnetisierungsverhalten (y-Achse) von Ferromagneten, Diamagneten, Paramagneten und Superparamagneten in Abhängigkeit vom angelegten Magnetfeld (x-Achse). Die für Ferromagneten typische Hystereseschleife, die sich aufgrund der Remanenz mit einer großen Fläche zwischen den Kurven darstellt (schwarz) und die für Superparamagneten typische Kurve ohne Remanenz (blau).

Nachgedruckt von "Arruebo, M., Fernández-Pacheco, R., Ibarra, M. R., & Santamaría, J. (2007). Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nanotoday*, 2(3), 22–32.", mit Genehmigung von Elsevier (Arruebo et al., 2007).

Nanopartikel, die superparamagnetische Eigenschaften haben, liegen ebenfalls im „freien Zustand“ in ungeordneter Ausrichtung vor und richten sich bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes entlang der Feldlinien des äußeren Magneten sofort aus. Dies erfolgt bei den SPION in einer nicht-linearen Magnetisierungskurve. Die Reaktion auf ein äußeres Magnetfeld von Superparamagneten ist im Vergleich zu den Ferromagneten viel stärker. Wird das äußere Magnetfeld abgeschaltet, entmagnetisieren diese superparamagnetischen Partikel sofort, wodurch sie wie eine Art Schalter fungieren können (Klostergaard & Seeney, 2012). Da diese Nanopartikel im Idealfall bei der Auf- und Entmagnetisierung keine Remanenz zeigen (Abb. 2), sind sie perfekte Tracer-Materialien für MPI (Buzug et al., 2012). Sie sind ungiftig (Kopp et al., 1997) und werden in der MRT seit einigen Jahrzehnten bereits für spezielle Fragestellungen eingesetzt (Buzug et al., 2012). Für MPI hat sich Resovist (Ferucarbotran, Bayer Schering Pharma AG) als geeigneter bereits klinisch etablierter Tracer herausgestellt (Haegle, Vaalma, et al., 2016), wobei derzeit an vielen weiteren Tracern geforscht wird.

Resovist verteilt sich nach intravenöser Applikation zuerst im intravaskulären Raum, akkumuliert dann schnell in Zellen des retikuloendothelialen Systems und wird dort ultimativ abgebaut. Dieser Abbau erfolgt vorwiegend in Leber und Milz, wobei der Eisenanteil von Resovist dem körpereigenen Eisenpool zugeführt wird. Dort wird er korrelierend zu dem physiologisch verfügbaren Eisen verstoffwechselt. (Bayer Schering Pharma, 2007)

1.4.2 BILDGEBUNG UND REKONSTRUKTION

Durch den speziellen spiegelsymmetrischen Aufbau von Magneten im MPI-Scanner wird ein statisches magnetisches Gradientenfeld erzeugt, das Selektionsfeld. Innerhalb dieses Selektionsfeldes entsteht im Isozentrum des Scanners ein Punkt, in dem die Feldstärke null beträgt, der feldfreie Punkt (FFP). Außerhalb dieses FFPs richten sich nahezu alle SPION aus, liegen im gesättigten Zustand vor und erzeugen somit kein Signal. Nur die Magnetisierung der SPION im FFP kann die charakteristischen nichtlinearen Magnetisierungskurven erzeugen. Mit Hilfe eines oszillierenden Anregungs- oder Modulationsfeldes kann der FFP auf einer Trajektorie verfahren werden. Die Änderung der Magnetisierungskurve von superparamagnetischen Nanopartikeln bei Anlegen des Anregungsfeldes kann mit Hilfe einer Empfangsspule gemessen werden (Gleich & Weizenecker, 2005). Hierbei ergibt sich aus den empfangenen Signalen mittels Fourier-Transformation ein Frequenzspektrum. Die SPION erzeugen neben den Anregungsfrequenzen auch Oberwellen, sogenannte Harmonische. Werden diese Harmonische von der Anregungsfrequenz separiert, kann durch die Intensität der Harmonischen die Signalintensität abgeleitet werden. Diese korreliert mit der Partikelkonzentration.

Für die Rekonstruktion der Bilder ist vorab eine Systemmatrix notwendig, damit der Zusammenhang zwischen dem empfangenen Signal und der räumlichen Partikelverteilung erfasst werden kann. An Methoden zur Akquisition einer Systemmatrix wird seit Beginn der Veröffentlichungen über MPI bereits geforscht. Die ersten Methoden waren messbasierte Methoden, ähnlich einer Kalibriermessung, die vorab mit Hilfe eines Roboters und einer Abtast-Trajektorie eine Systemmatrix erstellt haben. Hierbei muss vor der Bildaufnahme eine SPION Punktprobe an jede Voxelposition des FOVs bewegt werden, um in der Bildrekonstruktion jedem Voxel des FOV eine Signalinformation zuordnen zu können. Die messbasierten Systemmatrizen bilden jeweils den aktuellen Status des MPI Systems ab und können so sehr gute Rekonstruktionsergebnisse bedingen. Sie büßen jedoch aufgrund

ihrer, in Abhängigkeit der Größe des FOV und der Ortsdiskretisierung, langen Messzeit (bis zu drei Tagen) an Praktikabilität ein. (Grüttner et al., 2013)

Um diesen Zeitaufwand zu umgehen, haben Knopp et al. 2010 eine modellbasierte Methode eingeführt, die sowohl die Nichtlinearitäten des Selektionsfeldes als auch die Inhomogenitäten des Anregungsfeldes berücksichtigt. Diese modellierte Systemmatrix wird mit Hilfe eines Signalkettenmodells berechnet und ermöglicht die Rekonstruktion der Teilchenverteilung in einem eindimensionalen Experiment. Zukünftig soll somit eine schnellere Generierung von Systemmatrizes ermöglicht werden. (Knopp et al., 2010)

Nahezu zeitgleich wurde ein System ohne vorherigen Kalibrierungsscan entwickelt, das auf den Annahmen beruht, dass sich die Nanopartikel adiabatisch ausrichten, wenn ein Magnetfeld angelegt wird, dass die Position des FFP bekannt ist und dass der Verlust an niederfrequenter Information wiederherstellbar ist (Goodwill, Konkle, et al., 2012). Das sogenannte x-space Verfahren ist deutlich weniger artefaktanfällig als die Systemmatrix und erfolgt in Echtzeit (Goodwill, Saritas, et al., 2012; Goodwill & Conolly, 2011).

Deutlich weniger zeitaufwändig sind auch neue Methoden wie die Coded Calibration Scenes (CCS) bei der für die Kalibrierung mehrere SPION Proben zufällig innerhalb des FOVs platziert und mittels eines Rotationsaufbaus innerhalb des MPI-Scanners verfahren werden (Ilbey et al., 2019). Hybride Methoden, die teilweise die Messzeit einer Systemmatrix um 96% senken können, nutzen die Magnetic Particle Spectroscopy (MPS) um das Magnetfeld verschiedener MPI-Scanner zu emulieren (von Gladiss et al., 2020).

1.4.3 ANWENDUNGSGEBIETE

Die Abwesenheit ionisierender Strahlung und die sehr hohe Sensitivität unterstreichen neben der hohen räumlichen Auflösung das Potenzial von MPI als neues Bildgebungsverfahren. MPI eignet sich aufgrund seiner sehr hohen Sensitivität mit einer Nachweisgrenze von 5 ng Eisen *in vitro* (Graeser et al., 2017) zum Beispiel für die Tumorbildgebung (Yu et al., 2018) oder für die MPI-gestützte Tumorablation (Salamon et al., 2020). Das hohe Potential von MPI in der quantitativen Bildgebung zeigt sich durch eine lineare Abhängigkeit des MPI-Signals zur Tracer-Konzentration (Saritas, Goodwill, Croft, et al., 2013). Dies ermöglicht eine exzellente Darstellung und die Möglichkeit der Quantifizierung von Gefäßen mittels der SPION im MPI, wobei dies neben der Konzentration des Tracers

auch maßgeblich von dessen Art abhängig ist (Mohtashamdolatshahi et al., 2020). In der CT und MRT bekannte Störartefakte in der direkten Umgebung metallischer Stents wurden im MPI nicht gesehen (Wegner et al., 2020). Da Stents im MPI keine suffizienten Signale generieren und durch den linearen Zusammenhang der Tracer-Konzentration zum MPI-Signal, ist es zusätzlich möglich, das Stentlumen neben der Visualisierung auch exakt mittels MPI zu quantifizieren (Wegner et al., 2021). Dies ist insbesondere in der kardiovaskulären Bildgebung von Interesse, da hier eine genaue Quantifizierung von vaskulären Pathologien, wie zum Beispiel Stenosen für die weitere Behandlung von Patienten von Bedeutung ist (Vaalma et al., 2017). Bei der Abklärung von Koronarstenosen im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) wird in der Regel eine invasive Koronarangiographie oder eine Herz-CT durchgeführt (Stout et al., 2019). Beides geht mit einer erhöhten Strahlenexposition einher.

Neben der quantitativen Charakteristik kann durch die hohe zeitliche Auflösung auch eine Bildgebung in Echtzeit erfolgen. So konnte bereits in Echtzeit gezeigt werden, wie sich der venös applizierte Tracer im kardiovaskulären System einer Maus verteilt (Weizenecker et al., 2009). Da eine Vielzahl von interventionellen Instrumenten im MPI „unsichtbar“ ist, wurden bereits erste Führungsdrähte mit SPION beschichtet und erfolgreich visualisiert (Haegele, Panagiotopoulos, et al., 2016). Ein neuer Ansatz für eine mögliche Translation von MPI in die Interventionen ist das Multicolor-MPI, bei dem mehrere verschiedene SPION sowie mehrere verschiedene Bindungszustände eines SPION voneinander separiert werden konnten (Haegele, Vaalma, et al., 2016). Dies ist notwendig um das Signal vom Gefäßlumen und den verschiedenen Instrumenten zu trennen. Selbst interventionelle Ballondilatationen und Stentimplantationen konnten bereits in Echtzeit MPI-gestützt in einem Phantommodell erfolgreich durchgeführt werden, was die mögliche Anwendung von MPI in der interventionellen Bildgebung hervorhebt (Herz et al., 2019; Herz, Vogel, Dietrich, et al., 2018; Salamon et al., 2016).

Da MPI wie auch MRT oszillierende Magnetfelder für die Bilderzeugung nutzt, könnte dies ein potenzielles Risiko in Bezug auf die Erwärmung metallischer Materialien darstellen. Führungsdrähte und Katheter wurden bereits im MPI untersucht, hierbei zeigten Materialien, die ein MPI-Signal erzeugen teilweise eine maximale Temperatur von bis zu 85°C nach 2 Minuten (Duschka et al., 2014). Eine weitere Studie hat die Erwärmung von endovaskulären Stents in MPI untersucht und hier zeigen können, dass, unabhängig von der Stentlänge, ein steigender Stentdurchmesser mit einem Temperaturanstieg im MPI einhergeht (Wegner et al., 2018). Zusätzlich wurde in dieser Studie ein Nitinol-Stent untersucht,

der ein spezielles Stentdesign mit nichtleitenden Teflon-Einsätzen zwischen den Strebenreihen in radialer Form hat. Dieser Stent zeigte trotz steigendem Durchmesser keine Erwärmung in der Stentmitte (Wegner et al., 2018).

1.5 FRAGESTELLUNG

Um die Aortenisthmusstenose zu behandeln hat sich in den letzten Jahrzehnten eine interventionelle Behandlung als Alternative zur Operation etabliert. Patienten, insbesondere bei dieser Erkrankung Kinder, sollten möglichst strahlenarm behandelt werden um Spätfolgen wie eine Tumorinduktion (Wakeford, 2004) oder Genschäden zu verhindern. Goldstandard für die Ballondilatation und Stentimplantation sind jedoch nach wie vor die auf Röntgenstrahlen basierende Fluoroskopie und DSA. Perspektivische alternative Verfahren für eine Echtzeit-Gefäßdarstellung ohne ionisierende Röntgenstrahlen sind die MRT und das aktuell noch präklinische MPI. Durch die Nutzung von oszillierenden Magnetfeldern spielt die Erwärmung von metallischen Objekten in beiden Modalitäten eine große Rolle für die Patientensicherheit. Einfluss auf das Erwärmungsverhalten hat neben dem Durchmesser in der MRT die Länge des Stents sowie das Stentstrebendesign (Ji et al., 2019). Auch im MPI konnten bereits Erfahrungen mit dem Erwärmungsverhalten einiger Materialien gemacht werden, wobei dies durch den noch präklinischen Status der verfügbaren Scanner noch weiterer Evaluierung bedarf. Möglicherweise könnte das neue Stentdesign des BabyStents einen Einfluss auf das Erwärmungsverhalten des Stents in oszillierenden Magnetfeldern haben. Um Aussagen über die Sicherheit eines Stents zu geben, sollten weitere Sicherheitsmessungen an neuen Geräten erfolgen. Der Fokus dieser Arbeit liegt somit auf der Analyse des Erwärmungsverhaltens des neuartigen brechbaren BabyStents für die Behandlung und Verlaufskontrolle von Aortenisthmusstenosen bei Neugeborenen und Kleinkindern in MRT und MPI. In dieser Arbeit soll eine Einschätzung der Sicherheit dieses Stents erarbeitet werden, die für möglicherweise folgende Tierversuche und die perspektivische humane Anwendung von großer Relevanz ist.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Resultiert eine Erwärmung des BabyStents im magnetischen Wechselfeld des MPI-Scanners?
- Bestätigt sich der beschriebene Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und der Temperaturerhöhung?
- Hat das „Aufbrechen“ der Stentstreben des BabyStents einen Effekt auf die Erwärmung?

- Wie groß ist der Unterschied der Temperaturdifferenz der Stents zwischen MPI und MRT?

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 STENTS UND PHANTOME

Der Versuchsaufbau und die Versuchsdurchführung dieser Arbeit wurden an das bereits publizierte Messprotokoll von Wegner et al. (Wegner et al., 2018) angelehnt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ballon-expandierbare Kobalt-Chrom-Stents (BabyStent, OSYPKA AG, Rheinfelden, Deutschland) untersucht. Die Stents haben ein spezielles „Open-Cell“ Stentdesign, welches mehrfach redilatierbar ist und eine schrittweise Anpassung des Durchmessers von 6 bis 12 mm ermöglicht. Bei Dilatation über den Durchmesser von 12 mm hinaus bricht der BabyStent an Sollbruchstellen auf und verliert somit seine radiale Integrität, wie in Abbildung 3 dargestellt. Da er somit auch an größere Gefäßdurchmesser unbeschränkt adaptierbar ist, kann er lebenslang im Körper verbleiben. Bei Erreichen der Adoleszenz ist das In-Stent-Stenting mittels eines radial geschlossenen Stents vorgesehen. Die maximale Länge des Stents beträgt 15 mm, wobei die Länge mit zunehmendem Durchmesser abnimmt (bei 10 mm Stentdurchmesser weist dieser eine Länge von 14 mm auf, bei 12 mm Durchmesser 13 mm Länge (Grohmann et al., 2016), siehe Abb. 4). Die Strebendicke beträgt 160 μm (Zartner et al., 2018). Der Stent wird auf einem Ballonkatheter geliefert (siehe Abb. 5), der dilatiert einen Durchmesser von 6 mm annimmt.

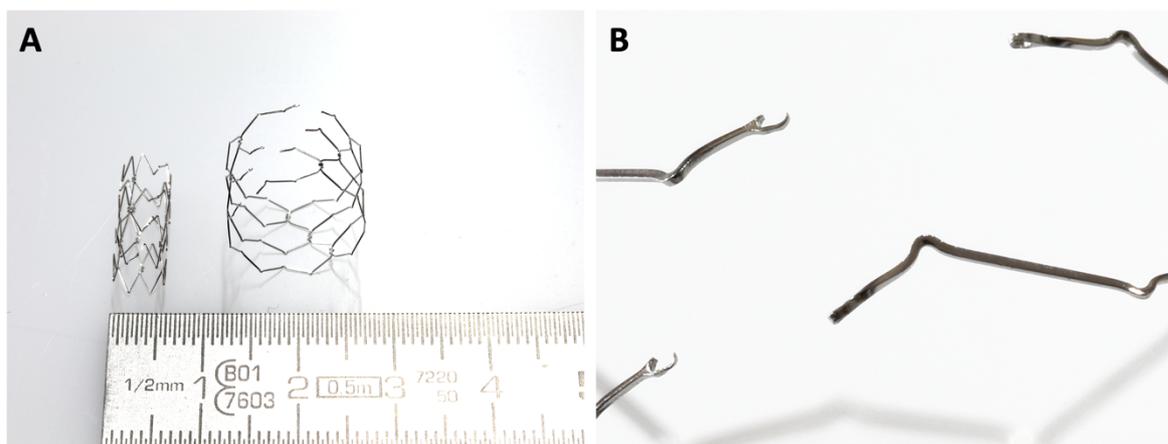


Abb. 3: Abbildung des BabyStents mit geschlossenem und geöffnetem Streben in Bild A. Nahaufnahme der Haken und Ösen Verbindungen in Bild B.

Der Stent links in Bild A hat einen Durchmesser von 6 mm und der Stent rechts in Bild A hat einen Durchmesser von 14 mm. Ab einem bestimmten Durchmesser brechen die Haken aus den Ösen-Verbindungen heraus und die radiale Integrität ist somit unterbrochen. Der Durchmesser des Stents ist somit nicht mehr beschränkt. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

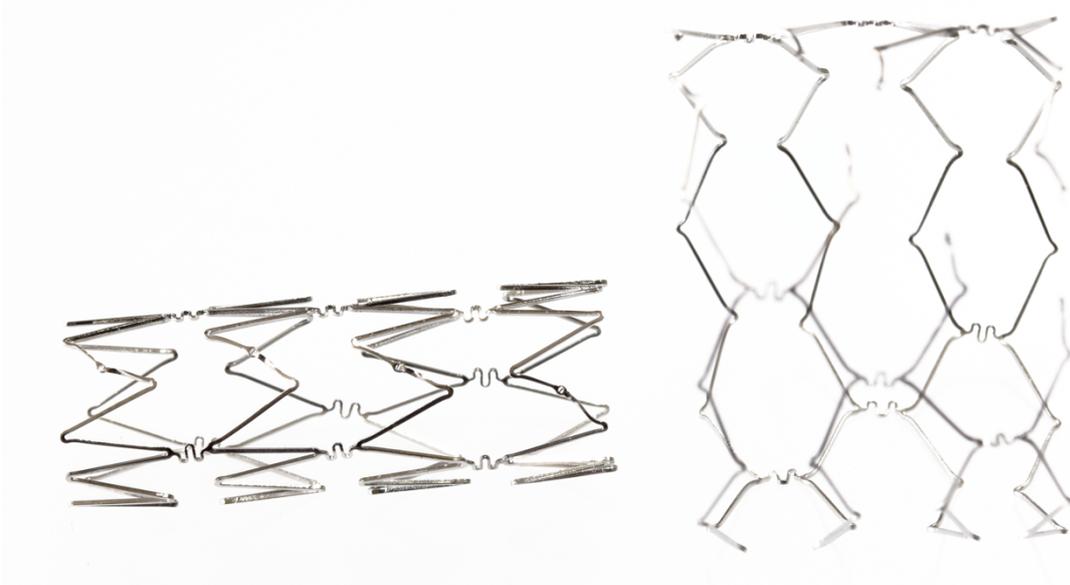


Abb. 4: Abbildung des BabyStents mit geschlossenen (links) und geöffneten Streben (rechts).

Der Stent auf der linken Bildseite hat einen Durchmesser von 6 mm und der Stent auf der rechten Bildseite hat einen Durchmesser von 14 mm. Der Längenverlust des Stents mit steigendem Durchmesser ist deutlich erkennbar. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

In dieser Arbeit wurden zwei Gruppen von den o.g. OSYPKA BabyStents untersucht. In der ersten Gruppe wurden Stents verwendet, die ihre Integrität bei einem Durchmesser von 14 mm verloren (Gruppe A). In der zweiten Gruppe wurden modifizierte Stents untersucht, deren Streben erst ab einem Durchmesser von 16 mm aufbrachen (Gruppe B). Eine Übersicht über die verwendeten Durchmesser der BabyStents und ihre endgültige Konfiguration ist in Tabelle 1 gegeben. Für jede Messung wurden die Stents zuerst mit einem Hochdruckmanometer und dem jeweiligen Ballonkatheter auf einen Durchmesser von 6 mm dilatiert und von dem Ballon gelöst.

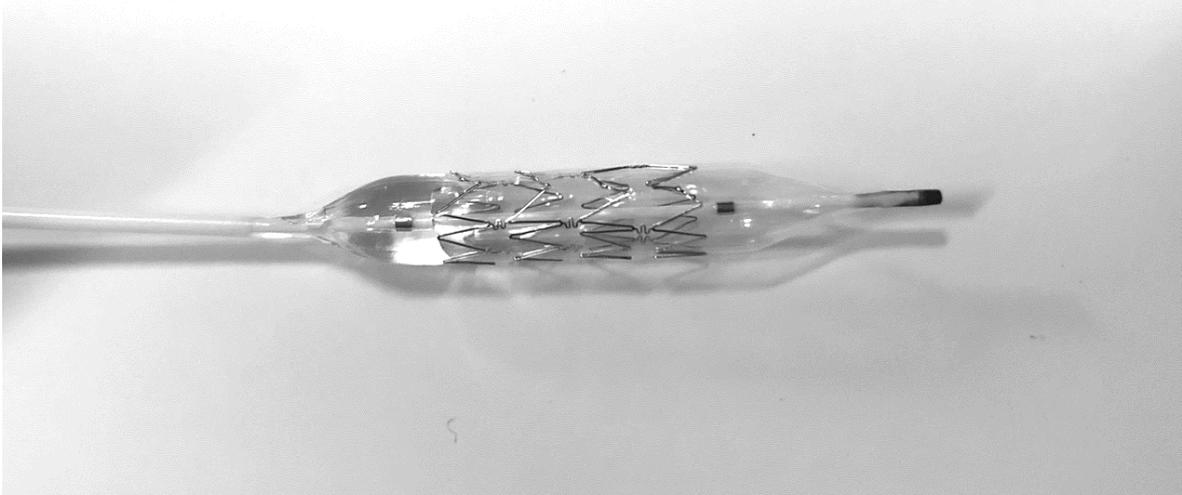


Abb. 5: Abbildung des BabyStents auf dem expandierten Ballonkatheter.
Mit Hilfe des mitgelieferten Ballons auf 6 mm dilatierter BabyStent.

Anschließend wurden die Stents mittig in luftgefüllte transparente, etwa zehn Zentimeter lange Silikon-Gefäßphantome mit einer Wandstärke von zwei Millimetern platziert, die jeweils dem geplanten Stentdurchmesser entsprachen (Abb. 6). Mit Hilfe des Hochdruckmanometers und einem passenden Ballonkatheter wurden sie erneut dilatiert und an die Wand der Gefäßphantome anmodelliert sodass sie fest verankert waren. Somit nahmen sie den entsprechenden Zieldurchmesser an.

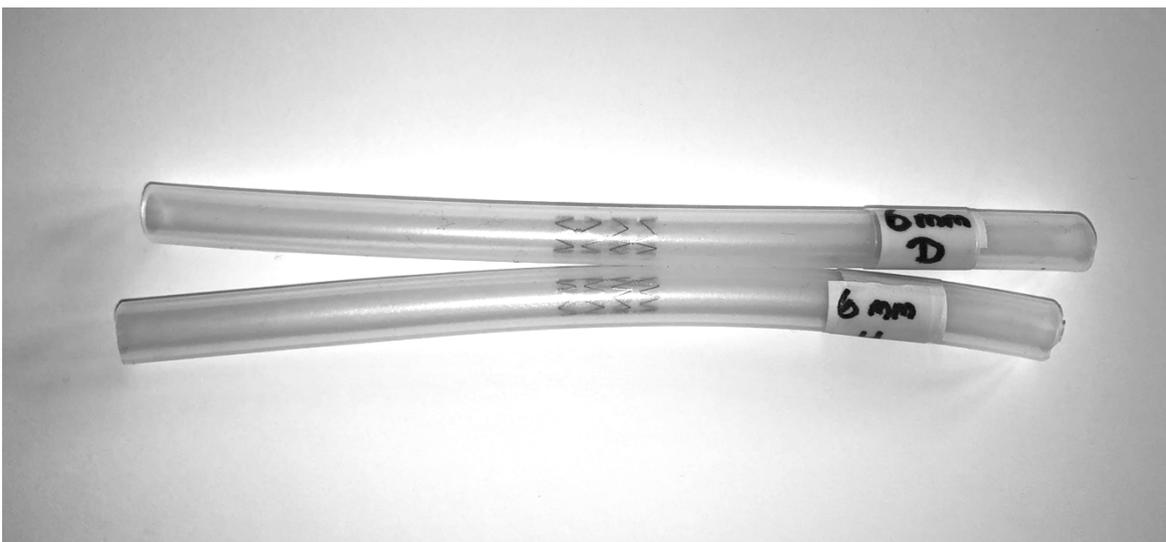


Abb. 6: Abbildung zweier BabyStents in Silikon-Gefäßphantomen.
Jeder Stent wurde mittig platziert und an die Silikonwand mit einem passenden Ballonkatheter anmodelliert.

Tab. 1: Übersicht der verwendeten Stents

Übersicht mit Informationen der untersuchten Stents (Durchmesser in mm, Bezeichnung und Stentkonfiguration mit geschlossenen oder geöffneten Streben)

Durchmesser (mm)	Bezeichnung	Stentkonfiguration
6	6A	geschlossen
6	6B	geschlossen
8	8A	geschlossen
8	8B	geschlossen
10	10A	geschlossen
10	10B	geschlossen
12	12A	geschlossen
12	12B	geschlossen
14	14A	geöffnet
14	14B	geschlossen
16	16A	geöffnet
16	16B	geöffnet

2.2 MESSAUFBAU UND SCAN-PARAMETER

2.2.1 MESSAUFBAU UND TEMPERATURMESSUNG

Für die MPI-Messungen wurden die Gefäßphantome, wie in Abbildung 7 dargestellt, mit den Stents auf einer selbst entworfenen und 3D-gedruckten, nicht magnetischen Halterung mit Anschlussystem für den MPI-Roboterarm mit Hilfe von zwei Gummiringen fixiert. Diese Haltevorrichtung war für die MRT-Messungen nicht notwendig, hier konnten die Gefäßphantome ohne Halterung auf dem MRT-Tisch platziert werden. Während der Messungen wurde das Messsystem der faseroptischen Temperatursonden außerhalb des MPI-Scanners bzw. außerhalb des MRT-Scanners aufbewahrt.

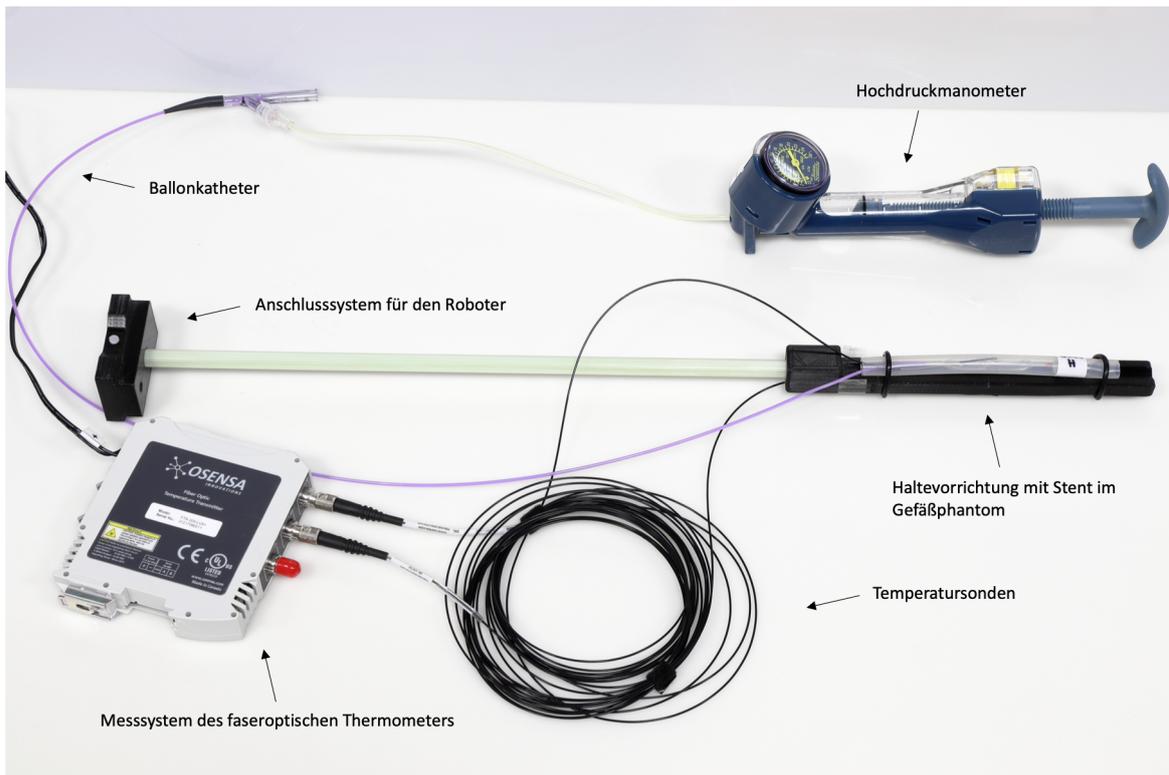


Abb. 7: Abbildung des Messaufbaus für die Temperatur-Messungen

Rechts oben liegt das Hochdruckmanometer für den hier exemplarisch lilafarbenen Ballonkatheter, in der Mitte der Phantomhalter mit dem links am Bildrand befindlichen Verbindungsstück für den Roboter des MPI-Scanners und dem rechts im Bild erfassten Gefäßphantom, welches an der Haltevorrichtung fixiert wurde. Links unten im Bild ist das faseroptische Thermometer mit der Referenz- und der Probestemperatursonde. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

Um vorab den Bereich der höchsten Temperaturentwicklung des BabyStents zu identifizieren, wurden zuerst Pilotversuche mit einer Wärmebildkamera (Testo 890-2, Testo, Lenzkirch, Deutschland) durchgeführt. Dafür wurde ein auf 12 mm dilatierter Stent in dem entsprechenden Stentphantom im MPI-Scanner untersucht und unmittelbar im Anschluss eine Wärmebildaufnahme außerhalb der Scannerbohrung durchgeführt. Hierbei zeigte der mittlere Bereich des Stents in der Wärmebildaufnahme die höchste Temperatur (Abb. 8).



Abb. 8: Thermografie.

Thermografische Darstellung des Gefäßphantoms mit Stent nach einer exemplarischen MPI-Messung. Die Bezeichnung des Phantoms auf dem Foto „12 mm H“ entspricht der späteren Bezeichnung eines geschlossenen Stents mit 12 mm Durchmesser „12A“, wobei das H ursprünglich für „heil“ stand. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

Daher wurde für die Temperaturmessungen dieser Bereich als Messbereich festgelegt. Für die Messung wurde ein faseroptisches Thermometer (FTX-300 Lux+, Osensa, Coquitlam, Kanada) verwendet, dessen Temperaturmesssonde im mittleren Bereich des Stents positioniert wurde. Die Spitze der Temperatursonde wurde direkt an den Stentstreben platziert. Um eine Dislokation zu verhindern, wurde sie mit einem passenden, vorab zum Dilatieren und Anmodellieren genutzten, luftgefüllten Ballonkatheter während der Messungen in Position gehalten. Da Luft eine gute Isolationsfähigkeit besitzt, wurde der Ballonkatheter entgegen der klinischen Praxis nicht mit Wasser inflatiert. So sollte gewährleistet werden, dass die gemessene Temperatur möglichst genau der absoluten Erwärmung der Stentstreben entspricht. Um die Umgebungstemperatur innerhalb der Scannerbohrung zu messen, wurde eine Referenzsonde an der Unterseite des Phantomhalters ohne Kontakt zum Gefäßphantom angebracht (Abb. 9).

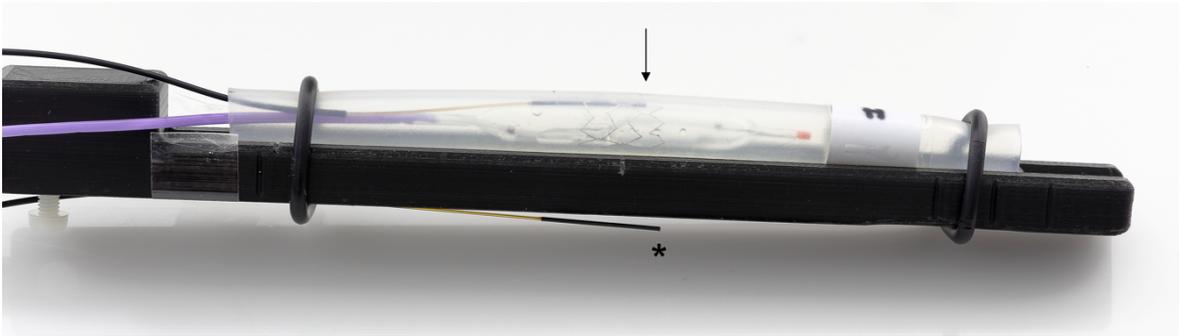


Abb. 9: Gefäßphantom mit Temperatursonden.

Abbildung des Stents in dem Silikongefäß-Phantom mit der mittels luftgefüllten Ballonkatheter (lilafarben) fixierten Temperatursonde direkt an den Stentstreben befestigt (Pfeil) und einer Referenzsonde am Boden des Phantomhalters (Sternchen). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

2.2.2 MPI-SCANNER

Die Messungen wurden in einem präklinischen, kommerziellen MPI-Scanner (MPI 25/20FF, Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland) des Instituts für Medizintechnik der Universität zu Lübeck durchgeführt (Abb. 10).



Abb. 10: Präklinischer MPI-Scanner der Bruker BioSpin MRI GmbH im Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck

Abbildung des MPI-Scanners mit der Scannerbohrung mittig oberhalb des Tisches. Das Fenster hinten links am Scanner (Pfeil) ermöglicht die Probeneingabe für die Messungen.

Für die Messungen wurden die Gefäßphantome auf einem nicht magnetischen Phantomhalter in Längsrichtung zu der Scannerbohrung ausgerichtet (Abb. 11). Diese Orientierung entspricht im MPI-Scanner einer Ausrichtung entlang der X-Achse, wobei die räumlichen Achsen in MPI-Scannern dieses Typs und in klinischen Geräten wie CT oder MRT, unterschiedlich bezeichnet werden (siehe Abb. 12).

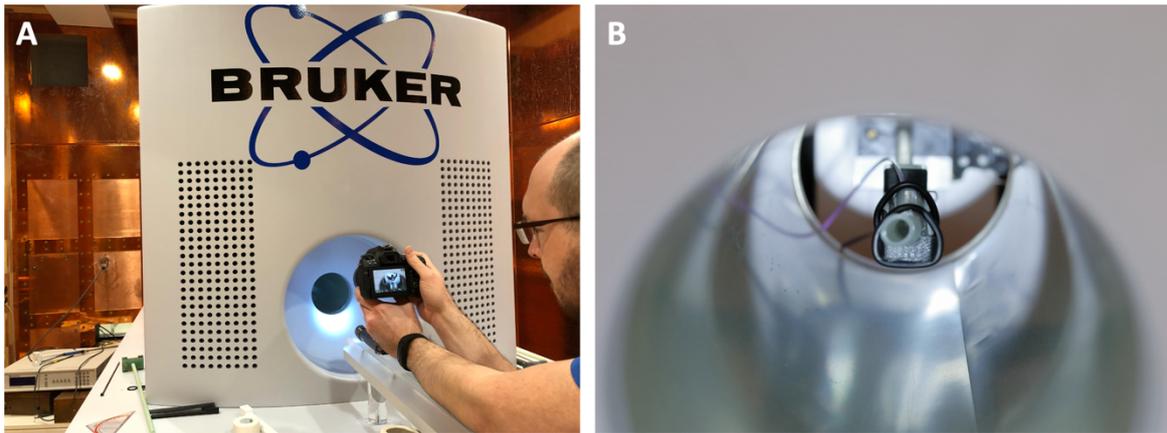


Abb. 11: Abbildung des MPI-Scanners und der Scannerbohrung

Bild A: Fotoaufnahme der Scannerbohrung des MPI-Scanners des Instituts für Medizintechnik der Universität zu Lübeck in der Abschirmkabine. Bild B: Abbildung der Haltevorrichtung mit dem Gefäßphantom in der Mitte der Scannerbohrung. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

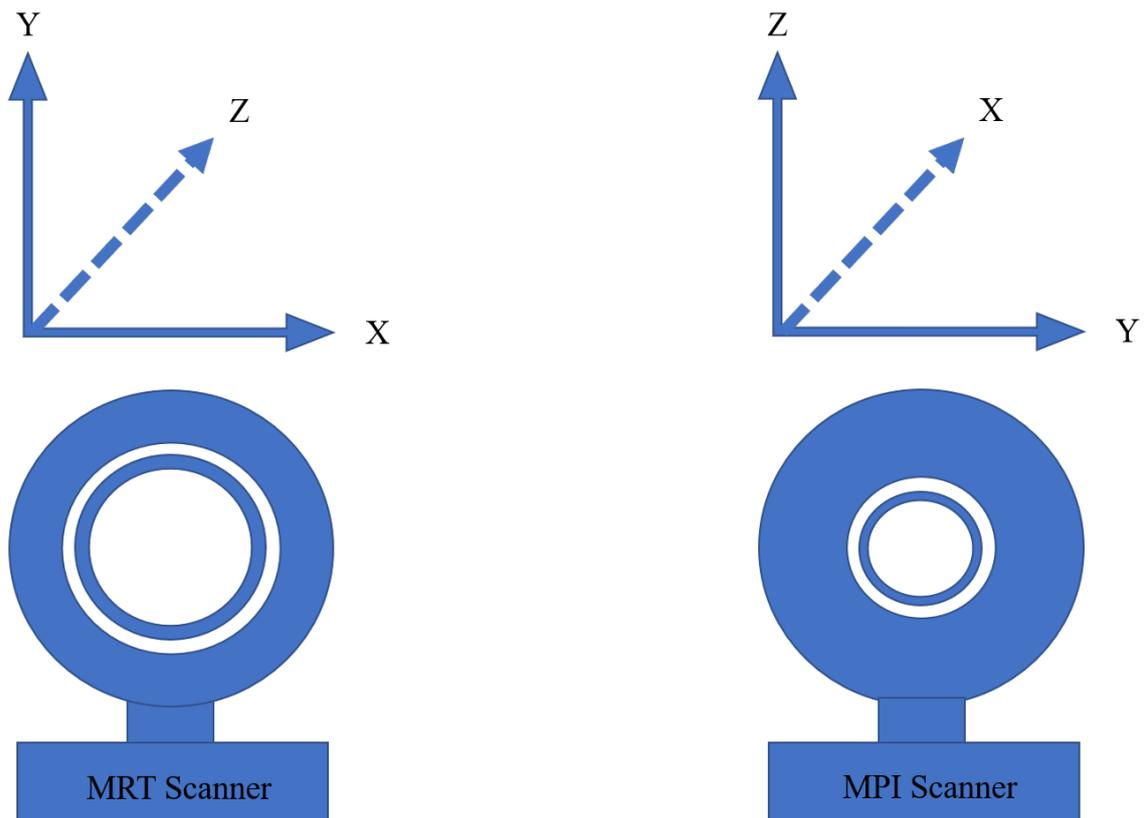


Abb. 12: Achsenbezeichnung.

Übersicht über die Achsenbenennung im MRT- und MPI-Scanner.

Der Phantomhalter wurde mit dem Roboter des MPI-Scanners verbunden und anschließend in die Mitte der Scannerbohrung gefahren, sodass der Stent in seinem jeweiligen Gefäßphantom zentriert, mittig im Bildfeld, dem „field of view“ (FOV) platziert werden konnte. Es wurden BabyStents der Gruppen A und B jeweils mit den Durchmessern 6, 8, 10, 12, 14 und 16 mm im MPI-Scanner getestet (siehe Tabelle 1). Die Scannerbohrung weist einen Durchmesser von 12 cm auf. Der Scanner hat eine Anregungsfrequenz in x-, y- und z-Richtung von 24,5 kHz, 26,0 kHz und 25,3 kHz. Es wurde eine Anregungsfeldstärke von 12 mT in den drei Raumrichtungen eingestellt. Die Gradientenfeldstärke des Scanners betrug 2,5 T/m in z-Richtung und 1,25 T/m in x- und y-Richtung. Die Größe des FOVs war 19,2 x 19,2 x 9,6 mm. Da das einmalige Abtasten des gesamten FOVs 21,54 ms dauerte, ergab sich daraus eine Bildwiederholrate von 46 pro Sekunde. Insgesamt wurden 20.000 Wiederholungen pro Scan für die Temperaturmessungen durchgeführt, woraus sich eine Messzeit von 7 Minuten und 11 Sekunden ergab. Diese Messdauer wurde gewählt, um eine möglichst lange MPI-Bildgebungssequenz wie in einem klinischen Szenario darzustellen.

2.2.3 MRT-SCANNER

Um das Erwärmungsverhalten der Stents im MPI mit einer klinisch etablierten Methode zu korrelieren, wurden MRT-Messungen mit einem nahezu identischen Temperaturmessaufbau durchgeführt, wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben.

Es wurden drei Stents untersucht: der kleinste BabyStent mit geschlossenen Streben (Stent 6A) und der größte Stent, welcher mit geöffneten (Stent 14A) und geschlossenen Streben vorlag (Stent 14B). Die luftgefüllten Phantome wurden, identisch zu den Messungen im MPI-Scanner, longitudinal zur Scannerbohrung im Isozentrum eines klinischen Ganzkörper-MRT-Scanners platziert (Ingenia 3.0 T, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland). Zusätzlich zu der Ausrichtung entlang der Longitudinalachse (Z-Achse im MRT, siehe Abb. 12), wurden die drei Stents mit ansonsten zu MPI identischem Versuchsaufbau für einen zusätzlichen Informationsgewinn entlang der X-Achse im MRT (siehe Abb. 12) gemessen. Die Proben wurden mittig in einer 20-Kanal-Körperspule positioniert. Eine klinisch eingesetzte T2-gewichtete Single-Shot TSE Sequenz wurde für die Messung verwendet. Diese T2-gewichtete Single-Shot TSE Sequenz hatte eine TR von 5073 ms und eine TE von 80 ms, einen Flipwinkel von 90° und ein FOV von 220 x 220 x 42 mm. Dies entsprach einer akquirierten Matrix von 440 x 440, 12 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm, einer

Überlappung von 0,5 mm und einem TSE-Faktor von 231. Um Vergleichbarkeit zu garantieren, betrug die Dauer der Sequenz nahezu analog zu der MPI-Scandauer 7 Minuten und 6 Sekunden. Da entsprechend der Literatur nur geringe Änderungen der Erwärmung von Stents in der MRT beschrieben sind (Bartels et al., 2001; Shellock & Shellock, 1999), wurde bewusst und analog zu den MPI-Messungen eine lange Scandauer generiert. Somit wurde ein möglichst hoher Energieeintrag und damit eine potentiell drastische Erwärmung erwartet. Um sicherzustellen, dass der Scanner die Bildgebungssequenz auslöst, wurden zwei MRT-Phantomflaschen (1 Liter, Phantom Bottle 1000 cc L11, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) im FOV direkt neben dem entsprechenden Gefäßphantom im Scanner platziert ohne Kontakt zu diesem zu haben. Diese Phantomflaschen waren mit einer Mischung aus demineralisiertem Wasser, Kupfersulfat-Pentahydrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0,77 g/l), Arquad (1 ml/l, 1%ige Lösung) und Schwefelsäure (H_2SO_4 , 0,15 ml/l, 0,1 mol/l) gefüllt und dienten dazu, dass der Scanner ein Signal generieren kann.

2.3 DATENAUSWERTUNG

Die Messdaten der Temperatursonden wurden mit Hilfe des Programms FTX Professional Software (Osensa, Coquitlam, Kanada) erfasst. Die Daten konnten nach der Messung als CSV-Datei exportiert werden und wurden mittels der Software Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) ausgewertet. Es wurde jeweils von der am Anfang und Ende der Messung erfassten Temperatur des Stents ($\Delta T_{\text{Stent}} = T_{\text{Smax}} - T_{\text{S0}}$) die Temperatur der Referenzprobe ($\Delta T_{\text{Ref.}} = T_{\text{Rmax}} - T_{\text{R0}}$) subtrahiert:

$$\Delta T = (T_{\text{Smax}} - T_{\text{S0}}) - (T_{\text{Rmax}} - T_{\text{R0}})$$

Das Maximum der resultierenden Temperaturdifferenz während der Scans wurde als ΔT definiert. Die absolute Ungenauigkeit des Messaufbaus betrug 0,1 K. Daher wurde in dieser Studie eine Temperaturdifferenz von mehr als 0,1 K als Erwärmung definiert. Die Daten wurden anschließend in Matlab graphisch aufbereitet. Eine Normalverteilung der Daten der geschlossenen Stents wurde mittels Shapiro-Wilk-Test in SPSS (IBM SPSS Statistics für Mac, Version 28.0, Armonk, New York, USA) überprüft. Der Zusammenhang zwischen der Erwärmung der Stents mit steigendem Durchmesser bei geschlossenen Stentstreben wurde anschließend mittels Pearson's Korrelationskoeffizient ermittelt.

3 ERGEBNISSE

3.1 MPI-MESSUNGEN

Insgesamt zeigten alle Stents im MPI-Scanner einen messbaren Temperaturanstieg $> 0,1$ K, wie in Tabelle 2 und Abbildung 13 dargestellt. Der steilste Anstieg und damit das Maximum der Temperaturänderung über die Zeit, zeigte sich innerhalb der ersten zwei Minuten des MPI-Scans, während sich danach die Temperaturen zunehmend asymptotisch einem Plateau annähern. An dieser Stelle sei nochmal erwähnt, dass die Stents von Gruppe A und B sich dahingehend unterscheiden, dass der Durchmesser variiert, bei dem die Streben ihre Integrität verlieren. Der höchste Temperaturanstieg wurde von dem größten geschlossenen Stent (Stent 14B, Abb. 13) erreicht, den niedrigsten Temperaturanstieg verzeichnete der größte Stent mit geöffneten Streben (16B, Abb. 13). Bei der Untersuchung von baugleichen Stents (Durchmesser: 6 bis 12 mm) variierte der gemessene Temperaturanstieg bis zu 1,1 K (z. B. Stent 12 mm, Gruppe A/B: $\Delta T=2,3$ K/3,4 K, Tabelle 2).

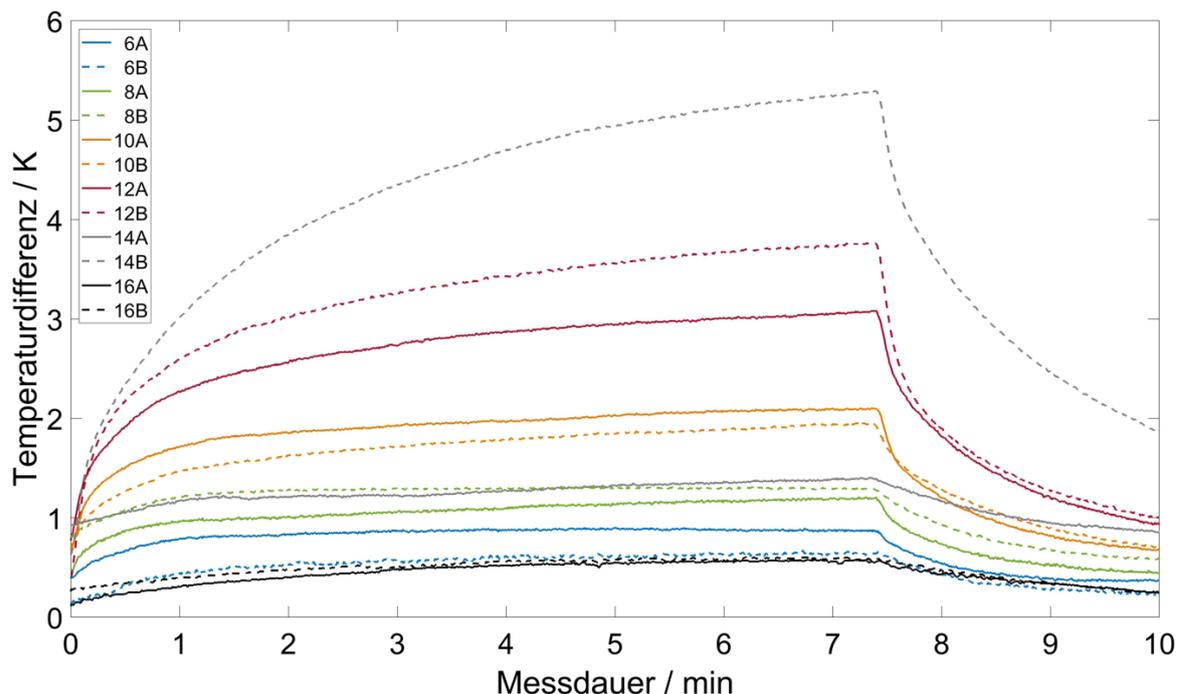


Abb. 13: Temperaturkurven der gemessenen Stents im MPI.

Die Hoch- und Runterregulierung der Anregungsfelder benötigt ca. 20 Sekunden und muss somit zu der Messzeit addiert werden. Die Bezeichnung der Stents basiert auf ihrer Gruppenzugehörigkeit mit dem Durchmesser und der Konfiguration der Streben. Die Referenztemperatur wurde bei den abgebildeten Temperaturkurven von der direkt am Stent gemessenen Temperatur subtrahiert.

Tab. 2: Überblick über die gemessenen Temperaturdifferenzen (ΔT) in MPI.

Erwärmung der Stents von Gruppe A (geöffnet bei 14 mm) und Gruppe B (geöffnet bei 16 mm).

Durchmesser (mm)	ΔT Gruppe A (K)	ΔT Gruppe B (K)
6	0,5	0,5
8	0,7	0,5
10	1,4	1,3
12	2,3	3,4
14	0,5	4,7
16	0,5	0,3

Eine Normalverteilung der Temperaturerwärmung der geschlossenen Stents mit steigendem Durchmesser wurde mittels Shapiro-Wilk Test ermittelt. Die Signifikanz nach Shapiro-Wilk wurde für ΔT der Stents mit geschlossenen Streben der Gruppe A (6-12 mm) mit 0,64 berechnet und für ΔT der Stents mit geschlossenen Streben der Gruppe B (6-14 mm) mit 0,23. Somit liegen beide über einer Signifikanz $> 0,05$ was eine Annahme der Nullhypothese bedeutet, und somit für eine Normalverteilung spricht (IBM SPSS Statistics für Mac, Version 28.0, Armonk, New York, USA (2021)). Unter dieser Voraussetzung wurde angenommen, dass ein quadratischer Zusammenhang zwischen der Temperaturdifferenz und dem Stentdurchmesser besteht. Bei den Stents mit geschlossenen Stentstreben nahmen die gemessenen Temperaturdifferenzen in direkter Korrelation mit dem Stentdurchmesser bis zu 12 mm bzw. 14 mm zu, während die Stents mit diskontinuierlichen Streben lediglich eine Temperaturdifferenz von maximal 0,5 K zeigten (Abb. 14). Daher wurde eine direkte Korrelation der Quadratwurzel der Temperaturdifferenz zu dem Stentdurchmesser berechnet. Diese Korrelation zwischen dem Durchmesser der Stents mit geschlossenen Streben und der Quadratwurzel der gemessenen Temperaturdifferenz wurde mittels Pearson's Korrelationskoeffizienten (r) ermittelt und betrug für Stents der Gruppe A von 6 mm – 12 mm $r = 0,99$ und für Stents der Gruppe B von 6 mm – 14 mm $r = 0,96$. Es bestand somit eine direkte Korrelation zwischen dem Stentdurchmesser und dem gemessenen Temperaturanstieg der Stents mit geschlossenen Streben.

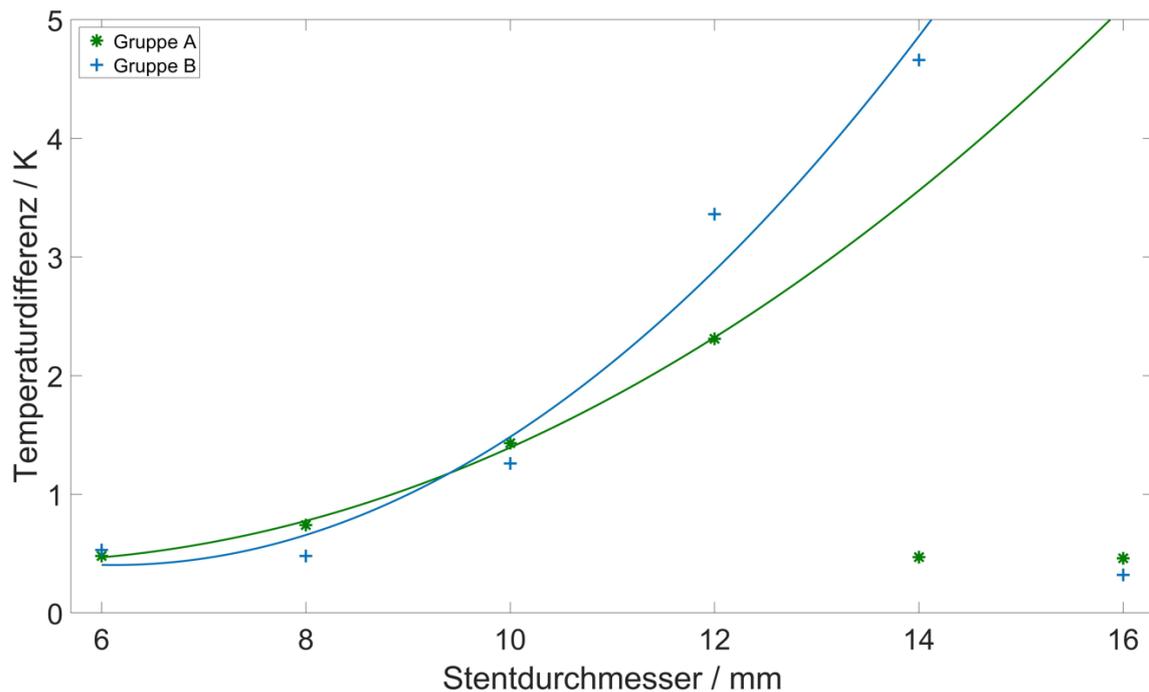


Abb. 14: Kurvenanpassung des Temperaturanstiegs der Stents der Gruppen A und B mit steigendem Durchmesser im MPI.

Darstellung der direkten Korrelation zwischen Stentdurchmesser und gemessener Temperaturdifferenz bis zu dem Punkt, an dem die Integrität der Streben unterbrochen wurde. Dieser Effekt lässt sich beispielhaft am Vergleich der Stents 14A und 14B beobachten, wobei der Stent mit gebrochenen Streben (14A) einen geringeren Temperaturanstieg ($\Delta T = 0,5 \text{ K}$) im Vergleich zum Stent mit durchgehenden Streben (14B; $\Delta T = 4,7 \text{ K}$) hat.

3.2 MRT-MESSUNGEN

In der MRT wurde kein Anstieg der Temperatur von $> 0,1 \text{ K}$ und somit keine Erwärmung der in zwei Raumrichtungen untersuchten Stents detektiert, wie in Abbildung 15 dargestellt. Die Erwärmungskurven der MRT-Messungen zeigten geringe negative Steigungen bzw. im Falle des Stents 14A eine wellenförmige Drift, welche am ehesten auf den Kühleffekt der Klimaanlage im Scannerraum zurückzuführen sind. Der differente Startpunkt der Graphen auf der y-Achse ist bedingt durch die unterschiedliche Starttemperatur der Messungen. Diese sind nicht nachträglich genullt worden.

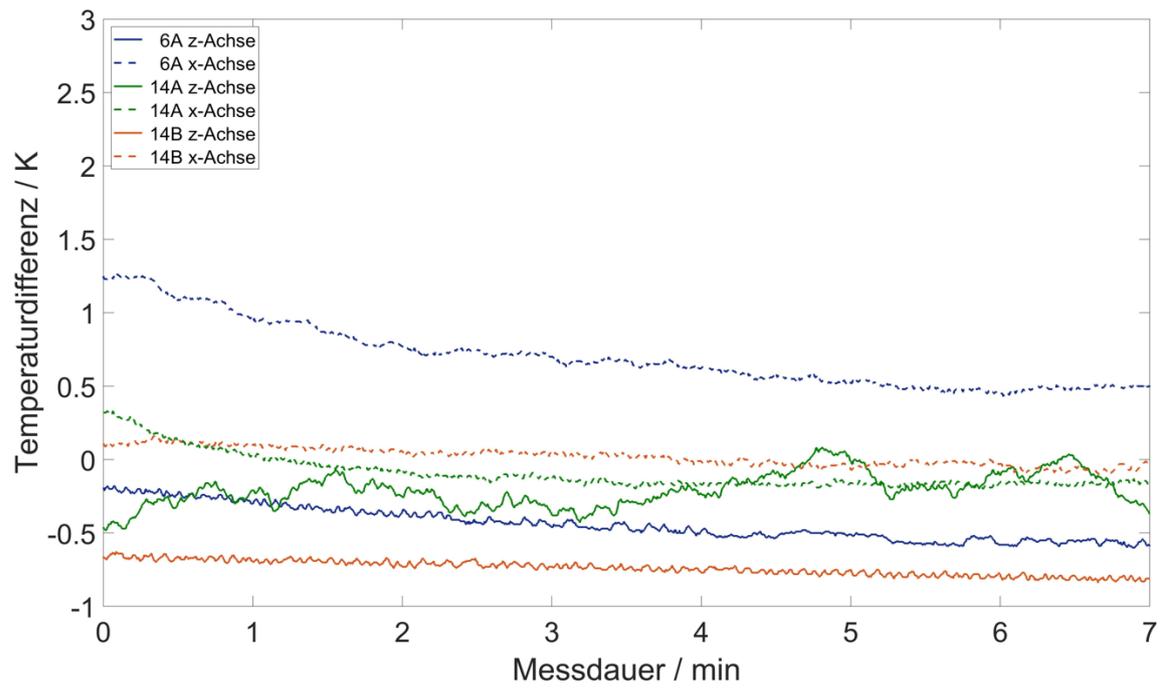


Abb. 15: Temperaturkurven der gemessenen Stents im MRT.

Temperaturkurven der Stents während etwa jeweils 7-minütiger MRT-Scans.

4 DISKUSSION

Für die Behandlung der Aortenisthmusstenose im Kindesalter hat die interventionelle Therapie seit mehreren Jahrzehnten eine bedeutende Rolle eingenommen. Einer der im Kindesalter durchführbaren Ansätze ist dabei die Stentimplantation. Da diese nach wie vor unter Fluoroskopie und digitaler Subtraktionsangiographie bzw. Fluoroskopie als Goldstandard durchgeführt wird, Kinder jedoch sehr strahlensensibel sind (Fucic et al., 2007), gilt es hier Alternativen aufzuzeigen und deren Risiken abzuschätzen. Aufgrund seiner hohen Sensitivität, der Möglichkeit einer quantitativen und Echtzeit-Bildgebung könnte MPI hier eine sehr gute Alternative darstellen. Es ist bereits bekannt, dass ferromagnetische Objekte sowohl in der MRT als auch im MPI durch die oszillierende Charakteristik der Magnetfelder eine Erwärmung der näheren Umgebung sowie des Materials selber induzieren können (Duschka et al., 2014; Wildermuth et al., 1998). Es gibt jedoch bestimmte Stentgeometrien, die nur zu einer geringen, oder sogar zu gar keiner messbaren Erwärmung im MPI führen (Wegner et al., 2018). Der in dieser Studie untersuchte redilatierbare BabyStent besteht aus einer Kobalt-Chrom-Legierung. Das spezielle Stentdesign ermöglicht ab einem Durchmesser von > 12 mm ein gezieltes Aufbrechen der Streben und somit durch die radiale Öffnung eine Anpassung an zwischenzeitlich gewachsene, größere Gefäßdurchmesser. In den MPI Messungen dieser Studie kam es zu dem bekannten Phänomen (Wegner et al., 2018), dass die gemessene Temperatur bei geschlossenen Streben mit zunehmendem Stentdurchmesser um bis zu 4,7 K anstieg. Das gezielte Aufbrechen des BabyStents hatte zur Folge, dass sich in diesem radial geöffneten Zustand nur noch eine minimale Erwärmung von maximal 0,5 K zeigte. In den durchgeführten MRT-Messungen zeigte er keine Erwärmung. Somit ist die zentrale Aussage dieser Studie, dass es aufgrund dieser nur niedrigen Erwärmung des BabyStents im MPI und nicht vorhandenen Erwärmung in der MRT sicher erscheint, den Stent in zukünftigen *in vivo* MPI- und MRT-Versuchen zu testen.

Die Erwärmung von ferromagnetischen Objekten beruht sowohl im MPI als auch in der MRT auf zwei unterschiedlichen Mechanismen. Erstens ändern die ferromagnetischen Domänen metallischer Objekte ihre Orientierungen infolge der oszillierenden Magnetfelder, was auch als Ummagnetisierung bezeichnet wird. Die dabei entstehende Energie wird in Form von Wärme abgegeben, dem sogenannten Ummagnetisierungsverlust. Zweitens werden während der Bildgebungssequenzen Wirbelströme induziert, da Stents in der Regel aus elektrisch leitfähigen Metallen bestehen. Die Erzeugung von Wirbelströmen ist

unter anderem von der Geometrie, der Ausrichtung und dem Material des metallischen Objekts abhängig (Camacho et al., 1995), wobei schon 1995 angenommen wurde, dass eine Unterbrechung der Leitungsbahn zu einer Reduktion der Hochfrequenz-Wirbelströmen führen könnte. HF-induzierte Wirbelströme können aufgrund des käfigartigen Designs von Stents zu einer Abschirmung von Spins innerhalb der Stents führen, was im MRT als Wirbelstrom-Artefakte im Lumen des Stents ersichtlich werden kann (Bartels et al., 2001). Nach Faraday's-Gesetz steigt unter anderem die Menge der induzierten Wirbelströme in elektromagnetischen Feldern mit zunehmendem Materialdurchmesser. Dieser Zusammenhang konnte bereits in einer rezenten *in vitro* Studie für Stents in MPI nachgewiesen werden (Wegner et al., 2018). Bei den MPI-Messungen des BabyStents ließ sich dieser Effekt in dieser Studie ebenfalls bei den Stents in geschlossener Konfiguration beobachten.

Eine zusätzliche Beobachtung der Studie von Wegner et al. war, dass ein in Längsrichtung diskontinuierliches Stentstrebendesign, z.B. mit Teflon-Interponaten, eine Erwärmung verhindert (Wegner et al., 2018). In dieser Arbeit konnte nun ergänzend gezeigt werden, dass durch den Verlust der radialen Integrität der Stentstreben des BabyStents die Wärmeentwicklung in der Stentmitte relevant reduziert wird. Das Brechen der Stentstreben scheint die Leitfähigkeit dieses neuartigen Stentdesigns stark zu beeinflussen und damit die Menge der Wirbelströme zu reduzieren (Camacho et al., 1995). Für zukünftige MRT- und MPI-kompatible Stentdesigns sind diese nicht leitfähigen Interponate ein bedeutsamer Ansatz, insbesondere für großlumige Stents, bei denen es erwartungsgemäß zu einer stärkeren Erwärmung kommen könnte.

Obwohl die Hochfrequenzfelder in der MRT im Megahertz-Bereich liegen, also deutlich oberhalb der Frequenzen im MPI, scheint dies zusätzlich zu den Gradientenpulsen einen geringeren Einfluss auf die Erwärmung von ferromagnetischen Materialien zu haben als beim MPI, wo die Schwingungsfrequenzen etwa 25 Kilohertz aufweisen. Außerdem können die Ummagnetisierungsverluste im MRT eventuell durch das statische B₀-Feld unterdrückt werden, da innerhalb des Feldes ferromagnetisches Material gesättigt vorliegt (Wegner et al., 2018). Das statische Selektionsfeld des MPI-Scanners scheint zu gering, um eine Sättigung von metallischen Materialien innerhalb des Bildfeldes zu bedingen. Wie bereits erwähnt, wurden in der Literatur nur geringe Temperaturerhöhungen von Stents während MRT-Untersuchungen beschrieben (Shellock & Shellock, 1999). Es ist daher anzunehmen, dass das Erwärmungsverhalten von Stents keinen limitierenden Faktor für die Sicherheit von MRT-Untersuchungen darstellt.

In dieser Studie konnte während der MRT-Messungen keine Erwärmung der BabyStents festgestellt werden. Auch im MPI betrug die gemessene Erwärmung weniger als 5 K. In diesem Bereich von Erwärmungen zwischen 3,5 und 5 K wurden in Studien zwar Auswirkungen auf die Zellreplikation beschrieben, jedoch sind makromolekulare Veränderungen bei einer Temperaturerhöhung von mehr als 6 K deutlich häufiger (Roti Roti, 2008). So hemmt zum Beispiel eine Temperaturerhöhung von 6 K die Proliferation der glatten Muskulatur von Gefäßwänden (Orihara et al., 2002). Zusätzlich muss angemerkt werden, dass das Platzieren der Stents in luftgefüllten Silikonphantomen ein Worst-Case-Szenario darstellt. *In vivo* muss der zusätzlich kühlende Effekt des Blutflusses ergänzend berücksichtigt werden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass unter realen Bedingungen die in dieser Studie beobachtete Erwärmung der BabyStents klinisch nicht relevant sein wird. Eine Scandauer von etwa 7 Minuten wurde gewählt, da selbst während einer komplexen Intervention diese Scandauer einer Bildgebungssequenz nicht überschritten werden sollte. Dies soll eine möglichst repräsentative Aussage für klinische Anwendungen ermöglichen, sowohl im MPI als auch in der MRT.

Die Durchführung von Interventionen in der MRT ist aufgrund mehrerer Herausforderungen aktuell noch nicht vollständig klinisch etabliert. Die im Vergleich zur DSA recht lange Bildaufnahmezeit, während derer jegliche Bewegungen zu Artefakten führen, sowie das lange Liegen in der Gantry erfordern eine hohe Compliance des Patienten bzw. eine Sedierung von Kleinkindern. Für eine exakte Gefäßdarstellung wird im MRT ein gadoliniumbasiertes Kontrastmittel verwendet, welches in der Regel gut verträglich ist, jedoch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder für Patienten mit Gadolinium-Allergie ein Risiko darstellt (Sammet, 2017). Hierbei gibt es neuere Ansätze, wie zum Beispiel die time-of-flight Angiographie, welche eine Gefäßdarstellung ohne Kontrastmittel ermöglicht (Frölich et al., 2011). Trotzdem sind auch in der MR-Angiographie Auslöschungsartefakte angrenzend an Kalk oder Stents zu beobachten, die in der Gefäßdiagnostik eine exakte Lumenquantifizierung erschweren oder sogar verhindern können. Konventionelle MRT-Scanner erlauben darüber hinaus keinen komfortablen Zugang zum Patienten der während des Eingriffs und insbesondere in Notfallsituationen notwendig ist. Des Weiteren schränkt nicht nur die lokale Erwärmung in der Nähe leitfähiger Metalle im Körper (Schick, 2019) die Nutzung der MRT für Interventionen ein, auch begrenzt die noch ungenügende MRT-Kompatibilität etablierter Instrumentarien und medizinischer Geräte deren Verwendung stark.

Die neue Bildgebungsmodalität MPI steht derzeit mit seinem präklinischen Status noch vor der Transformation zur klinischen Bildgebung. Viele Vorteile qualifizieren die Methode jedoch in großem Maße für den Einsatz zum Monitoring von Stentimplantationen, insbesondere thorakal. Die kurze Bildaufnahmezeit eines 3D-Volumens liegt in einem Bereich von wenigen Millisekunden, womit z.B. auf lange Atemkommandos verzichtet werden kann. Die Möglichkeit zur Echtzeit-Bildgebung (Grothoff et al., 2014; Herz, Vogel, Dietrich, et al., 2018) im MPI ist außerdem Voraussetzung für eine suffiziente Interventionsführung. Die exakten Quantifizierungsmöglichkeiten mittels MPI könnten vorab eine genaue Stenosegraduierung ermöglichen (Herz, Vogel, Kampf, et al., 2018; Vaalma et al., 2017). Darüber hinaus könnte in Follow-Up Untersuchungen das Stentlumen nicht invasiv mit hoher Genauigkeit dargestellt werden (Wegner et al., 2021). Auch die Zugangsmöglichkeiten während einer Intervention könnten durch bereits vorgestellte Konzepte einseitiger MPI-Scanner deutlich verbessert werden (Cooley et al., 2018; Gräfe et al., 2016). Diese Scanner-topologie kann nicht nur einen freien Zugang zum Patienten gewährleisten, sondern ist auch eine gute Alternative für adipöse und klaustrophobe Patienten.

In jüngster Zeit wurde ein MPI-Kopf-Scanner mit einem Messfeld in Menschengröße für zerebrale Perfusionsbildgebung vorgestellt (Graeser et al., 2019). Die Größe des Bildfeldes dieses Scanners erlaubt prinzipiell auch die Visualisierung des menschlichen Herzens oder von Extremitäten. Auf dem Weg zur klinischen Bildgebung sind für die Skalierung der MPI-Scanner zwei bedeutende Sicherheitsfaktoren zu berücksichtigen: die durch elektromagnetische Felder im Niederfrequenzbereich entstehende periphere Nervenstimulation (PNS) (Saritas, Goodwill, Zhang, et al., 2013) und die Gewebeerwärmung mit der SAR (Panagiotopoulos et al., 2015). Mit einer Vergrößerung des Scanners auf klinische Dimensionen muss die Feldstärke proportional zu den Abmessungen des zu scannenden Objekts ansteigen um noch eine ausreichend hohe Bildauflösung zu erreichen (Bakenecker et al., 2018; Borgert et al., 2013). Sowohl die PNS als auch die SAR sind körperliche Folgen der elektrischen Feldstärke und würden somit demnach auch zunehmen (Borgert et al., 2013). Obwohl hier schon Grenzwerte für die MRT-Bildgebung vorliegen, können diese aufgrund der Unterschiede bei der Feldart (homogenes Magnetfeld vs. Gradientenfeld) und Frequenzen nicht direkt auf MPI übertragen werden (Saritas, Goodwill, Zhang, et al., 2013).

Zusätzlich zu technischen Herausforderungen ist die Verfügbarkeit eines klinisch zugelassenen MPI-Tracers wichtige Bedingung für die erfolgreiche klinische Etablie-

rung des Verfahrens. Aktuell sind nur wenige SPION für die Bildgebung mittels MRT zugelassen. Neben der limitierten klinischen Anwendungsbreite (z.B. keine Zulassung für arterielle Injektionen von Resovist) sind insbesondere suboptimale Eigenschaften der Partikel für die Bildgebung mittels MPI ein bestehender Nachteil. Für eine Translation von MPI in die klinische Bildgebung ist es somit essentiell, neue Tracermaterialien zu entwickeln, die Bildgebungseigenschaften der verfügbaren Tracer für MPI zu optimieren und klinische Zulassungsstudien für die intendierte Nutzung durchzuführen.

4.1 LIMITATIONEN

Eine der Hauptlimitationen dieser Studie ist ihre präklinische Charakteristik. Während der Skalierung von MPI-Scannern für den humanen Einsatz müssen die MPI-Parameter eventuell angepasst und diese Ergebnisse neu bewertet werden. Da bereits erste MPI Systeme mit klinischen Dimensionen eingeführt wurden und deren magnetische Feldstärke bei einer Ortsauflösung < 1 cm die des präklinischen Systems in dieser Studie nicht überschreitet, wird zunächst keine bedeutende Abweichung der Ergebnisse erwartet (Graeser et al., 2019). Für zukünftige MPI Systeme mit deutlich abweichenden Messparametern sollte eine Reevaluation der Ergebnisse erfolgen.

Es wurde bewusst durch die Messungen in einfachen, luftgefüllten Phantomen ein Worst-Case-Szenario mit statischen Bedingungen geschaffen. Der Fokus dieser Arbeit war es somit jegliche Kühleffekte durch umgebendes Wasser oder durch Strömung auszuschließen, und die absolute Erwärmung der Stents zu erfassen. *In vivo* würden umliegendes, wärmeleitendes Gewebe sowie ein vorhandener Blutfluss zu einem geringeren Temperaturanstieg führen. Die Erwärmung im umgebenden Gewebe wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Dies sollte folglich in weiteren Studien evaluiert werden. Um den Kühleffekt des Blutflusses abzubilden, sollten die Ergebnisse zukünftig auch *ex vivo* in einem menschenähnlichen Phantom unter Strömungsbedingungen bzw. *in vivo* reevaluiert werden.

Ein Vergleich des Erwärmungsverhaltens von anderen Kobalt-Chrom-Stents mit dem BabyStent wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt und sollte daher Teil zukünftiger Analysen sein. Außerdem sollte die Erwärmungscharakteristik von mehreren überlappenden Stents im Hinblick auf das im Erwachsenenalter notwendige In-Stent-Stenting untersucht werden. Da in der MRT in den letzten Jahrzehnten viele neue Sequenzen entwickelt

wurden, die schnellere Akquisitionszeiten ermöglichen, sollten auch die verwendeten MRT-Parameter in weiteren Studien variiert und deren möglicher Einfluss auf die Erwärmung der Stents getestet werden.

4.2 SCHLUSSFOLGERUNG

Die gemessenen Erwärmungen des BabyStents in MRT und MPI sind als klinisch unbedenklich zu bewerten und erlauben es somit den Stent *in vivo* zunächst im Tiermodell umfassend zu testen. Der Stentdurchmesser konnte als Einflussparameter für die Erwärmung von Stents in Magnetwechselfeldern bestätigt werden. Zudem wurde eine Diskontinuität der zirkulären Stentgeometrie als reduzierender Faktor für die Temperaturentwicklung von Stents in MPI identifiziert. Diese Erkenntnisse sind mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung von zukünftigen MPI kompatiblen Stentdesigns.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung:

Evaluierung des Erwärmungsverhaltens eines redilatierbaren BabyStents zur Behandlung der Aortenisthmusstenose im Kindesalter mit der neuen Bildgebungsmodalität Magnetic Particle Imaging und der klinisch etablierten Magnetresonanztomographie.

Material und Methoden:

12 Kobalt-Chrom-Stents (BabyStent, OSYPKA AG, Rheinfelden, Deutschland) in 6 unterschiedlichen Durchmessern wurden mittels Magnetic Particle Imaging sowie 3 Kobalt-Chrom-Stents in 2 verschiedenen Durchmessern in der Magnetresonanztomographie untersucht. Das spezielle Design des BabyStents erlaubt ein Aufbrechen der Stentstreben ab einem bestimmten Durchmesser. Es gab zwei Gruppen von Stents: in Gruppe A brachen die Stentstreben bei 14 mm Durchmesser, in Gruppe B brachen sie bei 16 mm Durchmesser. Es wurden Temperaturmessungen der Stents unter statischen Bedingungen in Luft nach 7-minütigen Magnetic Particle Imaging- und Magnetresonanztomographie-Scans mit faseroptischen Thermometern durchgeführt. Die Stents wurden in beiden Bildgebungsmodalitäten in Längsrichtung zur Scannerbohrung und in der Magnetresonanztomographie zusätzlich in Querrichtung untersucht.

Ergebnisse:

Die gemessenen Temperaturunterschiede im Magnetic Particle Imaging stiegen mit zunehmendem Durchmesser auf bis zu 4,7 K an, während die Stents mit diskontinuierlichen Streben bei 14 mm und 16 mm nur eine minimale Erwärmung von max. 0,5 K zeigten. Die Messungen mittels Magnetresonanztomographie zeigten unter identischen Bedingungen keine Erwärmung der Stents.

Diskussion:

Der BabyStent erwärmt sich in Magnetic Particle Imaging und Magnetresonanztomographie nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Zusätzlich verursacht das Aufbrechen der Streben einen starken Abfall der Temperaturerhöhung. Es bleibt offen und sollte in weiteren Versuchen *in vivo* untersucht werden, wie sich das Erwärmungsverhalten des Stents unter realen Bedingungen mit umgebendem Medium und Blutfluss verhält.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Anagnostopoulos-Tzifa, A. (2007). Management of Aortic Coarctation in Adults: Endovascular Versus Surgical Therapy. *Hellenic Journal of Cardiology*, 48, 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.02.031>
- Arruebo, M., Fernández-Pacheco, R., Ibarra, M. R., & Santamaría, J. (2007). Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nanotoday*, 2(3), 22–32. [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(07\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70084-1)
- Bakenecker, A. C., Ahlborg, M., Debbeler, C., Kaethner, C., Buzug, T. M., & Lüdtkke-Buzug, K. (2018). Magnetic particle imaging in vascular medicine. *Innovative Surgical Sciences*, 3(3), 179–192. <https://doi.org/10.1515/iss-2018-2026>
- Barkhausen, J., Kahn, T., Krombach, G. A., Kuhl, C. K., Lotz, J., Maintz, D., Ricke, J., Schönberg, S. O., Vogl, T. J., Wacker, F. K., Adam, G., Antoch, G., Beer, M., Bley, T., Bücker, A., Düber, C., Forsting, M., Hamm, B., Hauenstein, K., ... Uder, M. (2017). White paper: Interventional MRI: Current status and potential for development considering economic perspectives, Part 1: General application. *RöFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, 189(7), 611–623. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110011>
- Bartels, L. W., Smits, H. F. M., Bakker, C. J. G., & Viergever, M. A. (2001). MR Imaging of Vascular Stents: Effects of Susceptibility, Flow, and Radiofrequency Eddy Currents. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 12(3), 365–371. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61918-6](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61918-6)
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., Lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., Ernst, S., Ladouceur, M., ... Zeppenfeld, K. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*, 42(6), 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Bayer Schering Pharma. (2007). *Fachinformation Resovist 0,5 mmol Fe/ml Injektionslösung, Fertigspritze* (pp. 1–3, 6. Auflage).
- Bonnichsen, C., & Ammash, N. (2016). Choosing Between MRI and CT Imaging in the

- Adult with Congenital Heart Disease. *Current Cardiology Reports*, 18(5), 45. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0717-x>
- Borgert, J., Schmidt, J. D., Schmale, I., Bontus, C., Gleich, B., David, B., Weizenecker, J., Jockram, J., Lauruschkat, C., Mende, O., Heinrich, M., Halkola, A., Bergmann, J., Woywode, O., & Rahmer, J. (2013). Perspectives on clinical magnetic particle imaging. *Biomedizinische Technik*, 58(6), 551–556. <https://doi.org/10.1515/bmt-2012-0064>
- Brown, M. L., Burkhart, H. M., Connolly, H. M., Dearani, J. A., Cetta, F., Li, Z., Oliver, W. C., Warnes, C. A., & Schaff, H. V. (2013). Coarctation of the Aorta: Lifelong Surveillance Is Mandatory Following Surgical Repair. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(11), 1020–1025. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.016>
- Buchli, R., Boesiger, P., & Meier, D. (1988). Heating Effects of Metallic Implants by MRI Examinations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 7(3), 255–261. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910070302>
- Bulbul, Z. R., Bruckheimer, E., Love, J. C., Fahey, J. T., & Hellenbrand, W. E. (1996). Implantation of Balloon-Expandable Stents for Coarctation of the Aorta: Implantation Data and Short-Term Results. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 39(1), 36–43. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199609\)39:1<36::AID-CCD7>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0304(199609)39:1<36::AID-CCD7>3.0.CO;2-3)
- Buzug, T. M., Bringout, G., Erbe, M., Gräfe, K., Graeser, M., Grüttner, M., Halkola, A., Sattel, T. F., Tenner, W., Wojtczyk, H., Haegele, J., Vogt, F. M., Barkhausen, J., & Lütke-Buzug, K. (2012). Magnetic Particle Imaging: Introduction to imaging and hardware realization. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 22(4), 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2012.07.004>
- Camacho, C. R., Plewes, D. B., & Henkelman, R. M. (1995). Nonsusceptibility Artifacts Due to Metallic Objects in MR Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 5(1), 75–88. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880050115>
- Carr, J. A. (2006). The Results of Catheter-Based Therapy Compared With Surgical Repair of Adult Aortic Coarctation. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(6), 1101–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.063>
- CDC, & NCBDDD. (2020). *Congenital Heart Defects - Coarctation of the Aorta; Centers*

for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Tag Des Zugriffs: 22.11.2021.
<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/coarctationofaorta.html>

Conte, S., Lacour-Gayet, F., Serraf, A., Sousa-Uva, M., Bruniaux, J., Touchot, A., & Planché, C. (1995). Surgical management of neonatal coarctation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *109*(4), 663–675.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70347-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70347-0)

Cooley, C. Z., Mandeville, J. B., Mason, E. E., Mandeville, E. T., & Wald, L. L. (2018). Rodent Cerebral Blood Volume (CBV) changes during hypercapnia observed using Magnetic Particle Imaging (MPI) detection. *Neuroimage*, *178*, 713–720.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.004>

Crafoord, C., & Nylin, G. (1945). Congenital Coarctation of the Aorta and Its Surgical Treatment. *Journal of Thoracic Surgery*, *14*(5), 347–361.
[https://doi.org/10.1016/s0096-5588\(20\)31801-8](https://doi.org/10.1016/s0096-5588(20)31801-8)

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, Haas, N. A., Rickers, C., Kozlik-Feldmann, R., & Cesnjevar, R. (2018). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, S2k-Leitlinie 023-010: Aortenisthmusstenose. *Leitlinien*, 1–23. www.kinderkardiologie.org

Doshi, A. R., & Chikkabyrappa, S. (2018). Coarctation of Aorta in Children. *Cureus*, *10*(12), 1–10. <https://doi.org/10.7759/cureus.3690>

Duschka, R. L., Wojtczyk, H., Panagiotopoulos, N., Haegele, J., Bringout, G., Buzug, T. M., Barkhausen, J., & Vogt, F. M. (2014). Safety Measurements for Heating of Instruments for Cardiovascular Interventions in Magnetic Particle Imaging (MPI) - First Experiences. *Journal of Healthcare Engineering*, *5*(1), 79–94.
<https://doi.org/10.1260/2040-2295.5.1.79>

Ebeid, M. R., Prieto, L. R., & Latson, L. A. (1997). Use of Balloon-Expandable Stents for Coarctation of the Aorta: Initial Results and Intermediate-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(7), 1847–1852.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00408-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00408-7)

Forbes, T. J., Garekar, S., Amin, Z., Zahn, E. M., Nykanen, D., Moore, P., Qureshi, S. A., Cheatham, J. P., Ebeid, M. R., Hijazi, Z. M., Sandhu, S., Hagler, D. J., Sievert, H.,

- Fagan, T. E., Ringewald, J., Du, W., Tang, L., Wax, D. F., Rhodes, J., ... Hellenbrand, W. E. (2007). Procedural Results and Acute Complications in Stenting Native and Recurrent Coarctation of the Aorta in Patients Over 4 Years of Age: A Multi-Institutional Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *70*(2), 276–285. <https://doi.org/10.1002/ccd.21164>
- Forbes, T. J., Kim, D. W., Du, W., Turner, D. R., Holzer, R., Amin, Z., Hijazi, Z., Ghasemi, A., Rome, J. J., Nykanen, D., Zahn, E., Cowley, C., Hoyer, M., Waight, D., Gruenstein, D., Javois, A., Foerster, S., Kreutzer, J., Sullivan, N., ... Zellers, T. (2011). Comparison of Surgical, Stent, and Balloon Angioplasty Treatment of Native Coarctation of the Aorta: An Observational Study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(25), 2664–2674. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.053>
- Fritz, J., Clasen, S., Boss, A., Thomas, C., König, C. W., Claussen, C. D., & Pereira, P. L. (2008). Real-time MR fluoroscopy-navigated lumbar facet joint injections: feasibility and technical properties. *European Radiology*, *18*(7), 1513–1518. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0890-4>
- Frölich, A. M. J., Pilgram-Pastor, S. M., Psychogios, M. N., Mohr, A., & Knauth, M. (2011). Comparing different MR angiography strategies of carotid stents in a vascular flow model: toward stent-specific recommendations in MR follow-up. *Neuroradiology*, *53*(5), 359–365. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0753-y>
- Fucic, A., Brunborg, G., Lasan, R., Jezek, D., Knudsen, L. E., & Merlo, D. F. (2007). Genomic damage in children accidentally exposed to ionizing radiation: a review of the literature. *Mutation Research*, *658*(1–2), 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.11.003>
- Gendera, K., Ewert, P., Tanase, D., Georgiev, S., Genz, T., Bambul Heck, P., Moszura, T., Malcic, I., Cleuziou, J., & Eicken, A. (2018). Balloon-expandable stents for recoarctation of the aorta in small children. Two centre experience. *International Journal of Cardiology*, *263*, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.054>
- Gleich, B., & Weizenecker, J. (2005). Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*, *435*(7046), 1214–1217. <https://doi.org/10.1038/nature03808>

- Goodwill, P. W., & Conolly, S. M. (2011). Multidimensional X-Space Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(9), 1581–1590. <https://doi.org/10.1109/TMI.2011.2125982>
- Goodwill, P. W., Konkle, J. J., Zheng, B., Saritas, E. U., & Conolly, S. M. (2012). Projection X-Space Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(5), 1076–1085. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2185247>
- Goodwill, P. W., Saritas, E. U., Croft, L. R., Kim, T. N., Krishnan, K. M., Schaffer, D. V., & Conolly, S. M. (2012). X-Space MPI: Magnetic Nanoparticles for Safe Medical Imaging. *Advanced Materials*, 24(28), 3870–3877. <https://doi.org/10.1002/adma.201200221>
- Graeser, M., Knopp, T., Szwargulski, P., Friedrich, T., Von Gladiss, A., Kaul, M., Krishnan, K. M., Ittrich, H., Adam, G., & Buzug, T. M. (2017). Towards Picogram Detection of Superparamagnetic Iron-Oxide Particles Using a Gradiometric Receive Coil. *Scientific Reports*, 7(1), 6872. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06992-5>
- Graeser, M., Thieben, F., Szwargulski, P., Werner, F., Gdaniec, N., Boberg, M., Griese, F., Möddel, M., Ludewig, P., van de Ven, D., Weber, O. M., Woywode, O., Gleich, B., & Knopp, T. (2019). Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nature Communications*, 10(1936), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09704-x>
- Gräfe, K., Von Gladiss, A., Bringout, G., Ahlborg, M., & Buzug, T. M. (2016). 2D Images Recorded With a Single-Sided Magnetic Particle Imaging Scanner. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(4), 1056–1065. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2507187>
- Grohmann, J., Sigler, M., Siepe, M., & Stiller, B. (2016). A New Breakable Stent for Recoarctation in Early Infancy: Preliminary Clinical Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 87(4), E143–E150. <https://doi.org/10.1002/ccd.26393>
- Grothoff, M., Piorowski, C., Eitel, C., Gaspar, T., Lehmkuhl, L., Lücke, C., Hoffmann, J., Hildebrand, L., Wedan, S., Lloyd, T., Sunnarborg, D., Schnackenburg, B., Hindricks, G., Sommer, P., & Gutberlet, M. (2014). MR Imaging-guided Electrophysiological Ablation Studies in Humans with Passive Catheter Tracking: Initial Results. *Radiology*, 271(3), 695–702. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122671>
- Grüttner, M., Knopp, T., Franke, J., Heidenreich, M., Rahmer, J., Halkola, A., Kaethner, C.,

- Borgert, J., & Buzug, T. M. (2013). On the formulation of the image reconstruction problem in magnetic particle imaging. *Biomedizinische Technik*, *58*(6), 583–591. <https://doi.org/10.1515/bmt-2012-0063>
- Haegele, J., Panagiotopoulos, N., Cremers, S., Rahmer, J., Franke, J., Duschka, R. L., Vaalma, S., Heidenreich, M., Borgert, J., Borm, P., Barkhausen, J., & Vogt, F. M. (2016). Magnetic Particle Imaging: A Resonance Based Marking Technology for Guide Wires and Catheters for Vascular Interventions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *35*(10), 2312–2318. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2559538>
- Haegele, J., Vaalma, S., Panagiotopoulos, N., Barkhausen, J., Vogt, F. M., Borgert, J., & Rahmer, J. (2016). Multi-color magnetic particle imaging for cardiovascular interventions. *Physics in Medicine and Biology*, *61*(16), N415–N426. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/16/N415>
- Herz, S., Vogel, P., Dietrich, P., Kampf, T., Rückert, M. A., Kickuth, R., Behr, V. C., & Bley, T. A. (2018). Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *41*(7), 1100–1105. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1955-7>
- Herz, S., Vogel, P., Kampf, T., Dietrich, P., Veldhoen, S., Rückert, M. A., Kickuth, R., Behr, V. C., & Bley, T. A. (2019). Magnetic Particle Imaging–Guided Stenting. *Journal of Endovascular Therapy*, *26*(4), 512–519. <https://doi.org/10.1177/1526602819851202>
- Herz, S., Vogel, P., Kampf, T., Rückert, M. A., Veldhoen, S., Behr, V. C., & Bley, T. A. (2018). Magnetic Particle Imaging for Quantification of Vascular Stenoses: A Phantom Study. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *37*(1), 61–67. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2717958>
- Ilbey, S., Top, C. B., Gungor, A., Cukur, T., Saritas, E. U., & Guven, H. E. (2019). Fast System Calibration With Coded Calibration Scenes for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *38*(9), 2070–2080. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2896289>
- Ji, X., Zheng, J., Yang, R., Kainz, W., & Chen, J. (2019). Evaluations of the MRI RF-Induced Heating for Helical Stents Under a 1.5T MRI System. *IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility*, *61*(1), 57–64. <https://doi.org/10.1109/TEMC.2017.2785180>

- Jurcut, R., Daraban, A. M., Lorber, A., Deleanu, D., Amzulescu, M. S., Zara, C., Popescu, B. A., & Ginghina, C. (2011). Coarctation of the aorta in adults: what is the best treatment? Case report and literature review. *Journal of Medicine and Life*, *4*(2), 189–195.
- Keen, G. (1987). Spinal cord damage and operations for coarctation of the aorta: aetiology, practice, and prospects. *Thorax*, *42*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1136/thx.42.1.11>
- Klostergaard, J., & Seeney, C. E. (2012). Magnetic nanovectors for drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, *8*(SUPPL. 1), S37–S50. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.010>
- Kluge, A., Luboldt, W., & Bachmann, G. (2006). Acute Pulmonary Embolism to the Subsegmental Level: Diagnostic Accuracy of Three MRI Techniques Compared with 16-MDCT. *American Journal of Roentgenology*, *187*(1), W7–W14. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1814>
- Knopp, T., Sattel, T. F., Biederer, S., Rahmer, J., Weizenecker, J., Gleich, B., Borgert, J., & Buzug, T. M. (2010). Model-Based Reconstruction for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *29*(1), 12–18. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2021612>
- Kopp, A. F., Laniado, M., Dammann, F., Stern, W., Grönwäller, E., Balzer, T., Schimpfky, C., & Claussen, C. D. (1997). MR Imaging of the Liver with Resovist: Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Properties. *Radiology*, *204*(3), 749–756. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280254>
- Kos, S., Huegli, R., Hofmann, E., Quick, H. H., Kuehl, H., Aker, S., Kaiser, G. M., Borm, P. J. A., Jacob, A. L., & Bilecen, D. (2009). MR-compatible polyetheretherketone-based guide wire assisting MR-guided stenting of iliac and supraaortic arteries in swine: Feasibility study. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, *18*(3), 181–188. <https://doi.org/10.1080/13645700902921971>
- Kramer, H., Nikolaou, K., Sommer, W., Reiser, M. F., & Herrmann, K. A. (2009). Peripheral MR Angiography. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, *17*(1), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2008.12.006>
- Krishnam, M. S., Tomasian, A., Deshpande, V., Tran, L., Laub, G., Finn, J. P., & Ruehm, S. (2010). MR-guided transcatheter aortic valve replacement: A feasibility study. *Journal of Interventional Medical Research*, *42*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1177/0885066610365202>

- S. G. (2008). Noncontrast 3D Steady-State Free-Precession Magnetic Resonance Angiography of the Whole Chest Using Nonselective Radiofrequency Excitation over a Large Field of View: Comparison With Single-Phase 3D Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography. *Investigative Radiology*, *43*(6), 411–420. <https://doi.org/10.1097/rli.0b013e3181690179>
- Kvitting, J. P. E., & Olin, C. L. (2009). Clarence Crafoord: A Giant in Cardiothoracic Surgery, the First to Repair Aortic Coarctation. *Annals of Thoracic Surgery*, *87*(1), 342–346. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.08.072>
- Lefort, B., Lachaud, M., El Arid, J. M., Neville, P., Soulé, N., Guérin, P., & Chantepie, A. (2018). Immediate and midterm results of balloon angioplasty for recurrent aortic coarctation in children aged < 1 year. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *111*(3), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.05.007>
- Lehnert, A., Villemain, O., Gaudin, R., Méot, M., Raisky, O., & Bonnet, D. (2019). Risk factors of mortality and recoarctation after coarctation repair in infancy. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, *29*(3), 469–475. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz117>
- Lindinger, A., Zemlin, M., & Hoffmann, W. (2018). Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In L. Gortner & S. Meyer (Eds.), *Duale Reihe Pädiatrie* (5., pp. 371–373). Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-005-145246>
- Lindner, H., Siebke, W., Simon, G., & Wuttke, W. (2010). Magnetisches Feld. In H. Lindner (Ed.), *PHYSIK für Ingenieure* (18.Auflage, pp. 499–545). Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hanser Verlag, München.
- Mai, C. T., Isenburg, J. L., Canfield, M. A., Meyer, R. E., Correa, A., Alverson, C. J., Lupo, P. J., Riehle-Colarusso, T., Ja Cho, S., Aggarwal, D., Kirby, R. S., & National Birth Defects Prevention Network. (2019). National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Research*, *111*(18), 1420–1435. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1589>
- Maintz, D., Kugel, H., Schellhammer, F., & Landwehr, P. (2001). In Vitro Evaluation of Intravascular Stent Artifacts in Three-Dimensional MR Angiography. *Investigative Radiology*, *36*(4), 218–224. <https://doi.org/10.1097/00004424-200104000-00004>

- Mohtashamdolatshahi, A., Kratz, H., Kosch, O., Hauptmann, R., Stolzenburg, N., Wiekhorst, F., Sack, I., Hamm, B., Taupitz, M., & Schnorr, J. (2020). In vivo magnetic particle imaging: angiography of inferior vena cava and aorta in rats using newly developed multicore particles. *Scientific Reports*, *10*(17247), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74151-4>
- Moore, P. (2005). MRI-Guided Congenital Cardiac Catheterization and Intervention: The Future? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *66*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.20485>
- Nitz, W. R., Oppelt, A., Renz, W., Manke, C., Lenhart, M., & Link, J. (2001). On the Heating of Linear Conductive Structures as Guide Wires and Catheters in Interventional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *13*(1), 105–114. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200101\)13:1<105::AID-JMRI1016>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200101)13:1<105::AID-JMRI1016>3.0.CO;2-0)
- Orihara, K., Biro, S., Hamasaki, S., Eto, H., Miyata, M., Ikeda, Y., & Tei, C. (2002). Hyperthermia at 43°C for 2h Inhibits the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells, but not Endothelial Cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *34*(9), 1205–1215. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2071>
- Panagiotopoulos, N., Duschka, R. L., Ahlborg, M., Bringout, G., Debbeler, C., Graeser, M., Kaethner, C., Lütke-Buzug, K., Medimagh, H., Stelzner, J., Buzug, T. M., Barkhausen, J., Vogt, F. M., & Haegele, J. (2015). Magnetic particle imaging: Current developments and future directions. *International Journal of Nanomedicine*, *10*, 3097–3114. <https://doi.org/10.2147/IJN.S70488>
- Poskaite, P., Pamminger, M., Kranewitter, C., Kremser, C., Reindl, M., Reiter, G., Piccini, D., Dumfarth, J., Henninger, B., Tiller, C., Holzknicht, M., Reinstadler, S. J., Klug, G., Metzler, B., & Mayr, A. (2021). Self-navigated 3D whole-heart MRA for non-enhanced surveillance of thoracic aortic dilation: A comparison to CTA. *Magnetic Resonance Imaging*, *76*, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.12.003>
- Raney, R. B., & Raney, A. A. (1950). The Contribution of Cerebral Angiography in Diagnosis. *California Medicine*, *73*(4), 342–349.
- Redington, A. N., Hayes, A. M., & Ho, S. Y. (1993). Transcatheter stent implantation to treat aortic coarctation in infancy. *British Heart Journal*, *69*, 80–82. <https://doi.org/10.1136/hrt.69.1.80>

- Roti Roti, J. L. (2008). Cellular responses to hyperthermia (40-46°C): Cell killing and molecular events. *International Journal of Hyperthermia*, 24(1), 3–15. <https://doi.org/10.1080/02656730701769841>
- Sakurai, T., Stickley, J., Stümper, O., Khan, N., Jones, T. J., Barron, D. J., & Brawn, W. J. (2012). Repair of isolated aortic coarctation over two decades: Impact of surgical approach and associated arch hypoplasia. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 15(5), 865–870. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs265>
- Salamon, J., Dieckhoff, J., Kaul, M. G., Jung, C., Adam, G., Möddel, M., Knopp, T., Draack, S., Ludwig, F., & Itrich, H. (2020). Visualization of spatial and temporal temperature distributions with magnetic particle imaging for liver tumor ablation therapy. *Scientific Reports*, 10(7480), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64280-1>
- Salamon, J., Hofmann, M., Jung, C., Kaul, M. G., Werner, F., Them, K., Reimer, R., Nielsen, P., Vom Scheidt, A., Adam, G., Knopp, T., & Itrich, H. (2016). Magnetic Particle / Magnetic Resonance Imaging: In-Vitro MPI-Guided Real Time Catheter Tracking and 4D Angioplasty Using a Road Map and Blood Pool Tracer Approach. *PLoS ONE*, 11(6), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156899>
- Sammet, S. (2017). Magnetic Resonance Safety. *Abdominal Radiology*, 41(3), 444–451. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0680-4>
- Saritas, E. U., Goodwill, P. W., Croft, L. R., Konkle, J. J., Lu, K., Zheng, B., & Conolly, S. M. (2013). Magnetic Particle Imaging (MPI) for NMR and MRI researchers. *Journal of Magnetic Resonance*, 229, 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2012.11.029>
- Saritas, E. U., Goodwill, P. W., Zhang, G. Z., & Conolly, S. M. (2013). Magnetostimulation Limits in Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(9), 1600–1610. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2260764>
- Schick, F. (2019). MRT – Wechselwirkungen mit magnetisch aktivem und elektrisch leitfähigem Material. *Radiologe*, 59(10), 860–868. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0514-9>
- Schneider, M. B. E., Fischer, G., & Lange, P. E. (2003). First human use of a new PFM “Babystent.” *Heart*, 89(1), 83. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.77>
- Shaddy, R. E., Boucek, M. M., Sturtevant, J. E., Ruttenberg, H. D., Jaffe, R. B., Tani, L. Y.,

- Judd, V. E., Veasy, L. G., McGough, E. C., & Orsmond, G. S. (1993). Comparison of Angioplast and Surgery for Unoperated Coarctation of the Aorta. *Circulation*, *87*(3), 793–799. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.3.793>
- Shellock, F. G., & Shellock, V. J. (1999). Metallic Stents: Evaluation of MR Imaging Safety. *American Journal of Roentgenology*, *173*(September), 543–547. <https://doi.org/10.2214/ajr.173.3.10470877>
- Sigler, M., Schneider, K., Meissler, M., König, K., & Schneider, M. B. E. (2006). Breakable stent for interventions in infants and neonates: an animal study and histopathological findings. *Heart*, *92*(2), 245–248. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.062166>
- Stöcker, H., Best, C., Griepenkerl, K., Hofmann, C., Hartnack, C., & Andreeff, A. (2021). Magnetische Eigenschaften. In H. Stöcker (Ed.), *Taschenbuch der Physik* (9. Auflage, pp. 951–957). Verlag Europa-Lehrmittel, Nourney, Wollmer GmbH&Co.KG, Haan-Gruiten.
- Stout, K. K., Daniels, C. J., Aboulhosn, J. A., Bozkurt, B., Broberg, C. S., Colman, J. M., Crumb, S. R., Dearani, J. A., Fuller, S., Gurvitz, M., Khairy, P., Landzberg, M. J., Saidi, A., Valente, A. M., & Van Hare, G. F. (2019). 2018 AHA / ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(12), 1494–1563. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1028>
- Thanopoulos, B. D., Giannakoulas, G., Giannopoulos, A., Galdo, F., & Tsaoussis, G. S. (2012). Initial and Six-Year Results of Stent Implantation for Aortic Coarctation in Children. *American Journal of Cardiology*, *109*(10), 1499–1503. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.365>
- Tzifa, A., Krombach, G. A., Krämer, N., Krüger, S., Schütte, A., Von Walter, M., Schaeffter, T., Qureshi, S., Krasemann, T., Rosenthal, E., Schwartz, C. A., Varma, G., Buhl, A., Kohlmeier, A., Bücken, A., Günther, R. W., & Razavi, R. (2010). Magnetic Resonance–Guided Cardiac Interventions Using Magnetic Resonance–Compatible Devices A Preclinical Study and First-in-Man Congenital Interventions. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, *3*(6), 585–592. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957209>
- Vaalma, S., Rahmer, J., Panagiotopoulos, N., Duschka, R. L., Borgert, J., Barkhausen, J.,

- Vogt, F. M., & Haegele, J. (2017). Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms. *PLoS ONE*, *12*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168902>
- Veeram Reddy, S. R., Arar, Y., Zahr, R. A., Gooty, V., Hernandez, J., Potersnak, A., Douglas, P., Blair, Z., Greer, J. S., Roujol, S., Forte, M. N. V., Greil, G., Nugent, A. W., & Hussain, T. (2020). Invasive cardiovascular magnetic resonance (iCMR) for diagnostic right and left heart catheterization using an MR-conditional guidewire and passive visualization in congenital heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *22*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-0605-9>
- von Gladiss, A., Graeser, M., Cordes, A., Bakenecker, A. C., Behrends, A., Chen, X., & Buzug, T. M. (2020). Investigating spatial resolution, field sequences and image reconstruction strategies using hybrid phantoms in MPI. *International Journal on Magnetic Particle Imaging*, *6*(1). <https://doi.org/10.18416/ijmpi.2020.2003004>
- Wakeford, R. (2004). The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene*, *23*(38), 6404–6428. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207896>
- Wegner, F., Friedrich, T., Panagiotopoulos, N., Valmaa, S., Goltz, J. P., Vogt, F. M., Koch, M. A., Buzug, T. M., Barkhausen, J., & Haegele, J. (2018). First heating measurements of endovascular stents in magnetic particle imaging. *Physics in Medicine and Biology*, *63*(4), 045005. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa79c>
- Wegner, F., Friedrich, T., von Gladiss, A., Grzyska, U., Sieren, M. M., Lüdtkke-Buzug, K., Frydrychowicz, A., Buzug, T. M., Barkhausen, J., & Haegele, J. (2020). Magnetic Particle Imaging: Artifact-Free Metallic Stent Lumen Imaging in a Phantom Study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *43*(2), 331–338. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02347-x>
- Wegner, F., von Gladiss, A., Haegele, J., Grzyska, U., Sieren, M. M., Stahlberg, E., Oechtering, T. H., Lüdtkke-Buzug, K., Barkhausen, J., Buzug, T. M., & Friedrich, T. (2021). Magnetic Particle Imaging: In vitro Signal Analysis and Lumen Quantification of 21 Endovascular Stents. *International Journal of Nanomedicine*, *16*, 213–221. <https://doi.org/10.2147/ijn.s284694>
- Weizenecker, J., Gleich, B., Rahmer, J., Dahnke, H., & Borgert, J. (2009). Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Physics in Medicine and*

Biology, 54(5), L1–L10. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/5/L01>

- Wildermuth, S., Dumoulin, C. L., Pfammatter, T., Maier, S. E., Hofmann, E., & Debatin, J. F. (1998). MR-Guided Percutaneous Angioplasty: Assessment of Tracking Safety, Catheter Handling and Functionality. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 21(5), 404–410. <https://doi.org/10.1007/s002709900288>
- Yu, E. Y., Bishop, M., Zheng, B., Ferguson, R. M., Khandhar, A. P., Kemp, S. J., Krishnan, K. M., Goodwill, P. W., & Conolly, S. M. (2018). Magnetic Particle Imaging: A Novel in vivo Imaging Platform for Cancer Detection. *Nano Letters*, 17(3), 1648–1654. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b04865>
- Zartner, P. A., Neudorf, U., Bierbach, B., Hart, C., & Schneider, M. B. (2018). First follow-up of a breakable stent for implantation in infants dedicated for a life-long stay. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 91(6), 1119–1124. <https://doi.org/10.1002/ccd.27543>

6.1 DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Verfassung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ohne die allumfassende Hilfe meines Doktorvaters **PD Dr. med. Julian Haegele** wäre die Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen. Ich danke ihm auch für seinen stetigen Rückhalt, für die zügigen Korrekturen, die konstruktive Kritik und die vielen hilfreichen Anweisungen, die mich sehr motiviert haben.

Ebenso möchte ich meinem Kollegen **Dr. med. Franz Wegner** für die überaus intensive Betreuung und enorme Hilfe danken, die mich praktisch, inhaltlich und formell sehr weitergebracht hat. Für das jeder Zeit sehr schnelle Feedback möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Chef **Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen**, ohne den ich meine Position zurück im Norden sicher nicht so leicht hätte finden können. Das Ermöglichen von Kongressbesuchen, die Bereitstellung der Materialien und des Arbeitsplatzes und die hilfreichen Anregungen haben zu dieser Arbeit einen großen Beitrag geleistet.

Darüber hinaus habe ich von **Dr. rer. nat. Thomas Friedrich** viel Unterstützung während der Messungen und der Dokumentation der Daten erhalten. Auch für die Erstellung der Fotos, die größtenteils von ihm angefertigt wurden, möchte ich ihm herzlich danken.

Zusätzlich gilt mein Dank auch **Prof. Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug** für das Ermöglichen der Messungen am MPI-Scanner und die sehr gute Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizintechnik.

Abschließend möchte ich auch meinen Eltern **Barbara und Ulrich Grzyska** danken, die mich auf meinem Lebensweg immer mit liebevollem Rat begleitet haben und meinem Partner **Manuel Kirstein** für seinen emotionalen Rückhalt und seine Geduld während der Erstellung dieser Arbeit.

Ulrike Grzyska, Lübeck, 10.12.2021