

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Professor Dr. med. Jörg Barkhausen

Magnetic Particle Imaging

—

Charakterisierung, Visualisierung und Sicherheit von interventionellen Instrumenten

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

NIKOLAOS PANAGIOTOPOULOS

aus Hamburg

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Vogt

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Missler

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Februar 2015

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 4. Februar 2015

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Haegele J, Biederer S, Wojtczyk H, Graeser M, Knopp T, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM:

Toward Cardiovascular Interventions Guided by Magnetic Particle Imaging: First Instrument Characterization

Magn Reson Med 69(6): 1761-7; 2012

Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM:

Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention.

Radiology 265(3): 933-8; 2012

Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM:

Safety measurements for heating of instruments for cardiovascular interventions in magnetic particle imaging (MPI) - first experiences.

J Healthc Eng 5(1): 79-93; 2014

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	8
1.1	Grundprinzipien des Magnetic Particle Imaging (MPI)	9
1.1.1	Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIO)	9
1.1.2	Funktion des MPI-Scanners.....	12
1.1.3	Bildrekonstruktion	22
1.2	Vergleich verschiedener Modalitäten der medizinischen Bildgebung	24
1.3	Fragestellung und Zielsetzung.....	25
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Charakterisierung und Visualisierung von interventionellen Instrumenten	27
2.1.1	Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS).....	27
2.1.2	Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner	32
2.2	Erwärmungsverhalten von interventionellen Instrumenten im MPI-Scanner	35
2.2.1	Untersuchungsgegenstand und Durchführung	35
2.2.2	Auswertung der Daten	38
3	ERGEBNISSE.....	40
3.1	Charakterisierung und Visualisierung von interventionellen Instrumenten	40
3.1.1	Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS).....	40
3.1.2	Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner	47
3.2	Erwärmungsverhalten von interventionellen Instrumenten im MPI-Scanner	51
4	DISKUSSION.....	55
4.1	Charakterisierung und Visualisierung von interventionellen Instrumenten	55
4.1.1	Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS).....	55
4.1.2	Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner	57
4.1.3	Referenz: Resovist®	61
4.2	Erwärmungsverhalten von interventionellen Instrumenten im MPI-Scanner	62
4.3	Grenzen der Studie.....	63
4.4	Klinische Relevanz: Die sichere Visualisierung interventioneller Instrumente	65

4.5	Ausblick	66
5	ZUSAMMENFASSUNG	68
6	LITERATURVERZEICHNIS	70
7	ANHANG	74
7.1	Diagramme Sicherheitsmessungen.....	74
8	DANKSAGUNG	77
9	LEBENS LAUF	78
9.1	Publikationen	79
9.1.1	Originalarbeiten.....	79
9.1.2	Review	79
9.1.3	Kongressbeiträge.....	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AC	Alternating Current: Wechselstrom
DC	Direct Current: Gleichstrom
FFP	Field Free Point, Feldfreier Punkt
FOV	Field of View
Gew.-%	Gewichtsprozent
Inox	Inoxydable/rostfrei
MPI	Magnetic Particle Imaging
MPS	Magnetic Particle Spectrometer/Spectroscopy
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat, Plexiglas®
PNS	Peripheral Nerve Stimulation, periphere Nervenstimulation
PTFE	Polytetrafluoroethylen, Teflon®
RHS	Retikulohistiozytäres System
SNR	Signal-to-Noise-Ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, Single Emission Computer Tomography
SPIO(N)	Superparamagnetic Iron Oxide (Nanoparticle)
THD	Total Harmonic Distortion

1 EINLEITUNG

Ein unteretzter Herr mittleren Alters hat gerade ein opulentes Mahl bei seinem Lieblingsitaliener genossen und befindet sich, an diesem klirrend kalten Januarabend, auf dem Heimweg. Plötzlich greift er sich an die Brust. Schweißperlen stehen ihm auf der Stirn, er ringt nach Luft, seine Beine geben nach und er stürzt zu Boden. Der von Passanten alarmierte Notarzt trifft nach wenigen Minuten ein und diagnostiziert einen ST-Hebungsinfarkt. Nach fachgerechter Erstversorgung wird der Patient in das nächstgelegene Herzkatheterlabor gebracht und auf die Intervention vorbereitet. Der Patient wird auf dem steril abgedeckten Interventionstisch gelagert. Von der Decke hängen 3D-Monitore. Der Interventionalist stellt am Bedienpult die untersuchungsspezifischen Frequenzen und Amplituden der Drive Fields sowie der Focus- und Selektionsfelder ein [1]. Die Bildgebungsanlage kommt ohne ionisierende Strahlung aus und ist komplett im Tisch integriert, so dass von allen Seiten ein freier Zugang zum Patienten besteht [2]. Der Arzt punktiert die Arteria femoralis communis und legt nach Seldinger Technik eine Schleuse in das Gefäß. Hierüber injiziert er eine blutgruppenkompatible Lösung von mit superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln beladenen Erythrozyten [3]. Er startet die dreidimensionale Bildakquisition und beobachtet in Echtzeit die Verteilung der gelabelten Erythrozyten im gesamten Gefäßsystem des Patienten [4]. In dieser Übersicht zoomt er bei gleichbleibend hoher Auflösung auf die Herzkranzgefäße und entdeckt eine ausgeprägte proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior. Gleichzeitig wird ein Perfusionsdefizit des Vorderwandmyokards und eine verminderte Pumpleistung des linken Ventrikels visualisiert [5]. Es fällt die Entscheidung zur Durchführung einer perkutanen transluminalen Angioplastie [6]. Diese wird unter kontinuierlicher Sicht sicher durchgeführt. Die Reperfusion des Myokards kann in den folgenden Tagen nicht-invasiv kontrolliert werden. Dabei kann auf eine erneute Tracergabe bei einer sehr langen Halbwertszeit der markierten Erythrozyten verzichtet werden [7].

Science Fiction? Zugegebenermaßen ja – aber mit einer ganzen Menge potenter Science. Im Jahr 2005 stellten Dr. Bernhard Gleich und Professor Dr. Jürgen Weizenecker das Konzept einer neuen Bildgebungsmodalität in Nature vor [8]. Sie nannten das Bildgebungsverfahren Magnetic Particle Imaging (MPI). Der dem MPI

zugrundeliegende physikalische Effekt ist das Auftreten höherer Harmonischer bei Anregung von Superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIOs) durch oszillierende Magnetfelder. SPIOs fungieren als Tracer und können dreidimensional mit sehr hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung dargestellt werden. MPI kommt dabei ohne ionisierende Strahlung aus.

Bis zur oben beschriebenen klinischen Anwendung sind noch einige grundlegende Herausforderungen zu meistern. Essenziell für intravaskuläre, MPI-gesteuerte Interventionen ist die sichere Darstellung von interventionellen Instrumenten. Ziel dieser Dissertation war es, die Machbarkeit verschiedener Ansätze zur Visualisierung von interventionellen Instrumenten und deren Sicherheit im MPI-Scanner zu evaluieren.

Diese Dissertation entstand im Rahmen des Magnetic Particle Imaging Technology Konsortiums, welches durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird (Förderkennzeichen 13N11086-13N11092).

1.1 GRUNDPRINZIPIEN DES MAGNETIC PARTICLE IMAGING (MPI)

1.1.1 Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIO)

1.1.1.1 Physikalische Eigenschaften von SPIOs

Um das Konzept des MPI darstellen zu können, ist es von besonderer Bedeutung mit der Vorstellung des Tracers zu beginnen, welcher im Zentrum dieser neuen Bildgebungsmodalität steht. Die Rede ist von Superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles SPIO(N)), deren besondere magnetische Eigenschaften sie für den Einsatz im MPI prädestinieren. Nanopartikeln weisen andere physikalische und chemische Eigenschaften auf als größere Partikeln desselben Materials [9]. Während beispielsweise Eisen zu den bei Raumtemperatur ferromagnetischen Elementen gehört, haben Nanopartikeln desselben Materials superparamagnetische Eigenschaften.

Ferromagnetismus beschreibt eine Art des Magnetismus von Materie. Ferromagnete enthalten spontan ausgerichtete Bereiche mit gleicher Magnetisierungsrichtung, welche als Weißsche Bezirke oder Domänen bezeichnet werden [10]. Diese Bereiche in der Größenordnung von 10 μm stellen selbst kleine Elementarmagnete dar, die ohne äußeres Magnetfeld alle möglichen Orientierungen einnehmen

[11]. Ein äußeres Magnetfeld zwingt die Domänen sich auszurichten, was zur Ausbildung einer makroskopischen, von außen messbaren Magnetisierung führt. Wird das äußere Magnetfeld entfernt, bleiben viele dieser Domänen weiterhin ausgerichtet. Dies ist die Ursache für die als Remanenz bezeichnete Restmagnetisierung ferromagnetischen Materials [10, 11]. Der Verlauf der Auf- und Entmagnetisierung von Ferromagneten wird durch die Magnetisierungskurve, im Falle von Ferromagneten auch Hystereseschleife genannt, beschrieben. Dabei werden die magnetische Flussdichte $\vec{M}$ und die von außen aufgebrachte magnetische Feldstärke $\vec{H}$ gegeneinander aufgetragen (Abb. 1).

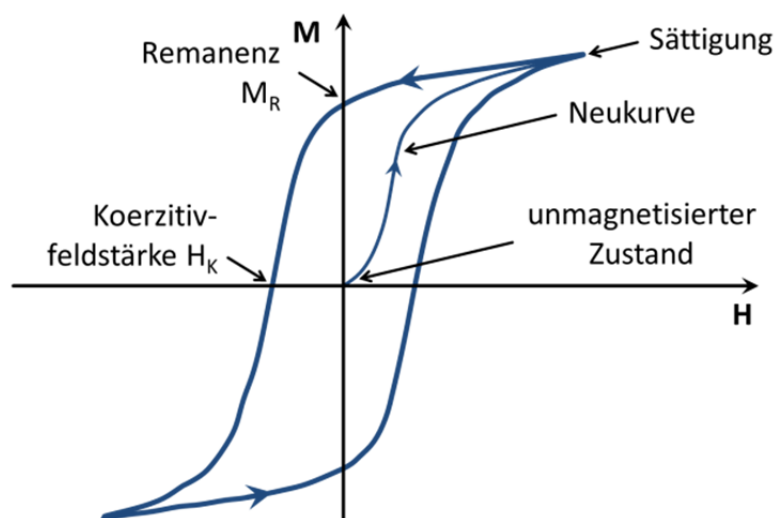


Abb. 1: Hystereseschleife ferromagnetischer Materialien

Wird ein unmagnetisierter ferromagnetischer Stoff erstmals einem magnetischen Wechselfeld mit der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ ausgesetzt, so ergibt sich eine Magnetisierungskurve entlang der Hystereseschleife. Diese stellt die Abhängigkeit der magnetischen Flussdichte $\vec{M}$ von der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ dar. Zunächst erfolgt die Aufmagnetisierung entlang der *Neukurve*, bis eine Sättigung erreicht wird, was einer gleichsinnigen Ausrichtung des Großteils der Weißschen Bezirke entspricht. Beim Wiederabnehmen des äußeren Magnetfeldes bleiben viele Weißsche Bezirke weiterhin ausgerichtet. Dies hat zur Folge, dass eine Restmagnetisierung $\vec{M}_R$, die *Remanenz*, bei nicht mehr vorhandenem äußerem Magnetfeld bestehen bleibt. Um diese Restmagnetisierung zu beseitigen ist, eine entgegengesetzt wirkende *Koerzitivfeldstärke* $\vec{H}_K$ nötig. Durch eine undulierende magnetische Feldstärke ergibt sich die hier abgebildete Hystereseschleife. (Abbildung in Anlehnung an LINDNER [11])

Verringert man die Größe ferromagnetischen Eisens so weit, dass lediglich ein einziger Weißscher Bezirk ausgebildet wird, weist es superparamagnetische Eigenschaften auf [12]. Das heißt, dass bereits bei Zimmertemperatur genug thermische Energie vorliegt, um bei fehlendem äußeren Magnetfeld die geordnete Ausrichtung der einzelnen Weißschen Bezirke aufzuheben. Es kommt zu einer

zufälligen Ausrichtung der Magnetisierungsrichtung der einzelnen Partikel [13]. Deshalb bleibt beim Abschalten eines äußeren Magnetfeldes keine Restmagnetisierung bestehen und die Magnetisierungskurve verläuft durch den Koordinatenursprung (Abb. 2). Ideale superparamagnetische Stoffe besitzen daher, zumindest im Modell, keine Hysterese. Im Zusammenhang mit superparamagnetischen Stoffen soll daher im Folgenden stets die Rede von Magnetisierungskurven und nicht von Hysteresekurven oder –schleifen sein.

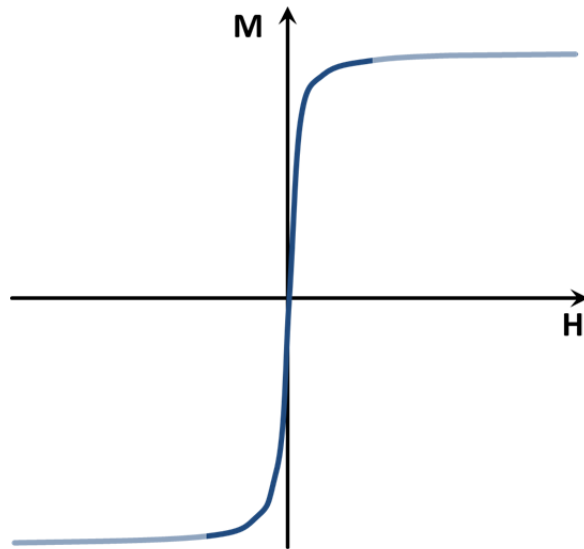


Abb. 2: Magnetisierungskurve superparamagnetischer Materialien

Wird ein unmagnetisierter superparamagnetischer Stoff einem magnetischen Wechselfeld mit der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ ausgesetzt, so ergibt sich die abgebildete Magnetisierungskurve. Diese stellt die Abhängigkeit der magnetischen Flussdichte $\vec{M}$ von der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ dar. Zunächst erfolgt die Aufmagnetisierung (dunkelblau), bis eine Sättigung erreicht wird und der Großteil der Weißschen Bezirke gleichsinnig orientiert ist (hellblau). Beim Abschalten des äußeren Magnetfeldes bleibt jedoch im Gegensatz zu ferromagnetischen Materialien keine Restmagnetisierung bestehen, da sich bei fehlender magnetischer Feldstärke die Weißschen Bezirke zufällig im Raum ausrichten und damit keine makroskopische Magnetisierung entsteht. Die Magnetisierungskurve verläuft durch den Koordinatenursprung. Einer magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ ist immer genau eine magnetische Flussdichte $\vec{M}$ zuzuordnen – das System weist keine Hysterese auf.

Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikeln bestehen aus einem Eisenoxidkern, den eine eisenfreie Hülle, beispielsweise aus Dextran, umgibt. Der Eisenoxidkern weist die richtige Größe zur Ausbildung nur eines Weißschen Bezirkes auf und verleiht der gesamten Partikel damit superparamagnetische Eigenschaften. Die eisenfreie Hülle verhindert das Agglutinieren der einzelnen Eisenkerne und damit die Ausbildung mehrerer Weißscher Bezirke pro Konglomerat, was zu einem Verlust der superparamagnetischen Eigenschaften führen würde.

[9]. Es gibt Bestrebungen, derartige geometrische Änderungen des Tracers und daraus resultierende Signaländerungen zur Gewebecharakterisierung zu nutzen [1]. Auf Basis von Simulationen sowie Messungen wird davon ausgegangen, dass Partikeln, deren magnetischer Kern einen Durchmesser von 20-30 nm aufweisen, die geeignetsten Tracer für das MPI darstellen [14].

1.1.1.2 Resovist® (Ferocarbوتران)

Gegenwärtig findet eine intensive Forschung zur Entwicklung von MPI-Tracern statt [15]. Während noch keine idealen kommerziell erhältlichen SPIOs vorliegen, zeigt Resovist® (Ferocarbوتران, Bayer Schering Pharma AG) die bis jetzt beste MPI-Performance [16, 17]. Resovist® erhielt seine Erstzulassung als MRT-Kontrastmittel im September 2001, wurde allerdings aufgrund fehlender Nachfrage im Jahr 2009 vom europäischen Markt genommen. Für die Zwecke unserer Versuche wurde daher auf Restbestände zurückgegriffen oder Resovist® über die internationale Apotheke bezogen. Es stellt eine stabile wässrige Lösung superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikeln dar, die mit Carboxydextran beschichtet sind. Die Partikelgröße ist vergleichbar mit großen natürlich vorkommenden Proteinen.

Ferocarbوتران verteilt sich nach intravenöser Gabe im Gefäßsystem. Der Eisenoxidkern wird durch selektive Aufnahme über das Retikuloendotheliale System (RES) von Leber und Milz verstoffwechselt und dem körpereigenen Eisenpool zugeführt. Damit wird der Eisenanteil wie physiologisch verfügbares Eisen metabolisiert. Der Großteil der Carboxydextran-Hülle wird schnell über die Nieren eliminiert [18]. Untersuchungen bezüglich der Toxizität ergaben, dass eine Dosis von bis zu 0,08 ml/ kg Körpergewicht (entspricht 40 µmol Eisen/ kg Körpergewicht) unbedenklich sind. Dies entspricht der mehr als dreifachen üblichen diagnostischen Höchstdosis im MRT [18].

1.1.2 Funktion des MPI-Scanners

Die für das MPI essenziellen Eigenschaften der SPIOs lassen sich an ihrer Magnetisierungskurve darstellen (Abb. 3). Die sigmoidale Magnetisierungskurve ist entscheidend an der Entstehung höherer Harmonischer beteiligt, die für das MPI-Signal verantwortlich sind. Sowohl die Sättigung als auch der Verlauf durch den

Koordinatenursprung sind für die Ortskodierung des Signals von Relevanz. Im Folgenden wird näher auf das Signal und dessen Ortskodierung eingegangen.

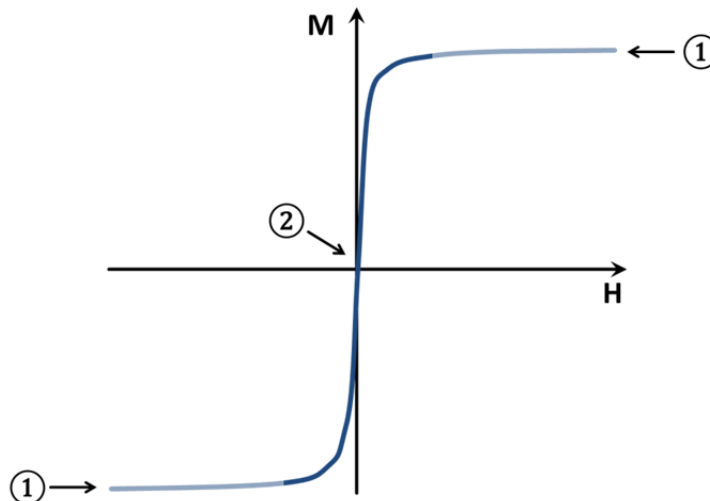


Abb. 3: Magnetisierungskurve superparamagnetischer Materialien: wichtige Eigenschaften

Dargestellt sind die essenziellen Eigenschaften des Magnetisierungsverlaufes der SPIOs: (1) Die Magnetisierungskurve weist einen sigmoidalen Verlauf mit Sättigung der Magnetisierung $\vec{M}$ schon bei niedrigen Magnetfeldstärken $\vec{H}$ auf und (2) verläuft durch den Koordinatenursprung.

1.1.2.1 Das Signal

Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikeln werden im MPI-Scanner durch ein sinusförmiges magnetisches Wechselfeld $\vec{H}(t)$ angeregt. Dieses Wechselfeld, welches durch die Amplitude und die Frequenz f_0 charakterisiert ist, wird als Anregungsfeld $\vec{H}(t)$ bezeichnet (Abb. 4a) [8, 19]. Die Anregung der SPIOs führt zu einer Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ der Partikeln (Abb. 4c). Da die Magnetisierungskurve, welche den Magnetisierungsverlauf der SPIOs beschreibt, sigmoidal ist (Abb. 4b), verläuft die Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ nicht sinusförmig, sondern wird rechteckförmig verzerrt. Die aufsteigenden Schenkel der Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ verlaufen dabei steiler als die des sinusförmigen Anregungsmagnetfeldes $\vec{H}(t)$, da die Magnetisierungskurve der SPIOs bei geringen Magnetfeldstärken $\vec{H}$ sehr steil verläuft. Bei höheren Magnetfeldstärken $\vec{H}$ erreicht die Magnetisierungskurve eine Sättigung, was die Plateauphase der Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ und damit die rechteckförmige Verzerrung erklärt. Diese periodische Funktion lässt

sich mithilfe der Fourier-Zerlegung als Summe aus Sinus- und Kosinus-Funktionen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude darstellen [10, 20], (Abb. 5). Die unterschiedlichen Frequenzen sind ganzzahlige, ungerade Vielfache der Grundfrequenz. Die n . Vielfache der Grundfrequenz wird dabei als n . Harmonische bezeichnet. Die Amplituden der Harmonischen geben den Anteil der einzelnen Frequenzen an der periodischen Gesamtfunktion an und werden im Frequenz-Spannungs-Diagramm als Fourierspektrum dargestellt (Abb. 4e). Das Fourier-Spektrum stellt dabei lediglich ein theoretisches, mathematisches Konstrukt zur Beschreibung des Magnetisierungsverlaufes der SPIOs dar [21].

Um die Magnetisierungsänderung der SPIOs zu messen, nutzt man im MPI-Scanner installierte Empfangsspulen (Abb. 9, S. 22). Die zeitliche Änderung der Magnetisierung der SPIOs sowie des Magnetfeldes des Anregungsfeldes selber induziert in den Empfangsspulen eine Spannung $U(t)$ (Abb. 4d). Um aus diesem Gesamtsignal das Signal der SPIOs herauszufiltern, nutzt man die Harmonischen. Im Gegensatz zum Signal des Anregungsfeldes, welches nur aus der Anregungsfrequenz besteht, wird das rechteckig „verzerrte“ Signal der SPIOs neben der Grundfrequenz auch durch ungerade höhere Harmonische beschrieben. Durch einen Bandstopp-Filter lässt sich die Grundfrequenz herausfiltern [22]. Die übrig bleibenden höheren Harmonischen bilden die Grundlage des MPI-Signals. Die Energie in den Harmonischen ist dabei in guter Näherung direkt proportional zur Konzentration der angeregten SPIOs und erlaubt somit quantitative Aussagen zum im Messvolumen vorliegenden Tracer-Material [23].

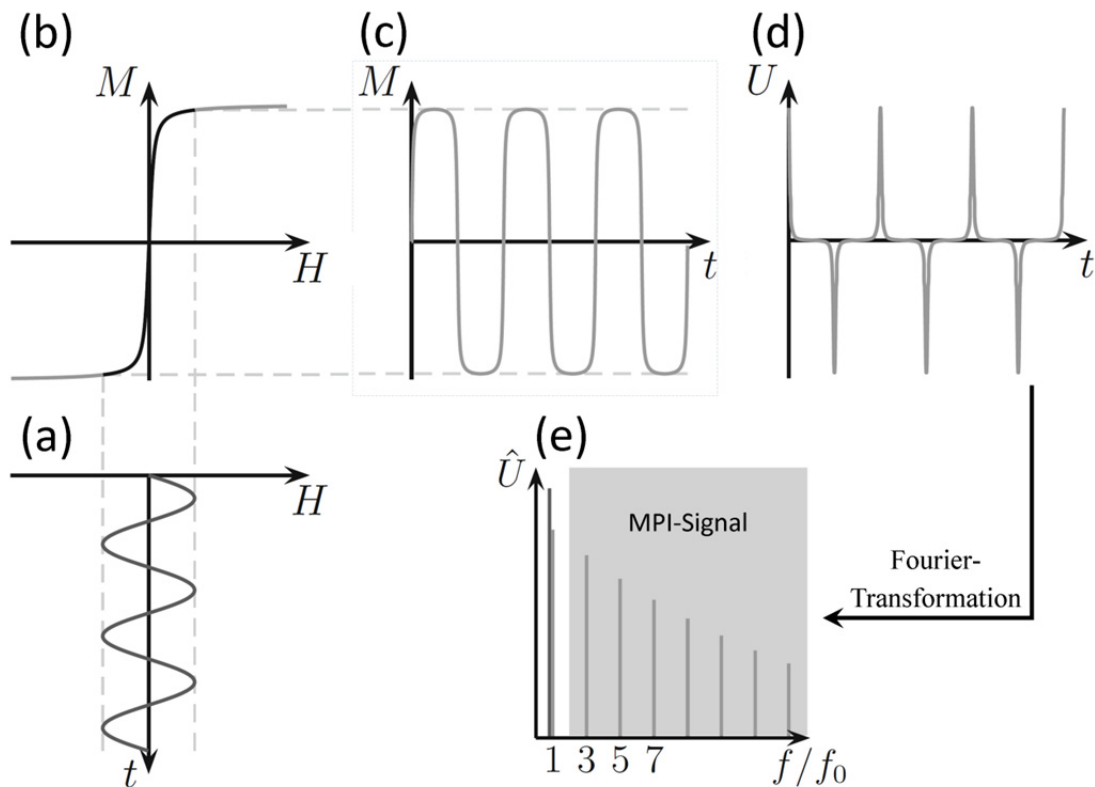


Abb. 4: Grundprinzip des Magnetic Particle Imaging

- (a) Magnetisches Wechselfeld $\vec{H}(t)$ (Anregungsfeld)
- (b) Magnetisierungskurve der SPIOs
- (c) Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ der SPIOs
- (d) In Empfangsspulen induzierte Spannung $U(t)$
- (e) Fourierspektrum mit Harmonischen

Ein sinusförmiges Wechselfeld (Anregungsfeld) (a) bewirkt eine Magnetisierungsantwort der SPIOs (c). Der Magnetisierungsverlauf der SPIOs wird durch die Magnetisierungskurve (b) beschrieben. Das wechselnde Magnetfeld (a) sowie die Magnetisierungsantwort der SPIOs (c) induzieren in den Empfangsspulen eine Spannung (d). Mithilfe der Fourier-Transformation lässt sich dieses periodische Signal in seine Grundschwingung f_0 und deren höhere Harmonische (z.B. das 3fache, 5fache sowie 7fache der Grundfrequenz) zerlegen (Fourier-Spektrum) (e). In diesem Spektrum ist das Anregungsfeld lediglich an der „1. Harmonischen“ beteiligt, während das Signal der SPIOs zusätzlich aus höheren Harmonischen besteht. (Abbildung modifiziert nach BIEDERER [22])

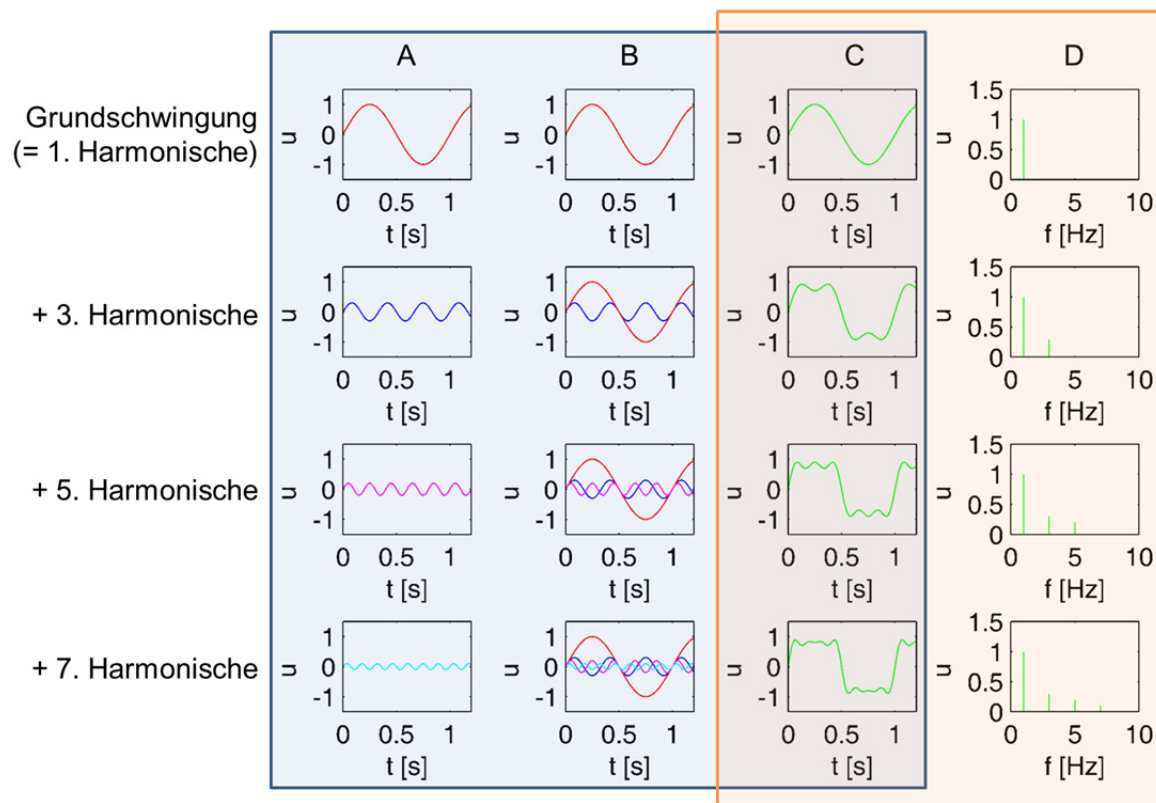


Abb. 5: Fourier-Synthese (blau) und -Analyse (orange) einer periodischen Funktion

Der Satz von Fourier besagt, dass Überlagerungen von Sinus- und Kosinus-Schwingungen erneut periodische Schwingungen ergeben. Auf genau umgekehrtem Wege lassen sich beliebige periodische Erscheinungen als Überlagerung reiner Sinus- und Kosinus-Funktionen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude darstellen [10]. Dabei sind die Frequenzen ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz, welche auch als Oberschwingung beziehungsweise als höhere Harmonische bezeichnet werden.

Diese Abbildung stellt Einzelschwingungen dar (Spalte A), welche sich sukzessive überlagern (Spalte B) und eine neue periodische Schwingung zunehmender Rechteckform erzeugen (Spalte C). Es werden lediglich ungerade ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz hinzugefügt. Dabei wird das n . Vielfache der Grundfrequenz als n . Harmonische bezeichnet. Die in Spalte C dargestellte, zunehmende rechteckige Verformung der ursprünglich sinusoidal verlaufenden Kurve ist auf die Kantenbetonung durch die ausschließlich ungeraden Harmonischen zurückzuführen. Die Amplituden der Harmonischen geben die Stärke der einzelnen Frequenzanteile an der periodischen Gesamtfunktion an und werden im Frequenz-Spannungs-Diagramm als Fourierpektrum dargestellt (Spalte D), [10]. (Abbildung erstellt mit MATLAB Student R2008b, The MathWorks, Inc., USA)

Im Gegensatz zu ihrer Rolle als Kontrastmittel im MRT wirken SPIOs beim MPI nicht kontrastverstärkend, sondern sind die eigentliche Quelle des Signals. Sie werden daher als Tracer bezeichnet [5]. Umliegendes Gewebe ist nicht-signalgebend, weshalb MPI eine funktionelle Bildgebungsmodalität mit hohem Kontrast darstellt, jedoch keine morphologische Information liefert [8, 22].

1.1.2.2 Die Ortskodierung

Während das Fourierspektrum Rückschlüsse auf die Konzentration der SPIOs im Betrachtungsfeld erlaubt, ist ohne weitere Information keine örtliche Zuordnung des Signals möglich. Um SPIOs im Raum zu lokalisieren, nutzt man ihre bereits bei niedrigen Magnetfeldstärken eintretende magnetische Sättigung (Abb. 3 ①, S. 13). Wird im gesamten Betrachtungsfeld ein statisches Magnetfeld ausreichender Stärke angelegt, werden sämtliche SPIOs gesättigt. Ein Anregungsfeld geringer Amplitude (Modulationsfeld, modulation field) ist dann nicht in der Lage, eine Magnetisierungsänderung der SPIOs zu bewirken. Gesättigte SPIOs geben folglich kein Signal und können im MPI nicht dargestellt werden (Abb. 6). Weist das statische Magnetfeld an einer definierten Stelle einen Feldfreien Punkt (FFP) auf, an dem die Magnetfeldstärke gleich null ist, bezeichnet man dieses Feld als Selektionsfeld. Um eine Beeinflussung und Verzerrung des Selektionsfeldes durch das Anregungsfeld zu vermeiden, darf letzteres nur eine geringe Amplitude aufweisen. SPIOs in dem FFP und seiner direkten Umgebung weisen keine oder nur eine geringe Magnetisierung auf und reagieren daher mit einer Magnetisierungsänderung auf das Modulationsfeld. Diese Magnetisierungsänderung induziert in den Empfangsspulen eine Spannung, welche gemessen und als Fourierspektrum dargestellt werden kann. Empfangene Signale können daher der Position des FFP zugeordnet werden. Durch eine Bewegung des FFP durch das gesamte Betrachtungsfeld kann jedem Punkt im Betrachtungsfeld (Field of View, FOV) ein Signalwert zugeordnet und aus sämtlichen Signalen ein Bild rekonstruiert werden [8].

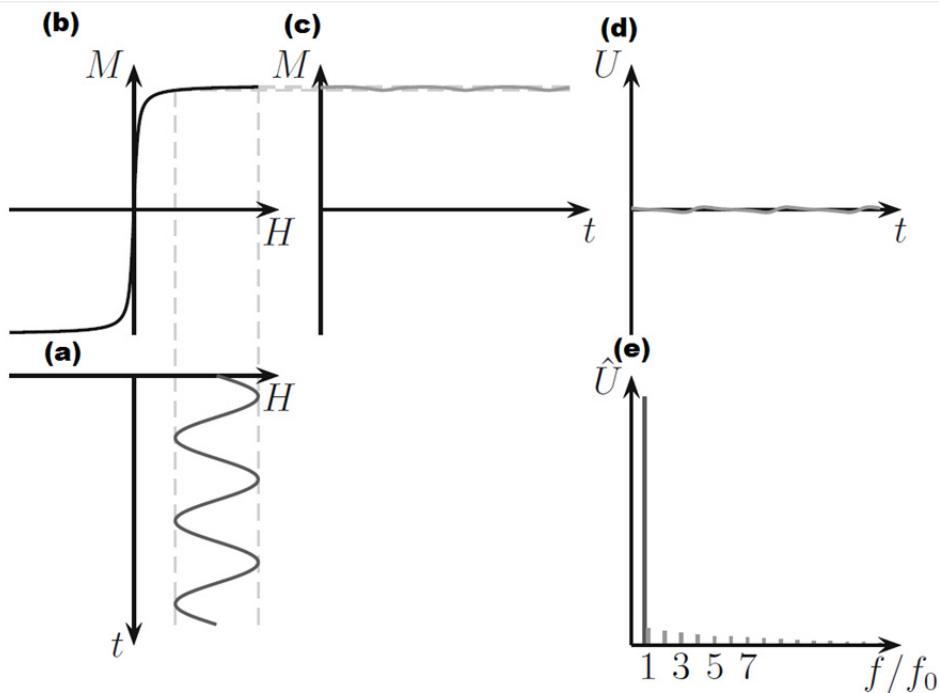


Abb. 6: Signalverhalten von SPIOs in Sättigung

a) Magnetisches Wechselfeld $\vec{H}(t)$ (Anregungsfeld)

b) Magnetisierungskurve der SPIOs

c) Magnetisierungsantwort $\vec{M}(t)$ der SPIOs

d) In Empfangsspulen induzierte Spannung $U(t)$

e) Fourierspektrum mit Harmonischen

Die sich in Sättigung befindenden SPIOs (b) weisen unter Anregung durch das Anregungsfeld (a) keine relevante Magnetisierungsantwort (c) auf. In Folge dessen wird in den Empfangsspulen praktisch keine Spannung $U(t)$ induziert (d). Das Fourierspektrum (e) enthält neben der Grundfrequenz des Anregungsfeldes f_0 nur sehr schwache höhere Harmonische. Dieses Signal geht im Hintergrundrauschen unter. Gesättigte SPIOs können im MPI nicht dargestellt werden. (Abbildung modifiziert nach BIEDERER [22])

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Abtastung eines Objektes durch den FFP:

Bei ortskonstantem FFP kann das Objekt bewegt werden. Diese Anordnung weist jedoch zwei Nachteile auf. Zum einen resultieren aus der mechanischen Bewegung des Objektes sehr lange Scanzeiten. Zum anderen führt die gezwungenermaßen niedrige Amplitude des Modulationsfeldes – um eine Beeinflussung und Verzerrung des Selektionsfeldes zu vermeiden – zu einer verhältnismäßig geringen Magnetisierungsänderung der SPIOs und folglich zu einem geringen MPI-Signal [8].

Bewegt man stattdessen den FFP selbst durch ein dann statisches Objekt, lässt sich die zeitliche Auflösung deutlich verbessern. Für die Bewegung des FFP kann die bisher unerwünschte Beeinflussung des Selektionsfeldes durch ein hoch-

amplitudiges Wechselfeld, welches dann als Drive Field bezeichnet wird, ausgenutzt werden. Die Bewegung des FFP erfolgt dabei durch eine Überlagerung des Selektionsfeldes $\vec{H}_S$ durch das Drive Field $\vec{H}_D$. Dabei stellt das Selektionsfeld $\vec{H}_S(x)$ ein zeitlich konstantes Gradientenfeld dar, welches vom Ort x abhängig linear ansteigt. Das Selektionsfeld weist nur an einem Ort, dem FFP, die Magnetfeldstärke $\vec{H} = 0$ auf (Abb. 7a, S. 20). Das Drive Field $\vec{H}_D(t)$ weist eine zeitliche Periodik auf, ist jedoch zu einem Beobachtungszeitpunkt t im gesamten FOV homogen (Abb. 7b). Eine Addition der beiden Magnetfelder ergibt das Gesamtmagnetfeld $\vec{H}(x,t)$ [21]. Aus dieser Überlagerung resultiert eine repetitive Verschiebung des FFP zwischen $x_{\min}$ und $x_{\max}$ (Abb. 7c-e). Dabei definieren $x_{\min}$ und $x_{\max}$ die ungefähren Grenzen des FOV. Die Amplitude des Drive Fields muss groß genug sein, um das Gradientenfeld im gesamten FOV aufheben zu können und damit den FFP im gesamten Bereich zu bewegen.

Die schnelle Bewegung des FFP durch das FOV führt zu einer raschen lokalen Magnetisierungsänderung der SPIOs in dem Bereich, den der FFP passiert. Die Magnetisierungsänderung induziert in den Empfangsspulen eine Spannung und folglich ein Signal aus der Grundfrequenz und höheren Harmonischen der ursprünglichen Drive-Field-Frequenz. Dieses Signal ist aufgrund der höheren Amplitude des Drive Fields dem Signal bei Anregung durch das Modulationsfeld überlegen. Die Funktion des niedrigamplitudigen Modulationsfeldes kann somit, bei deutlich besserer zeitlicher Auflösung und höherem Signal-Rausch-Verhältnis, durch das Drive Field übernommen werden [8].

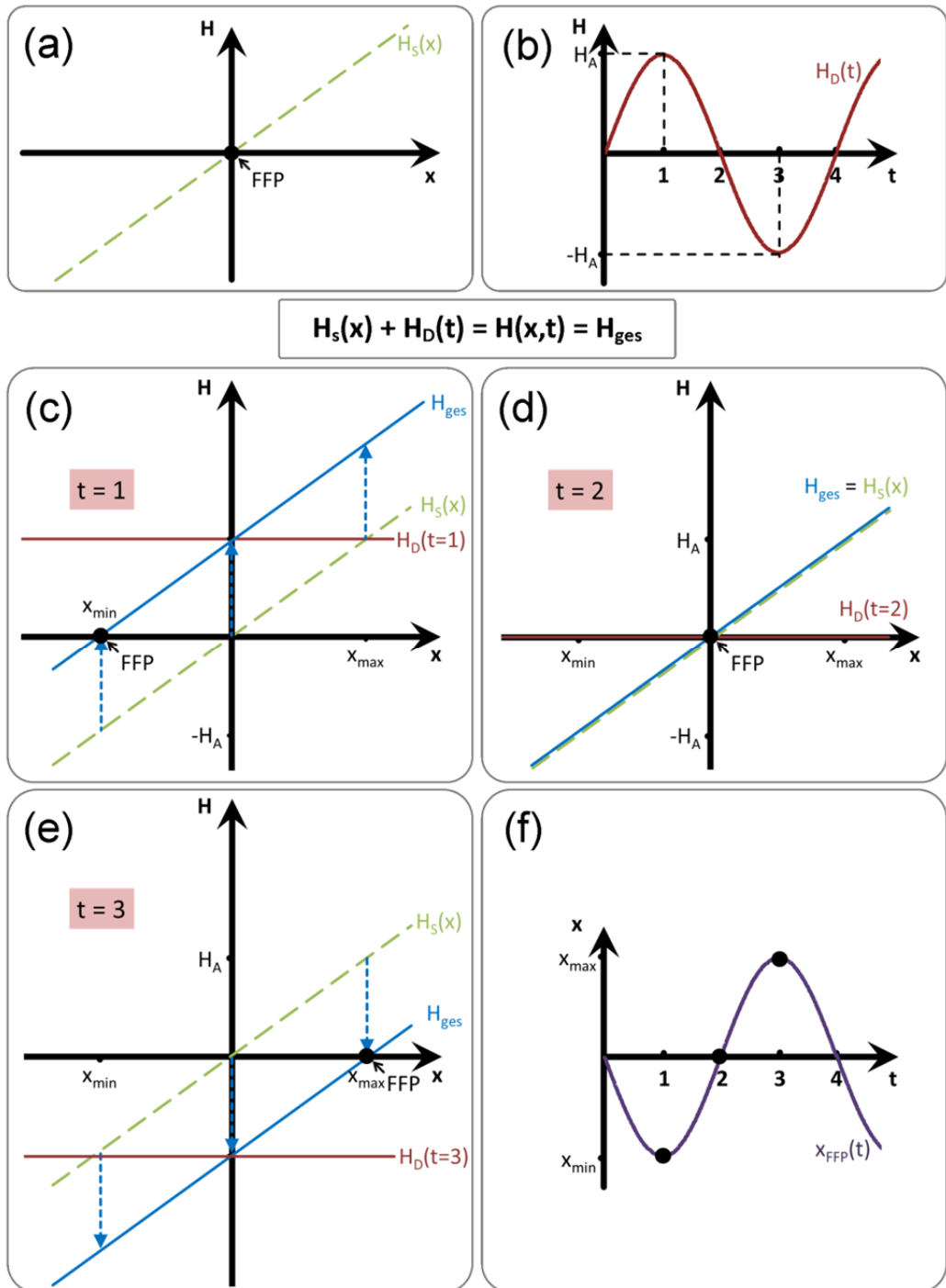


Abb. 7: Ortskodierung: Bewegung des Feldfreien Punktes (FFP)

- a) Selektionsfeld $\vec{H}_s(x)$
- b) Drive Field $\vec{H}_D(t)$ mit der Amplitude H_A
- c) Gesamtmagnetfeld $\vec{H}_{ges}$ zum Zeitpunkt $t = 1$
- d) Gesamtmagnetfeld $\vec{H}_{ges}$ zum Zeitpunkt $t = 2$
- e) Gesamtmagnetfeld $\vec{H}_{ges}$ zum Zeitpunkt $t = 3$
- f) Bewegung des FFP über die Zeit

Die Überlagerung des örtlich inhomogenen, jedoch zeitlich konstanten Selektionsfeldes (a) und des örtlich homogenen, jedoch zeitlich periodischen Drive Fields (b) ergibt ein Gesamtmagnetfeld $\vec{H}_{ges}$ zu unterschiedlichen Zeitpunkten $t = 1$ (c), $t = 2$ (d), $t = 3$ (e). Es resultiert eine Verschiebung des Feldfreien Punktes zwischen den Raumpunkten x_{min} und x_{max} (f).

Für die angestrebte klinische Anwendung von MPI-Scannern ist nicht zuletzt entscheidend, dass die darstellbaren Volumina eine klinisch relevante Größe, beispielsweise die Größe des Thorax eines Patienten, erreichen.

Um die Distanz zwischen $x_{\min}$ und $x_{\max}$ und damit das FOV zu vergrößern, gibt es unterschiedliche Ansätze. Ein weniger steiler Gradient des Selektionsfeldes hat zur Folge, dass das Drive Field das Selektionsfeld über eine größere Strecke aufheben kann. Eine Bewegung des FFP ist dann über eine größere Strecke zwischen $x_{\min}$ und $x_{\max}$ möglich. Dies ist nicht unbegrenzt durchführbar, da mit sinkendem Gradienten der FFP weniger scharf definiert werden kann. Eine zusätzliche Amplitudenerhöhung des Drive Fields würde ermöglichen, dass das Selektionsfeld über eine noch längere Strecke aufgehoben wird. Unglücklicherweise resultiert aus einer zu hohen Amplitude des hochfrequenten Drive Fields eine nicht tolerierbare Erwärmung im Bereich des FOV sowie das Auftreten von Stimulationen peripherer Nerven (PNS), was zu Faszikulationen und Parästhesien führen kann [24]. Eine Erhöhung der Amplitude des Wechselfeldes zur Aufhebung des Selektionsfeldes wäre nur bei niedriger Frequenz ohne Erhitzung möglich. Diesen Ansatz verfolgten GLEICH et al. [25] mit der Einführung eines weiteren Wechselfeldes niedriger Frequenz und hoher Amplitude, des sogenannten Fokusfeldes (Focus Field). Das Fokusfeld ermöglicht eine kontinuierliche Bewegung des ursprünglichen FOV (Patch) bei paralleler Abtastung durch das Drive Field. Ohne Abstriche auf Seiten der Auflösung oder Sicherheit lässt sich somit ein deutlich größeres FOV darstellen. Erste In-vivo-Aufnahmen bestätigen die Machbarkeit und Vorteile dieser Innovation [26].

Alle bisherigen Ausführungen beziehen sich auf lediglich eine Dimension. Fügt man ein orthogonal zum ersten ausgerichtetes Drive Field hinzu, wird die Darstellung einer Ebene möglich. Durch ein drittes orthogonal ausgerichtetes Drive Field kann der FFP beliebig durch ein Volumen manövriert und dieses abgebildet werden. Die Abtast-Trajektorie beschreibt dabei üblicherweise eine Lissajous-Figur (Abb. 8). Die einzelnen Drive Fields unterscheiden sich dabei leicht in ihren Frequenzen, welche in heutigen Scannern um 25 kHz liegen.

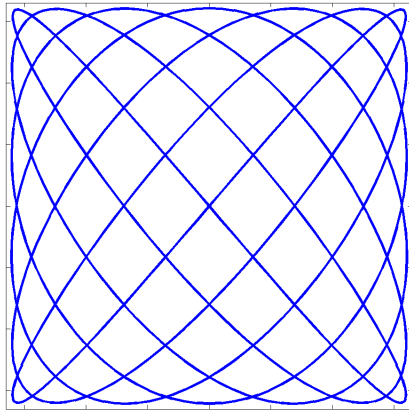


Abb. 8: Lissajous-Figur

Die Bewegung des FFP durch das Untersuchungsvolumen folgt üblicherweise einer Lissajous-Trajektorie. (Abbildung erstellt mit MATLAB Student R2008b, The MathWorks, Inc., USA)

In einem MPI-Scanner werden die Magnetfelder durch geschickte Anordnung von Spulenpaaren und Permanentmagneten generiert. Eine mögliche Spulengeometrie ist in Abb. 9 dargestellt.

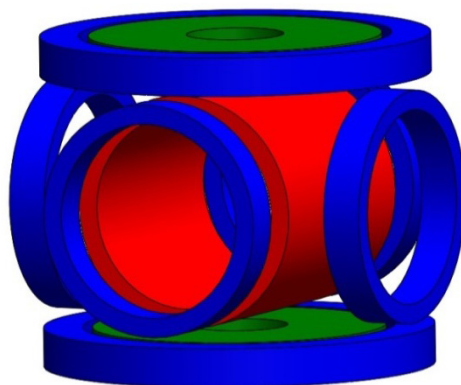


Abb. 9: Aufbau eines MPI-Scanners

Ein möglicher MPI-Scanner-Aufbau besteht aus Selektionsfeld-Magneten (grün) zum Aufbau eines Gradientenfeldes, aus Fokusfeld-Spulen (blau) zum Versetzen des elementaren Betrachtungsfeldes (Patch), welches mit Hilfe der Drive-Field- und Empfangs-Spulen (rot) abgetastet werden kann. Die Empfangsspulen (rot) sind mit den Drive-Field-Spulen kombiniert.

1.1.3 Bildrekonstruktion

Mit Hilfe der Ortskodierung ist es möglich, das Signal einem Ort zuzuordnen. Aufgrund der Inhomogenitäten der im MPI-Scanner beteiligten Magnetfelder sowie des physikalisch hochkomplexen Verhaltens der SPIOs reicht dies zur Generierung eines Bildes jedoch nicht aus und eine Bildrekonstruktion wird nötig. Seit der Erstvorstellung von MPI im Jahr 2005 werden diverse Methoden zur Bildrekonstruktion verfolgt und beforscht (Abb. 10, Tab. 1).

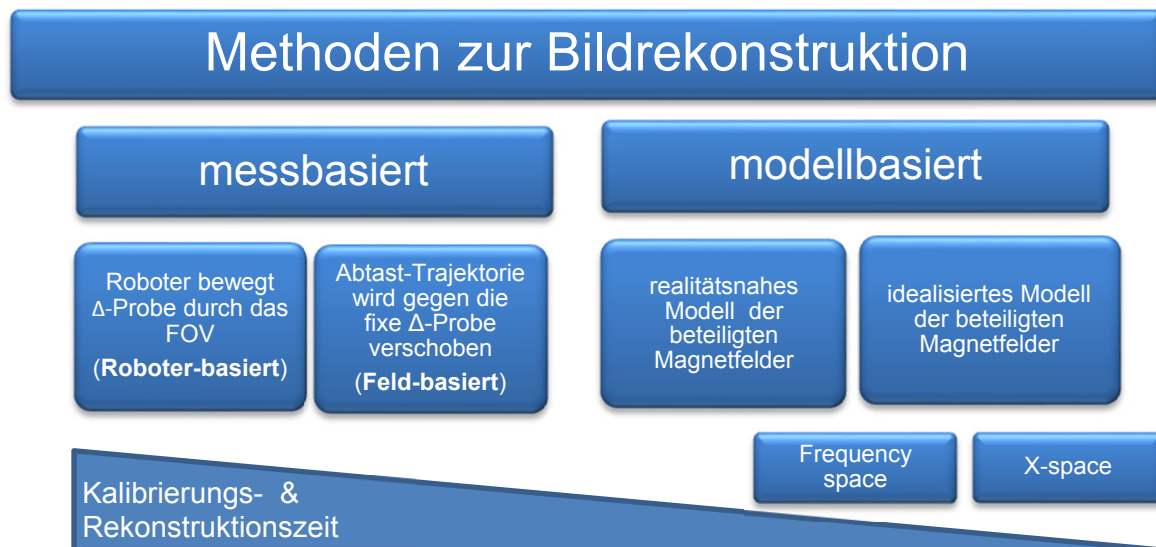


Abb. 10: Übersicht möglicher Methoden zur Bildrekonstruktion im MPI.
 Unter der Zielsetzung, die Rekonstruktionszeit in klinisch praktikable Bereiche zu bewegen, ohne die nötige Bildqualität zu verlieren, werden in den letzten Jahren zahlreiche Ansätze verfolgt. (Abbildung angelehnt an GRÜTTNER et al. [27])

Tab. 1: Zeitaufwand unterschiedlicher Rekonstruktionsmethoden am MPI
 Im Vergleich zu messbasierten Ansätzen erlauben modellbasierte Rekonstruktionsverfahren durch den Wegfall zeitaufwendiger System-Kalibrierungen deutlich kürzere Zeiten zur bildlichen Darstellung des empfangenen MPI-Signals. Erst diese erlauben die für Interventionen kritische Echtzeit-Bildgebung. Die Angaben beziehen sich auf ein FOV von 64 x 64 x 64 Voxel. Die zur Rekonstruktion genutzte Rechenleistung entspricht handelsüblichen PCs. (Daten nach GRÜTTNER [28])

METHODE	ZEIT ZUM AUFZEICHNEN DER SYSTEM MATRIX	REKONSTRUKTIONS- ZEIT
Roboter-basiert	3 Tage	≈ 5 Minuten
Feld-basiert	94 Minuten	≈ 5 Minuten
Realitätsnahes Modell	30 Minuten	≈ 5 Minuten
Frequency space (Chebyshev)	nicht nötig	< 1 Minute
X-space	nicht nötig	< 1 Minute

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die messbasierte Methode mithilfe eines Roboters die solideste Art der Rekonstruktion dar. Bei dieser wird auf Basis eines Referenz-scans einer Punktprobe definierter SPIO-Konzentration (Δ -Probe) eine Systemfunktion ermittelt. Die Systemfunktion beschreibt den Zusammenhang zwischen empfangenem Signal und dem Verhalten der SPIOs. Sie erlaubt daher Aussagen bezüglich Konzentration sowie Lokalisation. Mittels eines Roboters wird die Δ -Probe im FOV bewegt und für jeden Punkt das Signal gemessen, was eine Kalib-

rierung des MPI-Scanners ermöglicht. Der große Nachteil dieses Rekonstruktionsverfahrens liegt in der langen Messzeit. Für ein kleines Volumen von 64^3 Voxel sind derzeit Rekonstruktionszeiten von etwa drei Tagen nötig [27]. Der Vorteil der Messung einer Systemfunktion liegt jedoch in der Möglichkeit, systematische Abweichungen von Seiten der SPIOs und des MPI-Scanners zu erfassen, und im Rahmen der Rekonstruktion zu berücksichtigen. Die Bildqualität dieser Rekonstruktionsmethode ist gegenwärtig von keiner messbasierten oder modellbasierten Methode zu erreichen. Für dreidimensionale Rekonstruktionen stellt sie derzeit die einzige Möglichkeit dar.

Mit der klinischen Anwendbarkeit als Ziel muss die Bildrekonstruktion entscheidend beschleunigt werden. Ein erster Ansatz bestand darin, mithilfe von focus fields die Abtast-Trajektorie gegenüber einer dann ortsständigen Δ -Probe zu verschieben. Auf diese Weise könnte in der Theorie das gleiche Volumen von 64^3 Voxel in nur noch 94 min rekonstruiert werden [27]. Mit dieser Methode wurden bis heute lediglich eindimensionale Rekonstruktionen erstellt. Um den Prozess weiter zu beschleunigen, wird heute auch an Verfahren gearbeitet, die gänzlich auf Messungen von Δ -Proben verzichten. Mittels unterschiedlich aufwendiger Modelle werden Vorhersagen bezüglich des Verhaltens der Magnetfelder sowie SPIOs getroffen und auf Grundlage dieser die Bilder rekonstruiert. Die Bildqualität modellbasierter Rekonstruktion liegt heute noch deutlich unter der von messbasierten Verfahren, was nicht zuletzt der Komplexität einer Simulation des Verhaltens der SPIOs sowie des MPI-Scanners im dreidimensionalen Raum geschuldet ist.

1.2 VERGLEICH VERSCHIEDENER MODALITÄTEN DER MEDIZINISCHEN BILDGEBUNG

Die medizinische Bildgebung hat sich zu einem zentralen Baustein der modernen Medizin entwickelt. Im heutzutage weiten Spektrum bildgebender Verfahren vereint MPI in sich die Vorteile von vielen bereits vorhandenen Bildgebungsmodalitäten, während es den wohl größten Nachteil vieler – die ionisierende Strahlung – vermeidet (Tab. 2).

Wie die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt MPI Magnetfelder zur Anregung der abzubildenden Strukturen. Die Zielstrukturen reagieren mit einer Änderung ihres magnetischen Moments auf äußere Magnetfeldänderungen, welche

vom Scanner registriert und in ein Bildsignal umgewandelt wird. In der MRT werden auf diese Weise hauptsächlich Protonen, im MPI nur SPIOs abgebildet. Der große Vorteil von SPIOs gegenüber Protonen ist ihr ungefähr 10^8 -mal höheres magnetisches Moment und ihre 10^4 -mal schnellere Relaxation. Dies führt neben einer deutlichen Steigerung der zeitlichen Auflösung auch zu einem wesentlich höheren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) [29]. MPI verspricht eine örtliche Auflösung, die der der CT nahekommt. Die unglaublich hohe zeitliche Auflösung prädestiniert das MPI für den Einsatz bei kardiovaskulären Interventionen. Es könnte die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), den gegenwärtigen Goldstandard, ablösen und dabei gänzlich auf ionisierende Strahlung verzichten. Darüber hinaus weist MPI durch die dreidimensionale Darstellung des Untersuchungsobjektes einen weiteren entscheidenden Vorteil gegenüber der nur zweidimensionalen DSA auf. Wie bei den funktionellen Bildgebungsverfahren SPECT und PET wird bei MPI ein zuvor applizierter Tracer zur Bildgebung genutzt. So werden keine morphologischen sondern funktionelle Bilder erstellt. Im Gegensatz zu SPECT und PET ist der Tracer des MPI jedoch kein radioaktives Isotop, sondern ein SPIO, welches keine ionisierende Strahlung erzeugt. Das SPIO mit der gegenwärtig besten Leistung im MPI ist Resovist[®], ein bereits als MRT-Kontrastmittel bekanntes und zur klinischen Anwendung zugelassenes Pharmazeutikum.

Tab. 2: Vergleich unterschiedlicher medizinischer Bildgebungsmodalitäten
(Daten u.a. nach BUZUG et al. [9])

	MRT	CT	PET	MPI
Örtliche Auflösung	1mm	0,5mm	4mm	<1mm
Messzeit	10sek-30min	1sek	1min	<0,1sek
Sensitivität	niedrig	niedrig	hoch	hoch
Real-time 3D-Rekonstruktion	nein	nein	nein	ja
Strahlung	Radiowellen	Röntgen	β, γ	Radiowellen

1.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

MPI stellt eine vielversprechende und hochpotente neue Modalität im Raum der medizinischen bildgebenden Diagnostik und Therapie dar. Wie bereits dargestellt,

übertreffen die räumliche wie auch zeitliche Auflösung, die Sensitivität und die Möglichkeit einer quantitativen dreidimensionalen Bildgebung die Fähigkeiten vieler heute zur Verfügung stehender Systeme.

Auf der Suche nach Anwendungsgebieten muss man sich der Tatsache bewusst sein, dass MPI keine morphologische Information liefert, da der Tracer die einzige Quelle des Signals ist. Benötigt man neben der Verteilung der SPIOs zusätzliche anatomische Information des umgebenden Gewebes, so wird man auf hybride Systeme zurückgreifen müssen. Eine sehr ähnliche Konstellation im Bereich der SPECT beziehungsweise der PET hat beispielsweise zur Hybridisierung mit dem CT geführt.

Besondere Vorteile verspricht MPI für die interventionelle Radiologie, da eine schnelle, quantitative und dreidimensionale Darstellung kontrastierter Gefäßlumina ohne Strahlenbelastung für Patient und Untersucher möglich scheint. Kardiovaskuläre Interventionen wie das Auffinden einer Gefäßstenose und deren Behandlung mit einem Stent ist nur ein Beispiel einer Vielzahl möglicher heilbringender Anwendungsmöglichkeiten. Eine Grundvoraussetzung für eine derartige zukünftige Nutzung stellen im MPI sichtbare und klinisch sichere Instrumente dar.

Ziel dieser Arbeit war es, die Visualisierbarkeit und Sicherheit interventionell-radiologischer Instrumente im MPI-System zu untersuchen. Hierfür wurde zunächst das Signalverhalten kommerziell erhältlicher Katheter und Führungsdrähte in einem nulldimensionalen MPI-System analysiert. Auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse wurden drei Techniken zur Instrumentenmarkierung und Visualisierung im MPI erdacht und am präklinischen Demonstrator bei Philips (Philips Research, Hamburg, Deutschland) validiert. Außerdem wurde eine mögliche Erwärmung der Instrumente im MPI-Scanner geprüft.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 CHARAKTERISIERUNG UND VISUALISIERUNG VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN

2.1.1 Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS)

2.1.1.1 Charakterisierung unbehandelter Katheter und Führungsdrähte

Im Rahmen dieser prospektiven experimentellen Studie wurden sechzehn kommerziell erhältliche und ein experimentell-präklinisches Instrument zur Durchführung intravaskulärer Interventionen auf ihre Verwendbarkeit im MPI untersucht. Dabei handelte es sich um neun Katheter, je vier mit und ohne geflochtene Stützstruktur aus Inox-Stahl und einen aus Wolfram. Zusätzlich wurden acht Führungsdrähte unterschiedlicher Materialzusammensetzung vermessen (Tab. 3). Bei dem Polyetheretherketon-Führungsdraht (Biotronik Vascular Intervention, Bülach, Schweiz) handelte es sich um ein MRT-taugliches Instrument, welches noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat und nur für experimentelle Zwecke zur Verfügung stand [30]. Führungsdraht und Katheter des verwendeten Mikrokatheter-Systems Terumo Progreat® Microcatheter® wurden einzeln untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am UKSH Lübeck häufig verwendete interventionelle Instrumente.

Tab. 3: Mit dem MPS untersuchte Katheter und Führungsdrähte

a: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar

b: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar; beurteilt durch μ -CT

c: Keine Angaben zur genauen Zusammensetzung vonseiten des Herstellers

Inconel™: Markenname einer Nickel-Chrom-Formgedächtnislegierung

Scitanium™: Markenname eines Inox-Stahlkerns bestimmter Geometrie

KATHETER			
Name	Größe	Geflecht	Röntgendichter Marker
Abbot Veripath	7F	Inox-Stahlgeflecht	^a
Boston Imager™ II	5F	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram
Cook Aurous	5F	Kein ^b	Gold, ^a
Cook Royal Flush® Plus	5F	Kein ^b	^a
Cordis Tempo® Aqua®	4F	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram
Merit Medical Softouch®	5F	Kein	^a
Optimed AltaFlow	5F	Kein	Wolfram
Terumo Progreat® Micro-catheter®	2.7F	Wolfram	Wolfram
Terumo Radifocus® Glidecath	5F	Inox-Stahlgeflecht	^a
FÜHRUNGSDRÄHTE			
Name	Größe (inch)	Material	
Abbot High Torque Steelcore	0.018	Inox-Stahlkern, Platinspitze	
Biotronik Vascular Intervention Polyetheretherketon Guide Wire	0.035	Polyetheretherketon	
Boston Amplatz Super Stiff™	0.035	Inox-Stahl, PTFE/Teflon®-Beschichtung	
Boston Journey™ Guidewire	0.014	Nitinol-Hülle, Inconel™ Shaping Ribbon Spitze	
Boston Platinum Plus™	0.018	Inox-Stahl	
Boston V18™	0.018	Scitanium™ Kern, hydrophile Beschichtung aus ICE®	

Terumo Progreat® Guide Wire	0.021	Nitinol, Gold-Spirale
Terumo Radifocus® Guidewire M Standard	0.035	Nitinol, hydrophile Beschichtung aus Polyurethan

2.1.1.2 Charakterisierung eines durch Coating markierten Katheters

An einem nicht-signalgebenden Katheter (Terumo Radifocus® Glidecath, 4F) wurde die Durchführbarkeit einer Markierung durch Beschichtung mit einem SPIO-haltigen Lack evaluiert. Dabei wurde eine eigens hierfür angefertigte SPIO-haltige Emulsion (Lanxess, Deutschland) verwendet. Bei einem Eisengehalt der Emulsion von 17 Gew.-% und bekanntem spezifischem Gewicht von etwa $1,5 \text{ g/cm}^3$ ließ sich eine Eisenkonzentration von $4,5 \text{ mol (Fe)/L}$ errechnen.

Der ausgewählte Katheter wurde nach der Dipcoating-Technik für wenige Sekunden in die wasserbasierte Emulsion von SPIOs getunkt und über Nacht bei Raumtemperatur luftgetrocknet. Am Folgetag wurde der so behandelte Katheter im Mikro-CT (SkyScan 1172, Bruker, Belgien; JiveX® Viewer, VISUS Technology Transfer GmbH, Deutschland) volumetrisch analysiert.

2.1.1.3 Messbedingungen am MPS

Um die MPI-Performance der Proben zu ermitteln, wurde ihr Signal in dem von BIEDERER et al. [31] beschriebenen und im Institut für Medizintechnik (IMT) der Universität zu Lübeck entwickelten Magnetic Particle Spectrometer (MPS) aufgezeichnet. Das MPS wurde eigens zur Beurteilung potentiell für das MPI tauglicher SPIOs entwickelt. Es stellt, vereinfacht betrachtet, ein Null-dimensionales MPI-System dar, dem die Fähigkeit einer räumlichen Zuordnung der detektierten Signale fehlt [31]. Es erlaubt eine Vorhersage bezüglich der zu erwartenden Bildqualität der untersuchten Proben in einem MPI-Scanner.

Die im Rahmen dieser Studie verwendete Magnetfeldstärke lag bei $\vec{H} = 20 \text{ mT}/\mu_0$ und die Anregungsfrequenz bei $f_0 = 25 \text{ kHz}$. Beide Parameter waren derart gewählt, dass sie den typischen MPI Einstellungen entsprechen. Um ein möglichst hohes Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio, SNR) zu erhalten wurde in einer Akquisitionszeit von fünf Sekunden jede Probe 125.000-mal gemessen [31]. Da das einzelne gemessene Signal relativ gering ist und von Hintergrundrauschen begleitet wird, führt das Addieren vieler Messungen zu einer Verbesserung

des Signals, während sich das Rauschen nicht relevant ändert. Jeder Messung wurde eine Leermessung vorangestellt, um Hintergrundrauschen zu erfassen und vom Ergebnis zu subtrahieren.

Um Rückschlüsse auf das Verhalten der untersuchten Instrumente bei ihrer Einbringung in einen MPI-Scanner ziehen zu können, wurden diese in das oben erwähnte MPS eingebracht. Da die Messkammer des MPS nur Proben einer Länge und eines Durchmessers von maximal 2,5 mm aufnehmen kann, wurden repräsentative 2 mm große Proben der untersuchten Instrumente zugeschnitten. Dabei stammten jeweils eine Probe aus der Spitze, eine weitere 20 bis 30 mm proximal dieser und eine dritte aus der Mitte des untersuchten Instrumentes.

Als Referenzstandard, mit dem sämtliche Ergebnisse verglichen wurden, dienten 10 µl einer unverdünnten Probe Resovist® (Bayer Schering Pharma AG). Es weist bisher die beste MPI-Performance aller kommerziell erhältlichen SPIOs auf. Bei einer Konzentration von 0,5 mmol Fe/ml (entspricht 28 mg Fe/ml) belief sich die Eisenmasse der Probe auf 0,28 mg.

2.1.1.4 Auswertung der MPS-Daten

Im Rahmen der Auswertung wurden soweit möglich die Herstellerangaben bezüglich Material und Strukturelementen der Instrumente herangezogen. Waren diese nicht zugänglich, wurde mithilfe eines Mikro-CTs (SkyScan 1172, Bruker, Belgien; JiveX® Viewer, VISUS Technology Transfer GmbH, Deutschland) das Vorliegen oder Fehlen eines Stützgeflechtes festgestellt. Das Metallgewicht der Führungsdrähte wurde mit einer Präzisionswaage gewogen, während der Metallanteil der Katheter volumetrisch mit dem Mikro-CT ermittelt wurde.

Instrumente wurden als signalgebend und nicht-signalgebend klassifiziert. Als signalgebend wurden Instrumente charakterisiert, deren grafisch aufgetragene Signalstärken an mindestens einer der drei Messstellen über dem Hintergrundrauschen des Gerätes lagen. Das Hintergrundrauschen wurde wie bereits erwähnt durch Leermessungen ermittelt. Instrumente, deren Signalstärken das Hintergrundrauschen nicht übertrafen, wurden demnach als nicht-signalgebend klassifiziert.

Zur Bestimmung der Abbildbarkeit der Instrumente wurden dieselben Maßzahlen herangezogen, die auch zur Ermittlung der Performance potentiell im MPI zu nut-

zender SPIOs herangezogen werden. Dazu wurde jeweils die Total Harmonic Distortion (THD) mithilfe von Formel 1 berechnet. Die THD gibt den Grad der harmonischen Verzerrung des magnetischen Moments an. Da im MPI die höheren Harmonischen zur Bildrekonstruktion genutzt werden, hängt die erreichbare Bildqualität von der Anzahl der nutzbaren Harmonischen ab. Je mehr Harmonische entstehen, desto stärker wird das Signal verzerrt und desto höher ist folglich die THD [22]. Eine hohe THD weist auf viele höhere Harmonische und damit auf ein starkes MPI-Signal hin.

$$THD = 20 \times \log_{10} \left(\frac{1}{m_{AC}} \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=2}^N \hat{m}(f_k)^2} \right)$$

Formel 1: Total Harmonic Distortion

$\hat{m}(f_k)^2$: Spektralsignalstärke der k. Harmonischen;

N: Anzahl der Harmonischen oberhalb des Hintergrund- Systemrauschens;

m_{AC} : Magnetisches Moment des angelegten Feldes;

Die THD ist eine Maßzahl für die zu erwartende Sensitivität und damit für die Abbildungsqualität im MPI. Je höher die THD einer Probe, desto geringere Mengen derselben können im MPI Scanner detektiert werden. (Formel nach BIEDERER et al. [32])

Auch die Zusammensetzung der höheren Harmonischen wurde ermittelt. Die Harmonischen wurden nach ihrer Signalstärke, ihrem Signalabfall und dem Verhältnis zwischen geraden und ungeraden Harmonischen beurteilt. Da davon ausgegangen wurde, dass die Stärke des MPS-Signals maßgeblich von der Masse der Metalle in einer Probe abhängt, wurde eine Normalisierung der Signalintensität auf Basis des Metallgehaltes durchgeführt. Hierzu wurden die Signalstärken zunächst mit der Metallmasse der jeweiligen Proben ins Verhältnis gesetzt und auf den Metallgehalt des Referenzstandards normalisiert. Der Eisengehalt der Katheter wurde durch die Multiplikation des spezifischen Gewichtes von Inox-Stahl ($7,9 \text{ g/cm}^3$) mit dem Metallvolumen jeder Probe berechnet.

2.1.1.5 Statistische Tests

Die THD wurde jeweils für signalgebende und nicht-signalgebende Instrumente als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Da die untersuchten Instrumente nur eine Stichprobe der Gesamtheit interventioneller Instrumente darstellte, wurde die Standardabweichung nach der Formel 2 berechnet. Die THD-Werte von signalgenerierenden und nicht-signalgenerierenden Instrumenten wurden auf Sig-

nifikanz geprüft. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus α wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test („U-Test“) als nicht-parametrischer Homogenitäts-Test verwendet, da die Werte der THD keine Normalverteilung aufwiesen. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

Formel 2: Berechnung der Standardabweichung

Die Formel schätzt die Standardabweichung (SD) ausgehend von einer Stichprobe ab. Sie wurde für die Berechnung der SD der THD von signalgenerierenden und nicht-signalgenerierenden Instrumenten verwendet.

2.1.2 Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner

2.1.2.1 Direkte und Indirekte Visualisierung eines Ballonkatheters

Die direkte und indirekte Visualisierung von zwei identischen perkutanen transluminalen Angioplastiekathetern (Abbott Vascular, Fox Plus, Beringen, Schweiz; Schaftdurchmesser 1,72 mm, Ballondurchmesser 10 mm, Ballonlänge 30 mm) wurde beurteilt. Zur Versuchsdurchführung wurden die zu untersuchenden Katheter in gefäßsimulierende Phantome eingebracht. Als Gefäßphantome dienten zwei Rohre aus Polyvinylchlorid, welche eine Länge von 20 cm und einen inneren Durchmesser von 16 mm aufwiesen.

Das erste Gefäßphantom wurde mit einer 0,9 % Natriumchloridlösung gefüllt, das zweite mit einer im Verhältnis von 1:20 in Natriumchlorid verdünnten Resovist®-Lösung (Bayer Pharma, Berlin, Deutschland). Diese Verdünnung führte zu einer Eisenkonzentration von 25 mmol/L. Im Anschluss wurden die zwei Angioplastiekatheter vorbereitet. Dabei wurde das zum Ballon führende Lumen des einen Katheters mit einer 0,9 % Natriumchloridlösung und das des zweiten mit der oben beschriebenen Resovist®-Lösung gefüllt, ohne die in den Kathetern integrierten Ballons zu inflate. Zur direkten Markierung wurde der mit Resovist-Lösung gefüllte Katheter in das mit Natriumchloridlösung gefüllte Gefäßphantom eingebracht. In umgekehrter Konstellation wurden für die indirekte Markierung der mit Natriumchloridlösung gefüllte Katheter und das zweite Gefäßphantom mit verdünnter Resovist®-Lösung kombiniert. Um die so vorbereiteten Versuchsaufbauten in die Bohrung des präklinischen MPI-Scanners (Philips Research, Hamburg, Deutsch-

land) zentriert einbringen zu können, wurden diese in einer eigens dafür konzipierten zylindrischen Halterung aus Polymethylmethacrylat (PMMA, Plexiglas®) platziert. In beiden nacheinander durchgeführten Messreihen wurde der Katheter so im Gefäßphantom positioniert, dass der Anteil, welcher den noch nicht inflatierten Ballon enthielt, im Field-of-View zu liegen kam. Nach Beginn der Bildakquisition wurde der Ballonkatheter vorgeschoben und zurückgezogen und im Anschluss inflatiert, bewegt und deflatiert. Für das Inflatieren und Deflatieren des Katheter-Ballons wurden jeweils dieselben Lösungen verwendet, mit denen zuvor die zu den Ballons führenden Lumina aufgefüllt worden waren.

Im Anschluss wurde durch das zentrale Lumen des Katheters, welcher im Gefäßmodell mit reiner 0,9 % Natriumchloridlösung eingebracht war, ein unverdünnter 1,4 ml - Resovistbolus (500 mmol Eisen/l) in das Volumen des Gefäßphantoms injiziert und mit 5 ml Natriumchloridlösung nachgespült. Auch dieser Vorgang wurde in Echtzeit im MPI-Scanner aufgenommen.

2.1.2.2 Visualisierung eines durch Coating markierten Katheters

Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch die Visualisierbarkeit eines Coatings mit SPIO-haltiger Emulsion zur Markierung von nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner überprüft. Hierzu wurde der nicht-signalgebende Messkatheter Optimized AltaFlow wie in Kapitel 2.1.1.2 beschrieben durch Coating markiert und in den MPI-Scanner (Philips Research, Hamburg, Deutschland) eingebracht und gemessen.

2.1.2.3 Messbedingungen am MPI-Scanner

Für die Versuche wurde der von GLEICH et al. [25] beschriebene präklinische MPI Demonstrator (Philips Research, Hamburg, Deutschland) genutzt. Die Geräteeinstellungen waren wie folgt gewählt:

Die Gradientenfeldstärke betrug $2,5 \text{ T/m}/\mu_0$ in z-Richtung und $1,25 \text{ T/m}/\mu_0$ in x- und y-Richtung. Die Drive Fields wiesen eine Amplitude von $14 \text{ mT}/\mu_0$ auf. Die Frequenzen der Drive Fields waren im Bereich von 25 kHz (25,25 kHz, 26,04 kHz und 24,51 kHz in den drei Raumrichtungen) und entsprachen damit den von WEIZENECKER et al. [33] beschriebenen. Das durch die Trajektorie des FFP abgedeckte Volumen betrug $2,24 \text{ cm} \times 2,24 \text{ cm} \times 1,12 \text{ cm}$. Das entstehende FOV wies ein Volumen von $3,6 \text{ cm} \times 3,6 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ auf. Die Tatsache, dass das FOV

größer als das eigentlich abgetastete Volumen ist, lässt sich darauf zurückführen, dass auch die direkte Umgebung des FFPs zur Bildrekonstruktion beiträgt. Das FOV wurde in einem Gitter von 30 x 30 x 20 Voxeln mit einer Kantenlänge von jeweils 1,2 mm x 1,2 mm x 1 mm dargestellt. Die Anisotropie der Voxel ist durch die höhere Gradientenfeldstärke in z-Richtung zu erklären. Bei gleichbleibender Amplitude der Drive Fields führt eine Erhöhung des Gradientenfeldes zu einer Verkürzung der Kantenlänge der einzelnen Voxel, was einerseits zu einer verbesserten räumlichen Auflösung, andererseits aber zu einer Verkleinerung des FOV führt. Das Verhältnis der verwendeten Drive-Field-Frequenzen und die genutzte Lissajous-Abtast-Trajektorie bestimmt die Akquisitionszeit, die in diesem Fall für das betrachtete FOV bei 21,54 ms lag. Diese Akquisitionszeit entspricht einer Abtastrate von etwa 46 Hz. Vor der eigentlichen Messung wurde anhand einer Δ -Probe unverdünnten Resovists eine Systemfunktion aufgezeichnet.

2.1.2.4 Auswertung der MPI-Daten

Ein Katheter wurde als „direkt markiert“ klassifiziert, wenn er aufgrund seiner luminalen Füllung im MPI-Scanner Signal generierte und visualisierbar war. Als „indirekt markiert“ galt ein Katheter, der sich gegen die signalgenerierende Umgebung abgrenzen ließ, da er selbst kein Signal generierte. Die Kategorisierung in direkte beziehungsweise indirekte Visualisierung wurde, im Rahmen dieser Studie, stets auf die Visualisierung des Instrumentes und nicht auf die Darstellung des Gefäßlumens bezogen.

Die MPI-Rohdaten wurden zwei- und dreidimensional rekonstruiert. Als visualisiert galt eine Probe erst, wenn die MPI-Signale für diese Rekonstruktionen ausreichend waren. Die Bezeichnung der Achsen im MPI-Scanner unterscheidet sich von der in anderen Schnittbildverfahren (Abb. 11).

Die rekonstruierten Bilder wurden herangezogen, um die daraus zu entnehmenden Abmessungen direkt mit den wahren Abmessungen der Angioplastie-Katheter zu vergleichen. Es wurde die Abweichung zwischen den wahren und den dem MPI-Bild zu entnehmenden Abmessungen der maximal inflatierten Ballone ermittelt. Dabei dienten die wahren Abmessungen als Referenz.

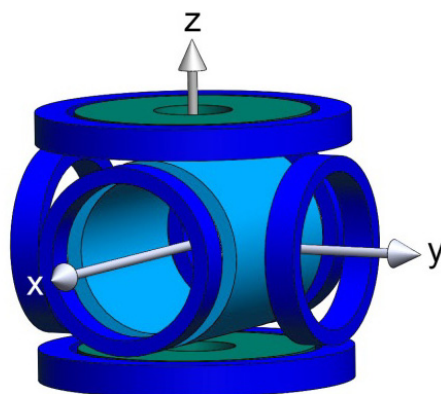


Abb. 11: Definition der X-, Y- sowie Z-Achse im MPI-Scanner

Abweichend von der Nomenklatur in CT- und MRT-Scannern verläuft die x-Achse im MPI-Scanner entlang der Bohrung. Die z-Achse weist von der Basis des Scanners an die Decke (posterior/anterior). Die Y-Achse steht orthogonal zu den beiden vorgenannten.

2.2 ERWÄRMUNGSVERHALTEN VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN IM MPI-SCANNER

2.2.1 Untersuchungsgegenstand und Durchführung

In dieser prospektiven experimentellen Studie wurde die Erwärmung kommerziell erhältlicher Katheter und Führungsdrähte unter dem Einfluss der Magnetfelder eines MPI-Scanners untersucht. Von den in Kapitel 2.1.1.1 aufgeführten Instrumenten wurden zwei signalgebende und ein nicht-signalgebender Katheter sowie jeweils zwei signalgebende und nicht-signalgebende Führungsdrähte ausgewählt (Tab. 4). Dabei wurde darauf geachtet, Instrumente zu wählen, bei denen möglichst genaue Herstellerangaben zur Zusammensetzung vorlagen.

Tab. 4: Im Rahmen der Erwärmungs-Messungen untersuchte Katheter und Führungsdrähte.

a: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar

KATHETER		
Name	Geflecht	Röntgendichter Marker
Boston Imager™ II	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram
Cordis Tempo® Aqua®	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram
Terumo Radifocus® Glidecath	Inox-Stahlgeflecht	a

FÜHRUNGSDRÄHTE

Name	Material
Boston Amplatz Super Stiff™	Inox-Stahl, PTFE/Teflon Beschichtung
Boston Platinum Plus™	Inox-Stahl
Terumo Progreat® Guide Wire	Nitinol, Gold Spirale
Terumo Radifocus® Guidewire M Standard	Nitinol, hydrophile Beschichtung aus Polyurethan

Zur Beurteilung des Erwärmungsverhaltens der Katheter und Führungsdrähte wurden zwei unterschiedliche Messinstrumente verwendet. Zur kontinuierlichen Erfassung der Temperatur wurde ein Galliumarsenid-basiertes faseroptisches Temperturmessgerät (FOTEMP4, Optocon AG, Dresden, Deutschland) mit vier separaten Sonden und Messkanälen verwendet. Die Temperaturdaten wurden direkt am Gerät angezeigt und zusätzlich über ein RS-232-Nullmodemkabel an einen Laptop übertragen, auf dem die nötige Software (FEMTO-Assistent) installiert war (Abb. 12). Zur Visualisierung der maximal erwärmten Bereiche wurde eine Thermographie-Kamera (Testo 875-2i Set, Testo AG, Lenzkirch, Deutschland) genutzt.



Abb. 12: Über ein Modemkabel mit einem Laptop verbundenes Optocon FOTEMP4

Um die zu untersuchenden Instrumente in reproduktiver Weise im Scanner platzieren zu können, wurde ein eigens dafür angefertigter Spacer aus Plexiglas® verwendet. Der Durchmesser des geschlossenen, 30 cm langen, zylinderförmigen Spacers entsprach der Bohrung des MPI-Scanners. Im Inneren des Plexiglas®-

Zylinders befand sich das eigentliche Gestell, an welchem die zu untersuchenden Instrumente sowie die Messsonden befestigt wurden. Der wasserdicht schließende Zylinder besaß an einer Seite sechs mit Gummistopfen verschlossene Öffnungen. Durch den Stopfen der zentralen Öffnung wurde der zu untersuchende Katheter beziehungsweise Führungsdraht eingeführt. Durch die peripher gelegenen Stopfen hindurch wurden die vier Messsonden des faseroptischen Temperaturmessgerätes eingebracht (Abb. 13). Da diese Studie keinen wasserdichten Verschluss des Spacers erforderte und um eine friktionsbedingte Beschädigung der empfindlichen Messsonden beim Durchtritt durch die Gummistopfen zu verhindern, wurde Schrumpfmanschetten verwendet.



Abb. 13: Spacer und faseroptische Messsonden vor Einbringung der Messobjekte

Die vier Messsonden wurden stets in gleicher Position zu den untersuchten Instrumenten platziert (Abb. 14). Unter Verwendung eines Gewebeklebebandes (Leukoplast®) wurde die erste Sonde mit ihrer Spitze an der distalen Spitze des Katheters oder Führungsdrahtes befestigt. Die zweite und dritte Sonde wurden in gleicher Weise in 5 cm und 10 cm Abstand zur Instrumentenspitze befestigt. Die vierte und letzte Sonde diente als Referenzsonde zur Messung der Lufttemperatur und verlief parallel zum Interventionsinstrument.

Die Messungen fanden am präklinischen MPI-Scanner von Philips (Philips Research, Hamburg, Deutschland) statt. Nacheinander wurden die mit Messsonden ausgestatteten Instrumente in den MPI-Scanner eingebracht und bei eingeschalteten Drive Fields die Temperaturmessungen vorgenommen. Als Abtast-Trajektorie -

auf der der FFP bewegt wurde - diente eine Ebene in Y- und Z-Richtung, wodurch die untersuchten Instrumente an genau der Stelle geschnitten wurden, an der die dritte Messsonde 10 cm von der Instrumentenspitze entfernt angebracht war. In den Fällen, in denen ein MPI-Signal vorlag, wurde der Spacer so im Scanner verschoben, dass das Signal maximal war. Die Frequenzen, mit denen die Drive Fields in x-, y- und z-Richtung oszillierten, waren 25,3 kHz, 26,0 kHz und 24,5 kHz, und die maximalen Amplituden der angelegten Felder betrugen 11 mT. Während der Messreihen betrug die Raumtemperatur 26°C. Die Kühlung des Scanners führte zu einer Absenkung der Temperatur im Innern des Scanners auf unter 22°C.

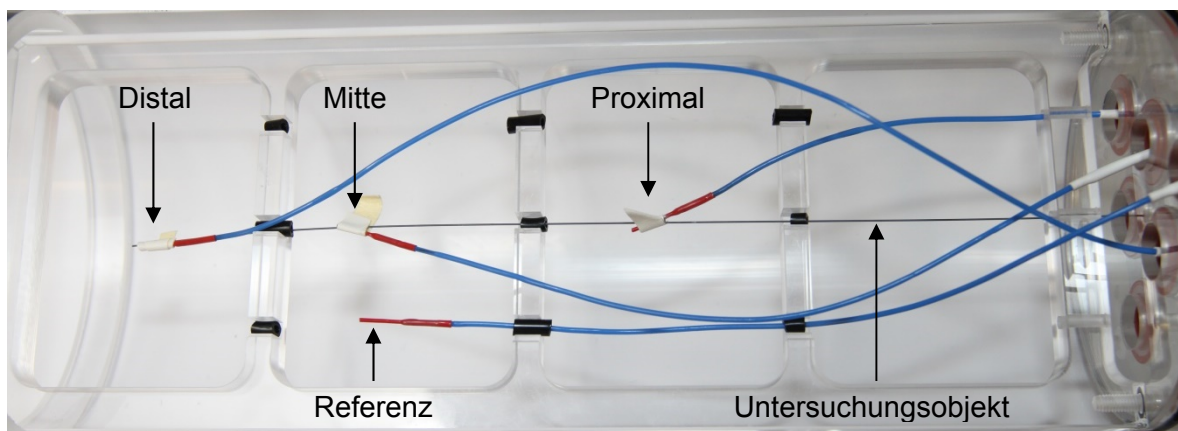


Abb. 14: Anordnung der Messsonden des faseroptischen Temperaturmessgerätes im Spacer.

In immer gleicher Weise wurden drei Messsonden an definierten Referenzpunkten am Untersuchungsobjekt befestigt. Die vierte Sonde diente als Referenz und hatte keinen Kontakt zum Untersuchungsobjekt.

Alle 0,5 Sekunden wurde an jedem Messpunkt die Temperatur mit einer Genauigkeit von $\pm 0,2$ °C neu ermittelt. Die Messung wurde abgebrochen, sobald für über zwei Minuten kein Temperaturwechsel zu erfassen war. An diesem Punkt wurde davon ausgegangen, dass ein steady state und die maximale Erwärmung erreicht waren.

Nach Abschluss der Messungen im Scanner wurde der gesamte Spacer aus dem Scanner entnommen und mit der Thermographie-Kamera Testo 875-2i Wärmebilder angefertigt.

2.2.2 Auswertung der Daten

Die ermittelten Temperaturdaten und Wärmebilder wurden im Anschluss an die Messungen graphisch ausgewertet und das sich zeigende Erwärmungsverhalten

mit dem MPS Signalverhalten der Instrumente verglichen. Das aufgezeichnete Signal des MPI-Systems konnte darüber hinaus zur Verifizierung der anhand von MPS-Messungen durchgeführten Kategorisierung in signalgebende und nicht-signalgebende Instrumente genutzt werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 CHARAKTERISIERUNG UND VISUALISIERUNG VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN

3.1.1 Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS)

3.1.1.1 Charakterisierung unbehandelter Katheter und Führungsdrähte

Es konnten acht Instrumente als signalgenerierend und neun als nicht-signalgenerierend charakterisiert werden. Als signalgebend wurden Instrumente angesehen, deren grafisch aufgetragene Signalstärken über dem Hintergrundrauschen des Gerätes lagen. Instrumente, deren Signalstärken das Hintergrundrauschen nicht übertrafen, waren demnach nicht-signalgebend (Abb. 15 und Abb. 16).

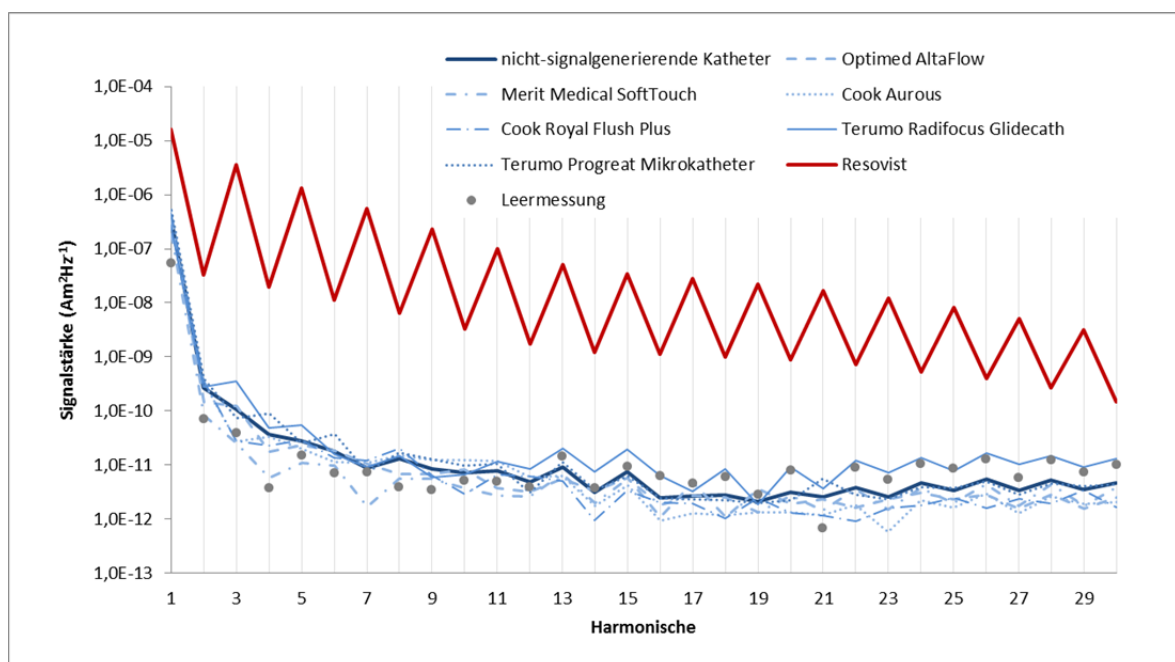


Abb. 15: Signalstärke und Verlauf der höheren Harmonischen von nicht-signalgenerierenden Kathetern und der Referenz Resovist®
Sämtliche dargestellten Katheter liegen mit ihrer MPS-Signalintensität auf dem Niveau des Systemrauschens. Das mithilfe von Leermessungen ermittelte Hintergrundsignal ist durch die grauen Punkte dargestellt. Das Resovist-Signal liegt um mehrere Zehnerpotenzen über dem Hintergrundrauschen.

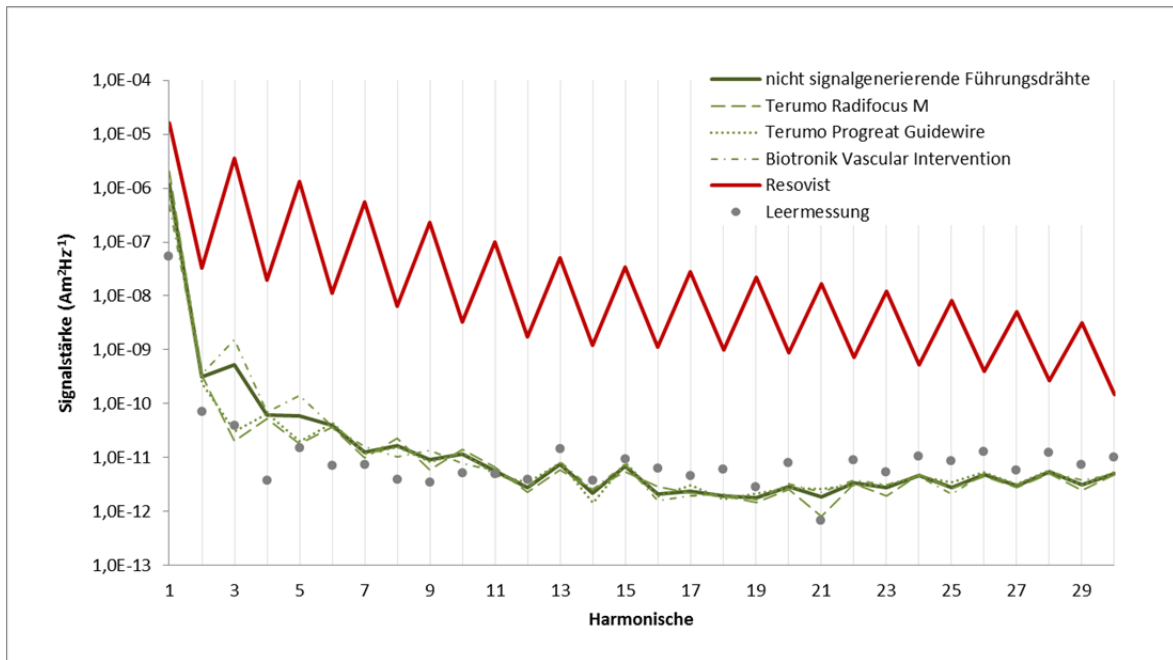


Abb. 16: Signalstärke und Verlauf der höheren Harmonischen von nicht-signalgenerierenden Führungsdrähten und der Referenz Resovist®
Sämtliche dargestellten Führungsdrähte liegen mit ihrer MPS-Signalintensität auf dem Niveau des Systemrauschens. Das mithilfe von Leermessungen ermittelte Hintergrundsignal ist durch die grauen Punkte dargestellt. Das Resovist-Signal liegt um mehrere Zehnerpotenzen über dem Hintergrundrauschen.

Bei sämtlichen untersuchten Kathetern, deren Struktur kein Metallgeflecht aufwies, war kein MPI-Signal feststellbar. Mit Ausnahme des Führungsdrahtes Terumo Radifocus® Glidecath gaben alle untersuchten Katheter und Führungsdrähte ein Signal oberhalb des Hintergrundrauschens des Gerätes, wenn sie Inox-Stahl enthielten. Bei den Nitinol-Führungsdrähten zeigte lediglich der Boston Journey eine Signalantwort. Edelmetalle, Wolfram- und Tantal-Marker generierten kein Signal.

Die Harmonischen wurden nach ihrer Signalstärke, ihrem Signalabfall und dem Verhältnis zwischen geraden und ungeraden Harmonischen beurteilt. Das Signalspektrum der signalgebenden Instrumente unterschied sich in seiner Zusammensetzung von Resovist®. Sowohl die signalgebenden Katheter (Abb. 17) als auch die signalgebenden Führungsdrähte (Abb. 18) wiesen in der Mehrzahl der Fälle stärkere gerade höhere Harmonische als Resovist® auf.

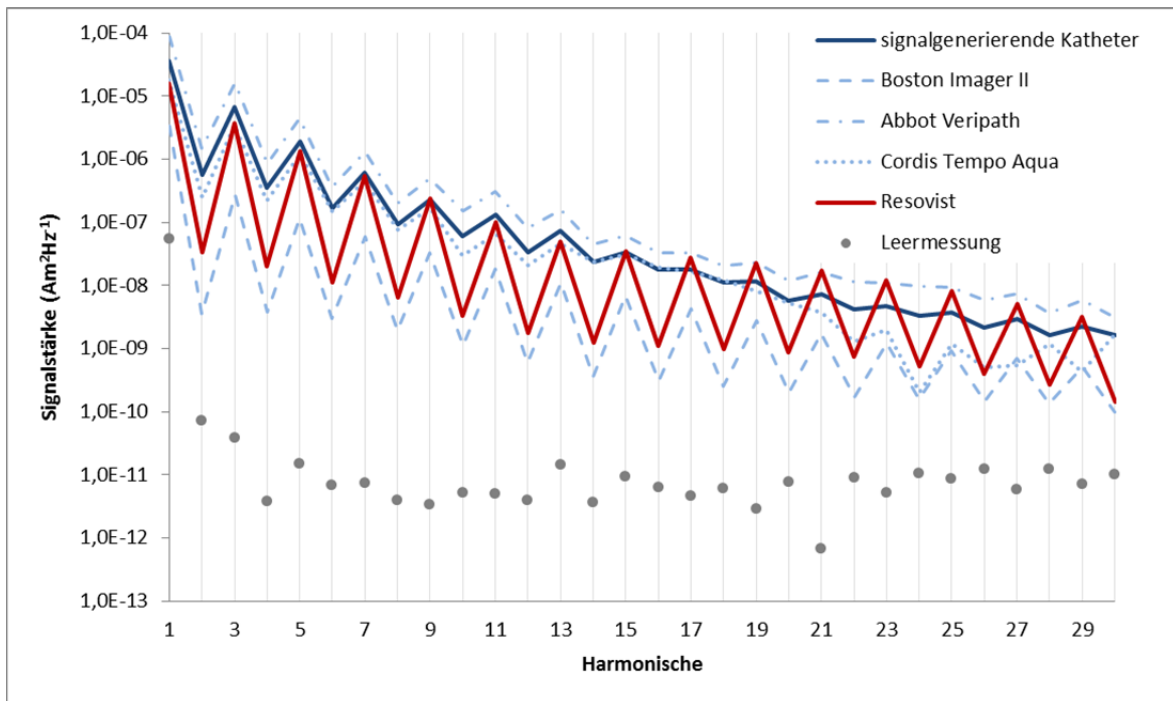


Abb. 17: Signalstärke und Verlauf der höheren Harmonischen von signalgenerierenden Kathetern und Resovist®
Die Stärke des MPS-Signals der signalgenerierenden Katheter liegt immer um mehrere Zehnerpotenzen über dem Hintergrundrauschen des Spektrometers.

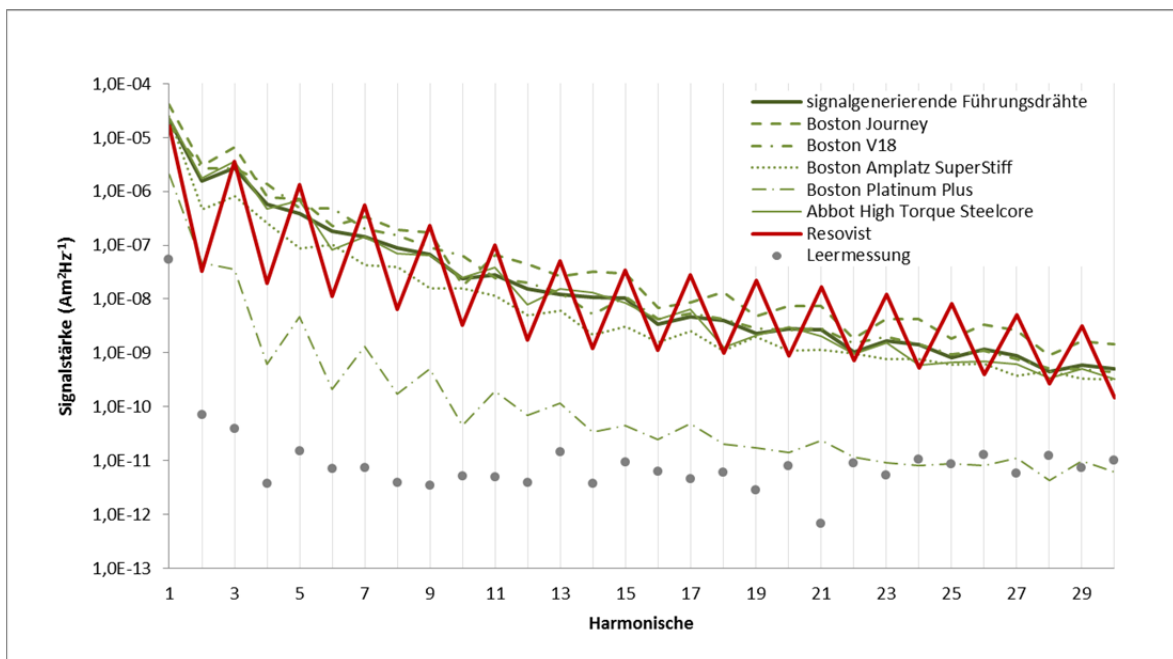


Abb. 18: Signalstärke und Verlauf der höheren Harmonischen von signalgenerierenden Führungsdrähten und Resovist®
Die Stärke des MPS-Signals der signalgenerierenden Führungsdrähte liegt immer um mehrere Zehnerpotenzen über dem Hintergrundrauschen des Spektrometers. Mit Ausnahme des Boston V18 ist erkennbar, dass die geraden höheren Harmonischen stets über denen von Resovist liegen.

Die durchschnittliche THD der signalgenerierenden Instrumentenanteile lag bei $-40,10 \text{ dB} \pm 17,46 \text{ dB}$. Signalgenerierende Bereiche von Kathetern wiesen dabei

eine THD von $-33,26 \text{ dB} \pm 17,18 \text{ dB}$ auf, von Führungsdrähten von $-43,03 \text{ dB} \pm 17,36 \text{ dB}$. Die THD nicht-signalgenerierender Messpunkte von Instrumenten betrug $-115,32 \text{ dB} \pm 6,08 \text{ dB}$. Nicht-signalgenerierende Katheterbereiche hatten eine THD von $-114,89 \text{ dB} \pm 5,67 \text{ dB}$, Führungsdrahtbereiche von $-116,63 \text{ dB} \pm 7,54 \text{ dB}$. Die THD der Leermessungen lag bei $-124,59 \text{ dB}$ (Abb. 19). Der Unterschied der Mediane der THD von signalgenerierenden ($-35,06 \text{ dB}$) und nicht-signalgenerierenden ($-113,94 \text{ dB}$) Instrumenten ist nicht durch eine zufällige Verteilung zu erklären. Es besteht ein signifikanter Unterschied der THD ($p < 0,001$) signalgebender und nicht-signalgebender Instrumente.

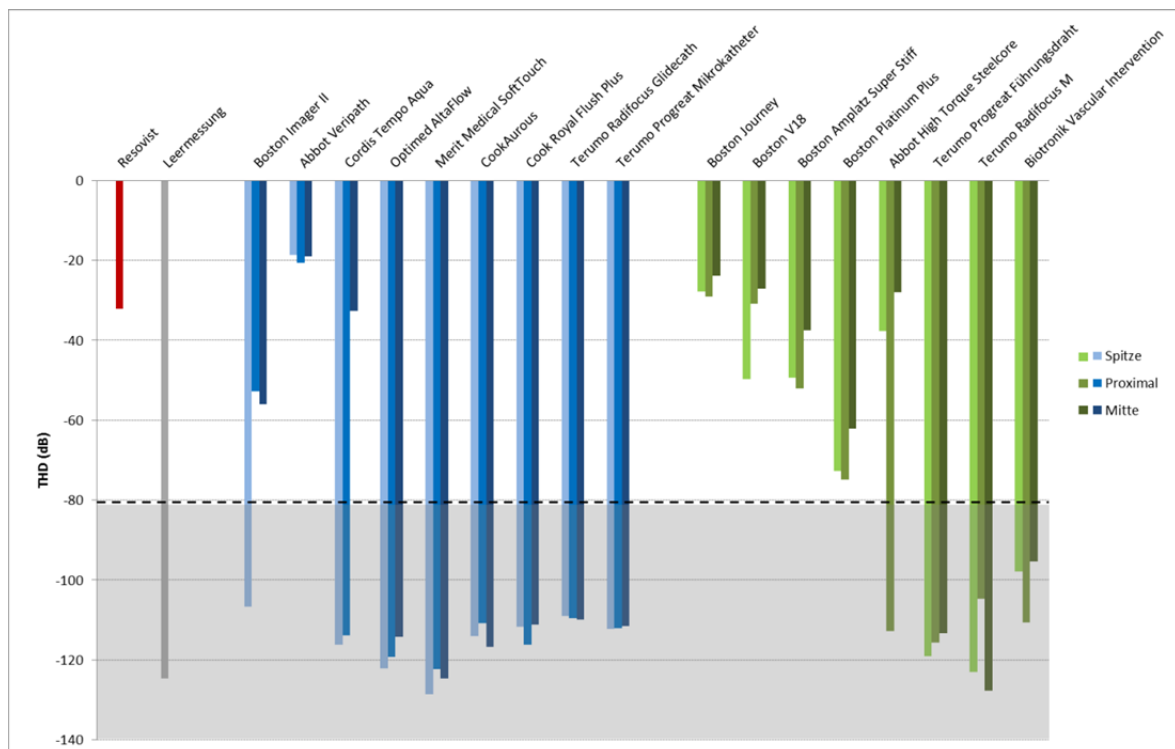


Abb. 19: THD-Werte der untersuchten Instrumente sowie Resovist®

Instrumente, deren gemessenen Anteile (Spitze; Proximal; Mitte) alle unterhalb einer THD von -80 dB liegen, wurden als nicht-signalgebend eingestuft. Liegt auch nur eine der drei Säulen oberhalb dieses Wertes, so handelt es sich definitionsgemäß um ein signalgebendes Instrument. In Gruppen gegenübergestellt sind Katheter (blau) und Führungsdrähte (grün).

Anhand der THD und der Verteilung der höheren Harmonischen konnten die Instrumente in Gruppen signalgebender und nicht-signalgebender Instrumente eingeteilt werden (Tab. 5). Der Unterschied zwischen der Signalstärke signalgebender und nicht-signalgebender Instrumente betrug mindestens drei Zehnerpotenzen (Abb. 20).

Tab. 5: MPS-Signal der untersuchten Katheter und Führungsdrähte

a: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar

b: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar; beurteilt durch μ -CT

c: Keine Angaben zur Zusammensetzung vonseiten des Herstellers

Es lassen sich signalgebende Instrumente („+“) und nicht-signalgebende Instrumente („-“) unterscheiden.

KATHETER			
Name	Geflecht	Röntgen Marker	MPS-Signal
Abbot Veripath	Inox-Stahlgeflecht	^a	+
Boston Imager™ II	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram	+
Cordis Tempo® Aqua®	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram	+
Cook Aurous	Kein ^b	Gold ^a	—
Cook Royal Flush® Plus	Kein ^b	^a	—
Merit Medical Softouch®	Kein	^a	—
Optimed AltaFlow	Kein	Wolfram	—
Terumo Progreat® Microcatheter®	Wolfram	Wolfram	—
Terumo Radifocus® Glidecath	Inox-Stahlgeflecht	^a	—
FÜHRUNGSDRÄHTE			
Name	Material	MPS-Signal	
Abbot High Torque Steelcore	Inox-Stahlkern, Platin Spitze	+	
Boston Amplatz Super Stiff™	Inox-Stahl, PTFE/Teflon Beschichtung	+	
Boston Journey™ Guidewire	Nitinol Hülle, Inconel™ Shaping Ribbon Spitze	+	
Boston Platinum Plus™	Inox-Stahl	+	
Boston V18™	Scitanium™ Kern, Inox-Stahl ^c , ICE® Beschichtung	+	
Biotronik Vascular Intervention Polyetheretherketon Guide Wire	Polyetheretherketon	—	

**Terumo Progreat®
Guide Wire**

Nitinol, Gold Spirale

—

**Terumo Radifocus®
Guidewire M Standard**

Nitinol, hydrophile
Beschichtung aus
Polyurethan

—

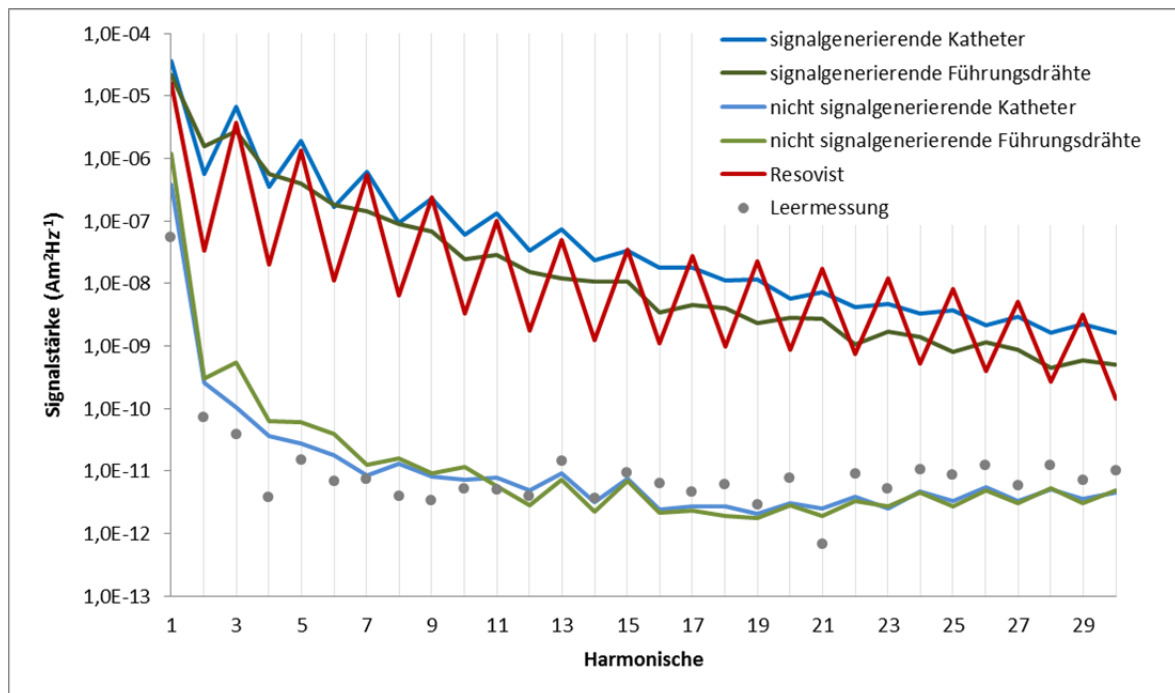


Abb. 20: MPI-Signalstärke von signalgenerierenden und nicht signalgenerierenden Instrumenten sowie Resovist®

Um die Abbildbarkeit der untersuchten Instrumente im MPI-Scanner zu beurteilen, wurden die durchschnittlichen Signalstärken (in $\text{Am}^2\text{Hz}^{-1}$) der ersten dreißig höheren Harmonischen der signalgebenden und der nicht-signalgebenden Katheter und Führungsdrähte gegeneinander aufgetragen. Als Referenz wurde die Signalstärke von Resovist® dargestellt.

3.1.1.2 Charakterisierung eines durch Coating markierten Katheters

Der im Vorversuch als nicht-signalgebend klassifizierte Katheter (Terumo Radifocus® Glidecath) wurde zur Markierung mit einer SPIO-haltigen Emulsionsfarbe (Lanxess, Deutschland) beschichtet. Die im Mikro-CT gemessene Dicke der Beschichtung betrug 500 μm . Somit vergrößerte sich der Außendurchmesser des Katheters von anfangs 1,35 mm auf 2,35 mm. Die Oberfläche der Beschichtung war uneben, rau und spröde.

Im Gegensatz zum Katheter im nicht beschichteten Zustand und den nicht beschichteten Bereichen des behandelten Katheters wiesen die beschichteten Bereiche ein MPS-Signal und eine höhere THD auf. Es ließ sich ein deutliches Un-

gleichgewicht zwischen geraden und ungeraden Harmonischen im Signalspektrum erkennen. Wie für SPIOs typisch überwogen die ungeraden Harmonischen (Abb. 21). Die THD lag bei -56,76 dB beziehungsweise bei -90,08 dB nach der Normalisierung in Bezug auf den Eisengehalt (Abb. 22).

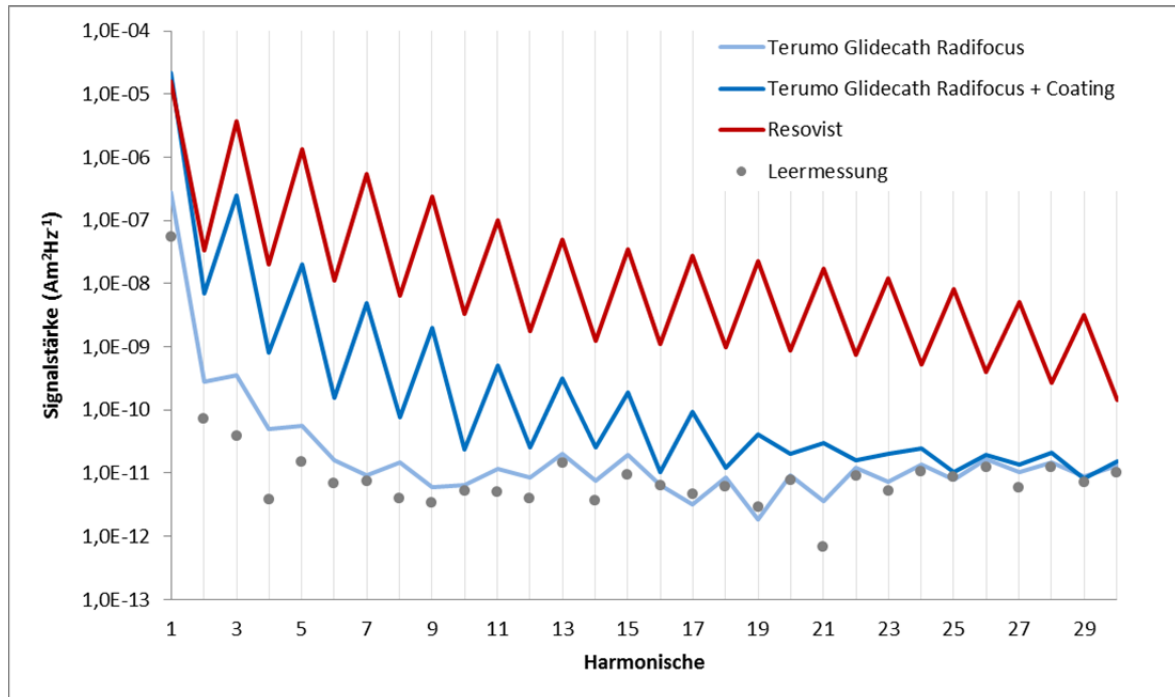


Abb. 21: MPI-Signalstärke des SPIO-beschichteten und unbeschichteten Katheters
Die Beschichtung mit SPIO-haltiger Emulsion hebt das MPS-Signal des Katheters deutlich über das noise-level des MPI-Scanners, allerdings ist es weiterhin schwächer als das Signal von Resovist®.

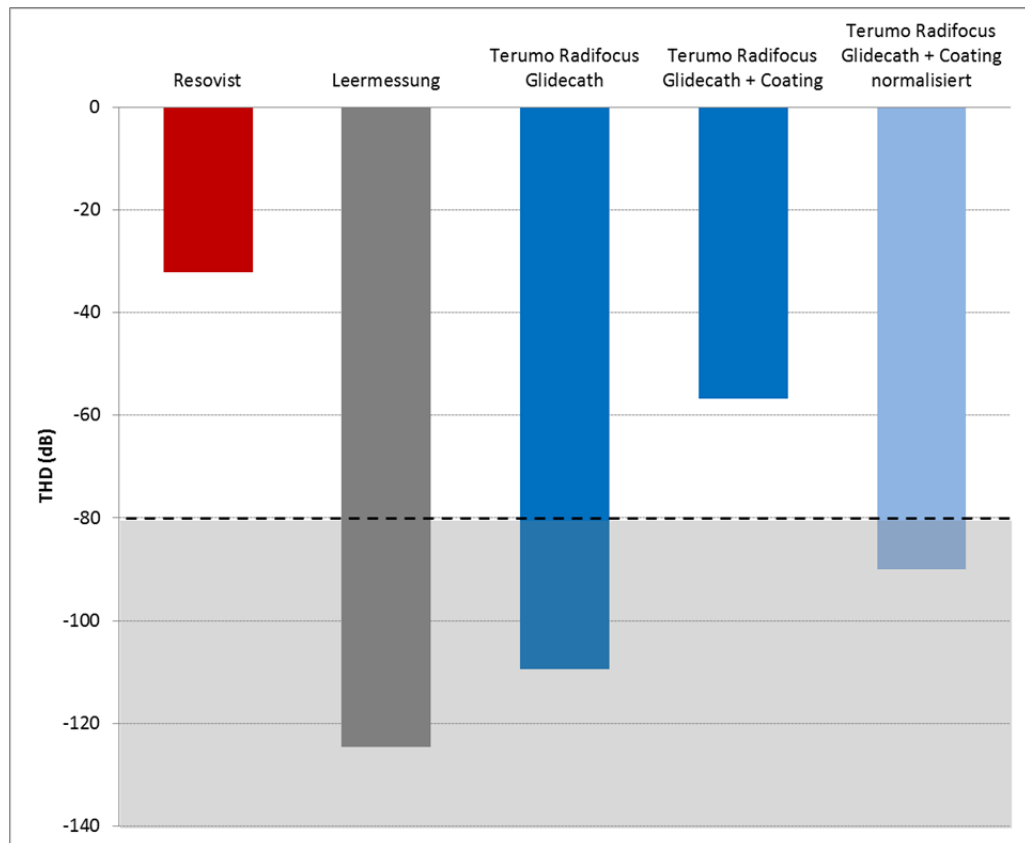


Abb. 22: Einfluss des Coatings mit SPIO-haltiger Emulsionsfarbe auf die THD
 Die THD des primär nicht-signalgenerierenden Terumo Radifocus Glidecath wird von -109,51 dB durch die Beschichtung mit SPIO-haltiger Emulsionsfarbe auf -56,76 dB angehoben. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb der Visualisierungsgrenze von -80,00 dB. Nach Normalisierung auf die Eisenmasse der Resovistreferenz liegt sie allerdings bei -90,08 dB. Bei gleichem Eisengehalt stellt Resovist folglich den deutlich potenteren Tracer dar.

3.1.2 Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner

3.1.2.1 Direkte und Indirekte Visualisierung eines Ballonkatheters

Die Auswertung der Studienergebnisse fand an den zwei- beziehungsweise dreidimensionalen Rekonstruktionen der MPI-Rohdaten statt.

Der durch endoluminale Füllung mit einer Resovist® -Lösung markierte Ballon des Angioplastiekatheters war deutlich vom MPI-Signal-freien Hintergrund des Gefäßphantoms abgrenzbar (Abb. 23). Die Auflösung erlaubte die gute Darstellung des zylindrischen Querschnittes. Im Randbereich des Ballons kam es zu einer gewissen Unschärfe mit einer Saumbreite von etwa zwei Voxeln. Diese Unschärfe blieb auch bei Bewegung des Katheters im FOV in etwa konstant, ohne dass zusätzliche Bewegungsartefakte zu erkennen waren.

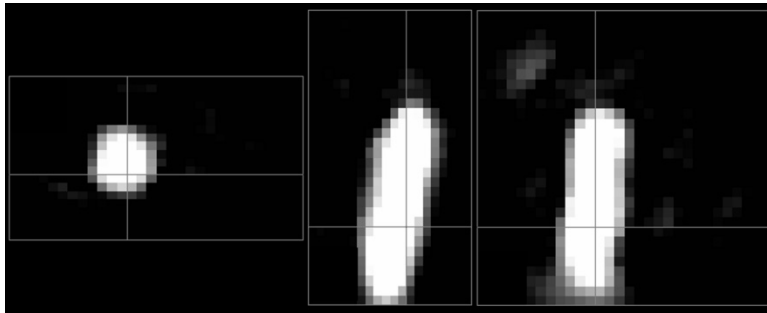


Abb. 23: Rekonstruktion des MPI-Signals des direkt markierten Ballon-Katheters.
Der mit Resovist® -Lösung gefüllte Ballon-Katheter ist nach Rekonstruktion in seiner axialen, koronaren wie auch sagittalen (v.l.n.r.) Ausdehnung visualisiert. (Abbildung aus HAEGELE et al. [34])

Anhand der bekannten Kantenlänge eines jeden Voxels von jeweils 1,2 mm x 1,2 mm x 1 mm konnten die Abmessungen des visualisierten Katheters berechnet werden. Um die bereits erwähnte Unschärfe im Randgebiet zu berücksichtigen, wurde ein Fehler von einem Voxel angenommen. Dies entspricht einer räumlichen Auflösung von 1-2 mm in z- und 2-3 mm in x- und y-Richtung. Im inflatierten Zustand maß der Katheter-Ballon 7 x 21 x 9 Voxel und besaß damit eine abgeschätzte Objektgröße von $8,4 \pm 1,2$ mm x $25,2 \pm 1,2$ mm x 9 ± 1 mm. Die wahren Maße des maximal inflatierten Ballons betrugen 10 mm x 30 mm x 10 mm. Der Prozess des Inflatierens sowie Deflatierens des Katheter-Ballons wurde im Anschluss in einer dreidimensionalen Animation rekonstruiert (Abb. 24).

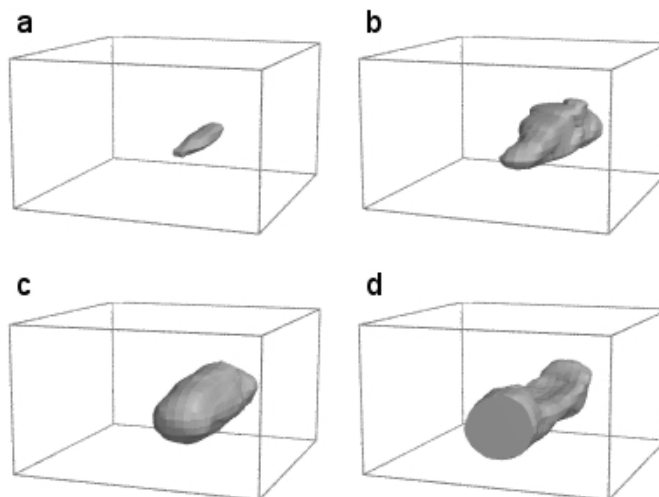


Abb. 24: 3D Rekonstruktion des direkt markierten Ballon-Katheters.
Der Angioplastie-Katheter ist in dreidimensionaler Rekonstruktion vor Inflation des Ballons (a), während der Inflation (b), in maximaler Inflation (c) sowie beim Verlassen des FOV dargestellt. (Abbildung aus HAEGELE et al. [34])

Auch der mit Natriumchlorid-Lösung gefüllte Katheter war gegen das signalgebende Lumen des Gefäßphantoms deutlich abgrenzbar (Abb. 25). Wie bereits für den

direkt markierten Katheter beschrieben, kam es auch bei dieser Bildrekonstruktion zu einer Unschärfe im Randbereich, die bei Bewegung konstant blieb. Da in diesem Versuchsaufbau das Lumen des Gefäßphantomes deutlich zur Darstellung kam, konnten mithilfe der oben beschriebenen Überlegungen bezüglich der Voxelgrößen der Durchmesser des Gefäßlumens abgeschätzt werden. Der geschätzte Durchmesser belief sich auf $15,6 \pm 1,2$ mm. Die Abmessungen des Ballons waren in der y-Richtung $8,4 \pm 1,2$ mm und in der x-Richtung $28,8 \pm 1,2$ mm. Der Durchmesser in z-Richtung wurde nicht ermittelt, da sich im Gefäßphantom eine Luftblase ausgebildet hatte und folglich dort kein SPIO-Signal zur indirekten Kontrastierung des Katheterballons vorlag.

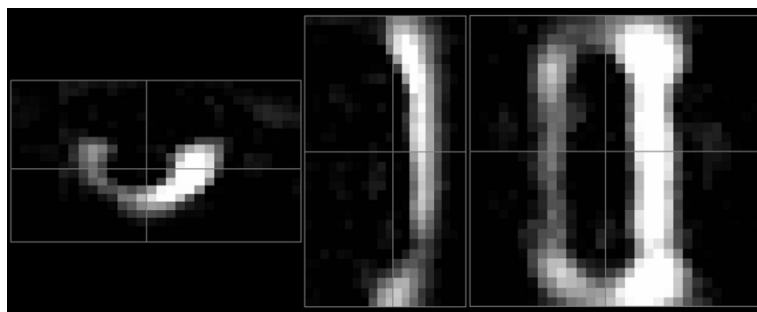


Abb. 25: Rekonstruktion des fehlenden MPI-Signals des indirekt markierten Ballon-Katheters.

Gegen das signalgebende, Resovist[®]-Lösung enthaltende Lumen des Gefäßphantoms lässt sich das signalfreie Ballonlumen gut abgrenzen. Eine Luftblase im Gefäßphantom ist für die fehlende Kontur in der ersten und zweiten Ebene verantwortlich. (Abbildung aus HAEGELE et al. [34])

Im letzten Versuch dieser Studie, bei dem unverdünntes Resovist[®] durch den direkt markierten Katheter in das Phantom-Lumen injiziert worden war, ließ sich der gesamte Vorgang zeitaufgelöst rekonstruieren und dreidimensional darstellen. Kurz nach Injektion der SPIO-Lösung stellte sich das gesamte Gefäßlumen kontrastiert dar. Eine Abgrenzung von kontrastiertem Phantom-Lumen und kontrastiertem Ballon-Katheter war jedoch weiterhin möglich (Abb. 26).

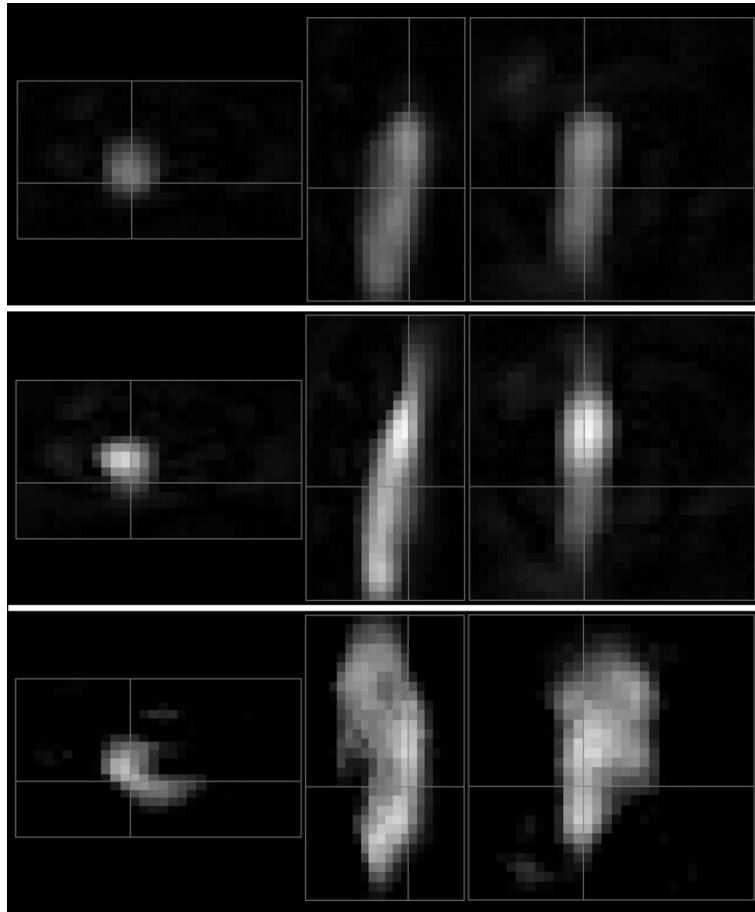


Abb. 26: Injektion von unverdünntem Resovist® in das Gefäßphantom über den bereits endoluminal kontrastierten und inflatierten Ballonkatheter

Oben: Vor Injektion stellt sich der endoluminal kontrastierte und inflatierte Ballonkatheter dar.

Mitte: Der Resovist®-Jet ist zu Injektionsbeginn an der Spitze des Ballonkatheters sichtbar.

Unten: Der inflatierte Ballon lässt sich vom nun kontrastierten Gefäßlumen abgrenzen. Dabei setzt sich Resovist® am Boden ab und verteilt sich nicht homogen im Kochsalzlösung-gefüllten Lumen.

3.1.2.2 Visualisierung eines durch Coating markierten Katheters

Der nach der Dipcoating-Technik mit einer SPIO-haltigen Emulsion (Lanxess) markierte Messkatheter Optimed AltaFlow (Abb. 27) konnte nicht eindeutig im MPI-Scanner visualisiert werden. Obwohl der Katheter im MPI wie im MPS Signal generierte, war die räumliche Zuordnung des Signals nicht ausreichend möglich, und der Katheter ließ sich nicht abgrenzen (Abb. 28).

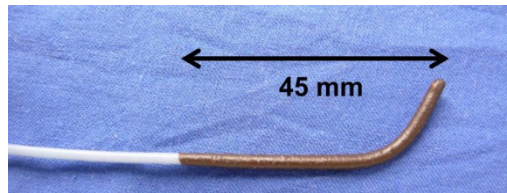


Abb. 27: Mit SPIOhaltiger Emulsion markierter Messkatheter Optimized AltaFlow.
 Auf die distale Spitze wurde mittels Dipcoating die von Lanxess zur Verfügung gestellte Emulsion aufgetragen. Bereits auf diesem Bild ist der ausgemessene Kalibersprung wie auch die teilweise unebene Oberfläche erkennbar.

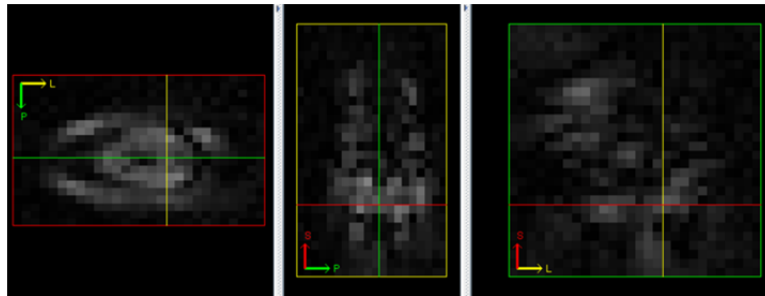


Abb. 28: Visualisierungs-Versuch des markierten Messkatheter Optimized AltaFlow im MPI-Scanner.
 Trotz Beschichtung des Katheters mit der von Lanxess bereitgestellten SPIO-haltigen Emulsion war im MPI-Scanner keine ausreichende örtliche Zuordnung des SPIO-Signals möglich.

3.2 ERWÄRMUNGSVERHALTEN VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN IM MPI-SCANNER

Das thermische Reaktionsverhalten der untersuchten Instrumente im MPI-Scanner reichte von Abkühlung bis hin zu deutlicher Erhitzung auf über 80°C. Die Temperatur, welche an den Referenz-Sonden im Spacer gemessen wurde, lag bei laufender Kühlung des Scanners konstant bei unter 22°C. Die Kühlung von anfänglichen 26°C-Raumtemperatur auf diesen Wert begann mit der Einbringung des Spacers in den Scanner. Wann immer es zu einer Erwärmung des untersuchten Instrumentes kam, ließ sich diese lediglich an der Stelle beobachten, die tatsächlich vom FFP erfasst wurde. In allen Fällen kühlten die nicht vom FFP passierten Sonden bei Einbringung in den Scanner auf unter 22°C ab.

Die nicht-signalgebenden Instrumente zeigten bei keiner Messung eine Erwärmung und kühlten in unter fünf Minuten auf 22°C ab (Abb. 29). Auch mit Hilfe der verwendeten Thermographie-Kamera ließen sich nach Entnahme aus dem Scanner keine erwärmten Areale feststellen. Im MPI-Scanner konnte kein Signal auf Grundlage von höheren Harmonischen registriert werden. Dies bestätigte somit das Ergebnis der MPS-Messungen.

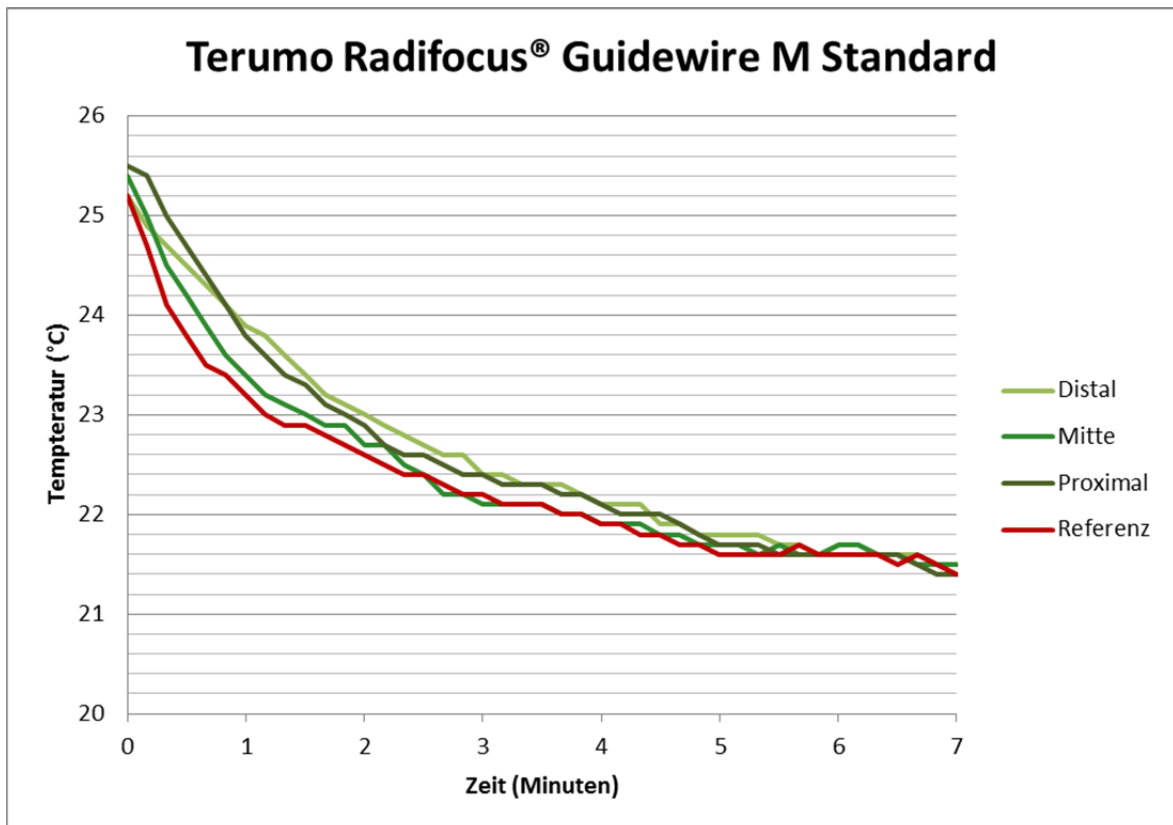


Abb. 29: Exemplarischer Temperaturverlauf des nicht-signalgebenden Führungsdrahtes Terumo Radifocus® Guidewire M Standard

Nach Einbringen des Versuchsaufbaues in den MPI-Scanner kam es an allen Messsonden, einschließlich der Referenz-Sonde, bedingt durch die integrierte Kühlung des Scanners, zu einem Abfall der Temperatur von zunächst etwa 26°C (Raumtemperatur) auf unter 22°C.

Die im Rahmen der MPS-Messungen als signalgebend eingestuft Instrumente führten auch bei diesen Messungen zu einem nachweisbaren MPI-Signal. Das Erwärmungsverhalten dieser Instrumente unterschied sich jedoch stark zwischen den einzelnen Kathetern und Führungsdrähten (Abb. 32 bis Abb. 36 im Anhang ab S. 74). Während beispielweise der Katheter Boston ImagerTM II wie auch der Führungsdraht Boston Platinum PlusTM keine Erwärmung aufwiesen, sondern sich auf unter 22°C abkühlten, erreichte der Führungsdraht Boston Amplatz Super StiffTM mit einer Erwärmung auf 84,2°C den höchsten Wert dieser Messreihe (Abb. 30). Kam es zu einer Erwärmung, so konnte diese mithilfe der Wärmebildkamera, nach Entnahme aus dem Scanner, visualisiert werden (Abb. 31). Die gesamten Ergebnisse sind in Tab. 6 aufgeführt.

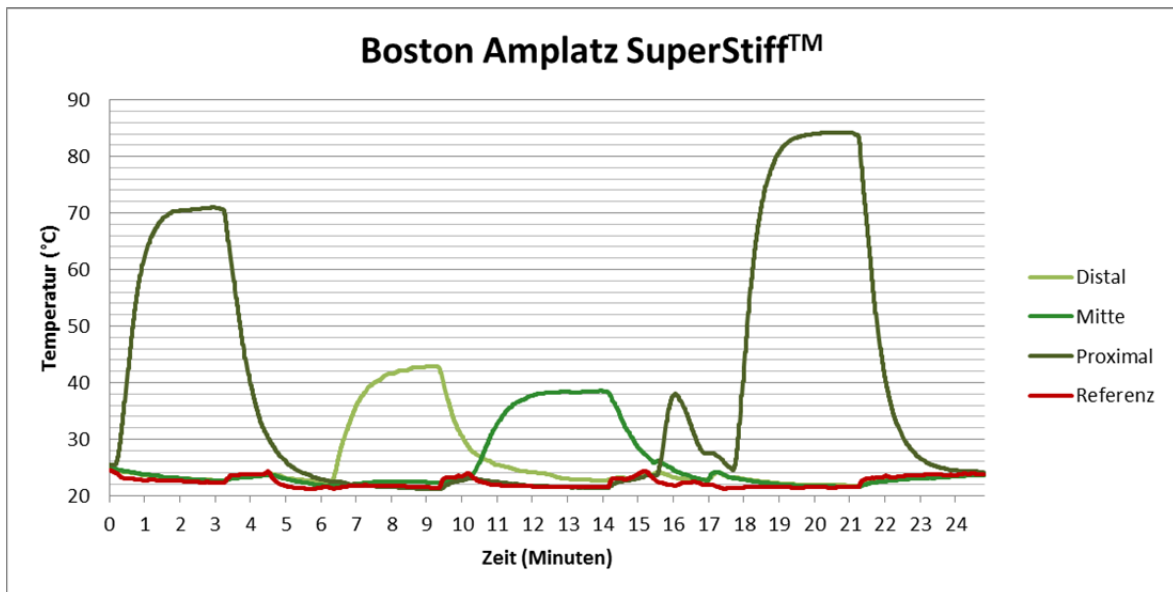


Abb. 30: Exemplarischer Temperaturverlauf des signalgebenden Führungsdrahtes Boston Amplatz Super Stiff™

Dargestellt ist der Temperaturverlauf an drei Messpunkten des Führungsdrahtes Boston Amplatz Stiff™ sowie der Referenzsonde. Zunächst wurde die proximale Sonde im Bereich des FFPs im Scanner platziert. An diesem Punkt kam es zu einem Temperaturanstieg auf 71°C. Gleichzeitig ist der kühlende Effekt des Scanners an den übrigen Sonden zu erkennen. Die Temperatur fällt dort von anfänglich etwa 26°C auf ca. 22°C. Nach sechs Minuten wurde der distale Messpunkt, nach zehn Minuten der mittlere Messpunkt im FFP platziert. Es kam zu geringer ausgeprägten Temperaturanstiegen (Distal: 43°C, Mitte: 39°C). Im letzten Schritt dieser Messung wurde die proximale Messsonde derart im FFP platziert, dass ein maximales MPI-Signal empfangen wurde (ab Minute 18). Es kam zu einem Anstieg der an dieser Stelle gemessenen Temperatur auf über 84°C. Zur gleichen Zeit ließ sich an sämtlichen anderen Sonden weiterhin der abkühlende Effekt der Scanner-Kühlung beobachten. Ab der 21. Minute wurde der Versuchsaufbau aus dem Scanner entfernt. Die Temperaturen an sämtlichen Messsonden glichen sich der Raumtemperatur von etwa 26 °C an.

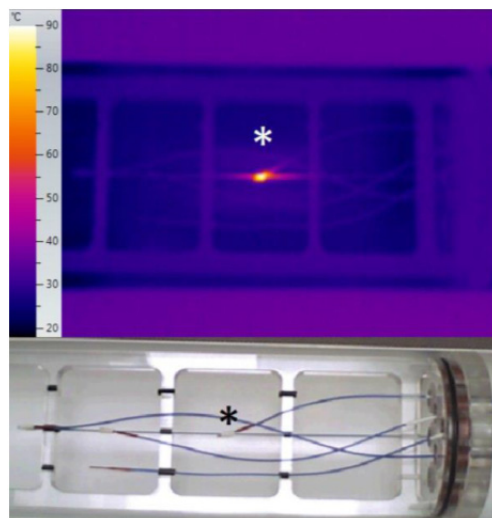


Abb. 31: Wärmebild und Photographie des sich erwärmenden Führungsdrahtes Boston Amplatz Super Stiff™ direkt nach der MPI-Messung

Der mit *-markierte Punkt liegt in der Ebene, die vom FFP abgetastet wurde, und zeigt eine Erwärmung auf über 80°C.

Tab. 6: MPS-Signal sowie maximale Erwärmung im MPI-Scanner der untersuchten Instrumente

a: Keine detaillierte Information vonseiten des Herstellers verfügbar

+: signalgebendes Instrument

-: nicht-signalgebendes Instrument

KATHETER				
Name	Geflecht	X-Ray Marker	MPS-Signal	max. Temperatur im MPI-Scanner
Boston Imager™ II	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram	+	22,0°C
Cordis Tempo® Aqua®	Geflechtfreie Spitze; Inox-Stahlgeflecht im Schaft	Wolfram	+	34,2°C
Terumo Radifocus® Glidecath	Inox-Stahlgeflecht	a	-	22,0°C
FÜHRUNGSDRÄHTE				
Name	Material		MPS-Signal	max. Temperatur im MPI-Scanner
Boston Amplatz Super Stiff™	Inox-Stahl, PTFE/Teflon Beschichtung		+	84,2°C
Boston Platinum Plus™	Inox-Stahl		+	22,0°C
Terumo Progreat®	Nitinol, Gold Spirale		-	22,0°C
Terumo Radifocus® Guidewire M Standard	Nitinol, hydrophile Beschichtung aus Polyurethan, Wolfram		-	22,0°C

4 DISKUSSION

Die untersuchten interventionellen Instrumente ließen sich, mithilfe der THD und der Signalstärke der einzelnen Harmonischen, sicher in signalgebende und nicht-signalgebende Instrumente einteilen. Es wurden drei mögliche Arten der Visualisierung primär nicht-signalgebender Instrumente überprüft. Durch endoluminale Füllung eines nicht-signalgebenden Ballonkatheters mit Resovist[®] gelang eine direkte Visualisierung im MPI-Scanner in sehr guter zeitlicher und ausreichender örtlicher Auflösung. Ebenso war eine indirekte Darstellung des Kochsalzlösungsgefüllten Ballonkatheters in einem SPIO-Lösung enthaltenden Gefäßphantom erfolgreich. Die Bewegung sowie die Inflation und Deflation der Ballons konnten in Echtzeit aufgezeichnet werden. Auch ein Kontrastunterschied zwischen positiv kontrastiertem Ballonlumen und durch Tracerinjektion kontrastiertem Gefäßphantomlumen konnte festgestellt werden. Zwei nicht-signalgebende Katheter wurden erfolgreich mit einer SPIO-haltigen Emulsion beschichtet. Bei einem MPS-Signal oberhalb des Hintergrundrauschens war jedoch im MPI eine sichere Lokalisation des SPIO-beschichteten Katheters nicht möglich.

Während sich keines der untersuchten nicht-signalgebenden Instrumente im MPI-Scanner erwärmte, konnte bei zwei von vier signalgebenden Instrumenten eine Erwärmung auf in einem Fall bis zu 84 °C gemessen werden.

4.1 CHARAKTERISIERUNG UND VISUALISIERUNG VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN

4.1.1 Instrumentencharakterisierung im Magnetic Particle Spectrometer (MPS)

Die Untersuchung des Signalverhaltens interventioneller Instrumente wurde an einem Magnetic Particle Spectrometer durchgeführt. MPS-Systeme erlauben in der SPIO-Forschung eine Aussage bezüglich der zu erwartenden Performance der Partikel im MPI-Scanner [15, 31, 35]. Während MPS sich in dieser Funktion etabliert hat, wurde es bis jetzt noch nicht zur Untersuchung von interventionellen Instrumenten genutzt. Während der Zugang zu MPI-Scannern derzeit noch sehr begrenzt ist, erlauben MPS-Systeme durch ihre bessere Verfügbarkeit die Durch-

führung von Vorstudien. Als quasi null-dimensionale MPI-Scanner erlauben sie eine Quantifizierung des Signals der untersuchten Instrumente, allerdings ohne Ortskodierung. Da zunächst die Signalstärke und –charakterisierung der Instrumente untersucht werden sollte, konnte auf eine Ortskodierung verzichtet werden.

Inox-Stahl enthaltende Instrumente generierten mit Ausnahme des Terumo Glidecath® ein deutliches MPS-Signal. Einige Legierungen rostfreien Stahls weisen ferromagnetische Eigenschaften auf [36]. Das heißt, sie können durch ein äußeres Magnetfeld entlang ihrer Hystereseschleife ummagnetisiert werden. In Fällen, in denen ein MPS-Signal gemessen werden konnte, ist zu vermuten, dass in den Instrumenten entsprechende ferromagnetische Legierungen verarbeitet waren. Da jedoch nicht alle Legierungen rostfreien Stahls ferromagnetische Eigenschaften aufweisen, ließe sich hierdurch das fehlende Signal des Terumo Glidecath® begründen.

Nitinol-basierte Instrumente produzierten bis auf den Boston Journey™ Führungsdraht kein Signal. Röntgengedichte Instrumentenmarkierungen aus Edelmetallen, Wolfram oder Tantal generierten ebenfalls kein Signal. Nitinol, Edelmetalle, Wolfram und Tantal sind nicht ferromagnetisch [37-39]. Ein MPI-Signal aufgrund von ferromagnetischen Eigenschaften war bei diesen Instrumenten deshalb nicht zu erwarten. Das MPI-Signal im Schaft des Boston Journey™ Führungsdrahtes ist daher mit den vorliegenden Herstellerangaben nicht durch Ferromagnetismus zu erklären. Eddy Currents stellen eine weitere mögliche Ursache für ein MPI-Signal dar. In sich zeitlich ändernden Magnetfeldern, wie sie im MPI-Scanner vorkommen, können in ausgedehnten Leitern Wirbelströme (Eddy Currents) induziert werden [10]. Da die Eddy Currents ihrerseits magnetische Felder induzieren, könnten sie ein MPI-Signal generieren. Dies könnte das MPI-Signal von Instrumenten erklären, die keine ferromagnetischen Materialien enthalten.

Neben der Signalstärke wurde die Verteilung der einzelnen Harmonischen beurteilt. Obwohl nicht-superparamagnetisches Material der interventionellen Instrumente ein deutliches Signal im MPS generieren kann, unterscheidet sich das Signalspektrum deutlich von dem superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikeln. Neben den für Resovist® typischen und für MPI-Bildgebung essenziellen ungeraden Harmonischen, weist es deutlich ausgeprägtere gerade Harmonische als Resovist® auf. Aufgrund der unterschiedlichen Signalspektren wäre zur Rekonstruktio-

on von Tracermaterial und Instrumenten im MPI jeweils eine separate Systemfunktionen nötig. Eine parallele Darstellung von SPIO-gefüllten Lumen und signalgebenden, nicht superparamagnetischen Instrumenten ist momentan nicht möglich, da aktuelle MPI-Systeme nicht mit mehreren Systemfunktionen arbeiten können. Arbeiten in diese Richtung sind jedoch bereits heute weit fortgeschritten.

4.1.2 Visualisierung von primär nicht-signalgebenden Instrumenten im MPI-Scanner

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zum ersten Mal Ballonkatheter zur kardiovaskulären Intervention dreidimensional in Echtzeit bei einer zeitlichen Auflösung von 46 Volumina in der Sekunde im MPI-Scanner visualisiert. Dabei wurde das Konzept der direkten und indirekten Markierung untersucht. Die Katheter maßen 10 mm x 30 mm x 10 mm im inflatierten Zustand und wurden zu diesem Zweck entweder mit Resovist® oder Kochsalzlösung gefüllt. Das umgebende Lumen des Gefäßphantoms wurde gegensinnig gefüllt. Zur Bestimmung der Größe der visualisierten Ballons wurde bei bekannter Kantenlänge eines Voxels die Voxelanzahl in jeder Ebene gezählt. Beim direkt markierten Ballon ergab sich ein Ausmaß von $8,4 \pm 1,2$ mm x $25,2 \pm 1,2$ mm x 9 ± 1 mm, beim indirekt markierten von $8,4 \pm 1,2$ mm und $28,8 \pm 1,2$ mm. Während die kurzen Durchmesser sehr gut mit den wahren Abmessungen korrelierten und einen absoluten Fehler von -2,8 mm bis 0 mm aufwiesen, wurden die langen Durchmesser deutlicher unterschätzt (-6 mm bis -2,4 mm). Diese relativ hohe Abweichung ist durch die Verzerrung des Signales am Rande des FOV zu erklären. Zu der beobachteten Verzerrung kommt es, wenn das darzustellende Objekt größer als das vom FFP abgetastete Volumen ist. Im gegebenen Fall wurde in x-Richtung eine Strecke von 22,4 mm abgetastet, während der darzustellende Ballon in dieser Richtung mit 30 mm deutlich länger war. Darüber hinaus führt die Abtastung durch den FFP entlang einer Lissajous-Trajektore zu einer langsameren Bewegung des FFP am Rand des FOV. Folglich kommt es zu einer langsameren Ummagnetisierung der im Randgebiet liegenden SPIOs, die dann ein geringeres MPI-Signal geben. Dies führt zu einem schlechteren Signal-zu-Rausch-Verhältnis und einer geringeren Auflösung. Generell wurden alle Maße im MPI unterschätzt. Die Vorteile der sehr hohen zeitlichen Auflösung des MPI wurden darin deutlich, dass selbst bei Bewegung keine zusätzliche Unschärfe, im Sinne von Bewegungsartefakten, zu beobachten war.

Die dargestellte räumliche Auflösung von 1-2 mm in z- und 2-3 mm in x- und y-Richtung spiegelt noch nicht das wahre Potential von MPI wider. Da dieser Versuch am ersten präklinischen MPI-Demonstrator von Philips (Hamburg) durchgeführt wurde und die Hard- und Software noch nicht optimiert waren, erreichen die Ergebnisse nicht die theoretisch mögliche Auflösung im Submillimeterbereich. Idealerweise würden nur durch das Untersuchungsobjekt generierte Magnetfeldfluktuationen zum Bildrauschen beitragen, während in aktuellen Systemen das Rauschen der Spulen und Verstärker die Bildqualität zusätzlich beeinträchtigen [33]. Mit Resovist® als Tracer und der verwendeten Gradientenfeldstärke von 1,25 T/m/ μ_0 in x- und y-Richtung sowie 2,5 T/m/ μ_0 in z-Richtung ist theoretisch eine räumliche Auflösung von 1,6 mm x 1,6 mm x 0,8 mm denkbar [1]. Die örtliche Auflösung ist dabei direkt von der Gradientenfeldstärke und von der Feldstärke, bei der die SPIOs in Sättigung gehen, abhängig (Formel 3). Die höhere Gradientenfeldstärke in z-Richtung erklärt die bessere örtliche Auflösung in dieser Richtung.

$$R = \frac{2H_k}{X_S}$$

Formel 3: Räumliche Auflösung im MPI

R: Räumliche Auflösung (je kleiner das R, desto höher die Auflösung)

H_k : Feldstärke, bei der die SPIOs in Sättigung gehen

X_S : Gradient des Selektionsfeldes;

(Formel nach BORGERT et al. [1])

Die erreichte zeitliche und örtliche Auflösung entsprechen denen, die WEIZENECKER et al. [33] bei ihren Echtzeit-Visualisierungen von schlagenden Mäuseherzen erreichten (46 Volumina/Sekunde bei einer Auflösung von 1,5 x 3 x 3 mm³). Auch sie beschreiben trotz fehlender Triggerung keine Bewegungsartefakte. Die von WEIZENECKER et al. [33] maximal in vivo genutzte Resovist®-Konzentration war eine 1:10 verdünnte Probe. Die im Rahmen der Phantommessungen genutzte Verdünnung war mit 1:20 höher. Da im In-vivo-Versuch eine weitere Verdünnung im Gefäßsystem der Mäuse stattfand, ist ein direkter Vergleich der Signalstärken nicht möglich. In vivo ließ sich keine Verschlechterung der Performance von Resovist® erkennen. Deshalb ist davon auszugehen, dass der mit Resovist® gefüllte Ballon ein ähnlich gutes Signal in vivo geben würde.

Bei einer vergleichbaren räumlichen Auflösung von 2,3 x 1,4 x 5,0 mm³ konnten KOS et al. [30] MR-gesteuerte kardiovaskuläre Interventionen in vivo durchführen. Dies legt nahe, dass die im Rahmen dieser Studie demonstrierte Auflösung bereits

heute zur Durchführung kardiovaskulärer Interventionen geeignet ist. In Zukunft wird es allerdings zu einer weiteren Verbesserung der räumlichen Auflösung kommen [8, 21, 33, 40]. Eine Auflösung im Submillimeterbereich erreichten GLEICH et al. [40] bei einer zweidimensionalen Darstellung eines kleineren FOV ($9,4 \times 9,4 \text{ mm}^2$) und unter Verwendung einer unverdünnten Probe Resovist®. Dabei wurde eine höhere SNR zur Generierung dieser besseren Auflösung ausgenutzt [41]. Wenngleich die zu erreichende örtliche Auflösung von MPI für die Durchführung von kardiovaskulären Interventionen geeignet ist, ist auch unter optimalen Scannerbedingungen und idealen SPIOs nicht davon auszugehen, dass es die hohe räumliche Auflösung eines C-arm cone beam CT ($150 \times 150 \times 150 \text{ }\mu\text{m}$) erreichen wird [42].

Die nicht-signalgebenden Katheter Terumo Radifocus® Glidecath und Optimed AltaFlow wurden erfolgreich mit einer SPIO-haltigen Emulsionsfarbe beschichtet. Der Außendurchmesser des Terumo Radifocus® Glidecath vergrößerte sich dabei um 74 %, und die mechanischen Eigenschaften der Instrumente wurden beeinträchtigt. Aufgrund der fehlenden Elastizität und Unebenheit der Beschichtung war die für Interventionen essenzielle Flexibilität deutlich eingeschränkt.

Eine in der klinischen Routine einsetzbare Beschichtung interventioneller Instrumente müsste sehr dünn, biokompatibel, das heißt vor allem weder thrombogen noch allergen oder toxisch sein und dürfte die mechanischen Eigenschaften des Instrumentes nicht verändern. Das Signal der Beschichtung sollte sich idealerweise vom endoluminalen Tracersignal unterscheiden, ohne eine separate Systemfunktion zu benötigen. Die Entwicklung von SPIOs, die speziell als Coating ein ausreichendes Signal geben, ist von entscheidender Bedeutung für die Implementierung des Verfahrens. So würde eine bessere Performance der SPIOs unter anderem dünnere Beschichtungen ermöglichen.

Das Anforderungsprofil an eine Beschichtung zur Markierung von Kathetern und Führungsdrähten zur Verwendung im MPI-Scanner ähnelt dem für MRT-Interventionen. KURITA et al. [43] haben ein Gadolinium-DTPA-haltiges Polymer entwickelt, welches ohne aufwändige Vorbehandlung der zu markierenden Instrumente deren Sichtbarmachung im MRT ermöglicht. Dabei werden essenzielle mechanische Eigenschaften nicht negativ beeinflusst. UNAL et al. [44] konnten DTPA-komplexiertes Gadolinium sowohl in ein Polymer als auch ein Hydrogel

einbauen und hiermit interventionelle Instrumente beschichten. Bei gutem MRT-Signal und einer Schichtdicke von nur 100 μm wurden auch hier die mechanischen Eigenschaften der Instrumente nicht wesentlich beeinträchtigt. KOS et al. [30] nutzten paramagnetische Eisenoxid-Nanopartikeln und eine hydrophile Beschichtung, um Instrumente in vivo im MRT darzustellen. Im Vergleich zu diesen MRT-Studien erweist sich die von Lanxess zur Verfügung gestellte Emulsionsfarbe als unzureichend. Im Gegensatz zu den vorgenannten Ansätzen verändert sie sowohl die mechanischen Eigenschaften als auch den Durchmesser von Instrumenten deutlich. Die Biokompatibilität wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht, ist aber aufgrund der unebenen und möglicherweise thrombogenen Oberflächenstruktur fraglich. Die zuvor erwähnten Polymere und Hydrogele, in welche an Stelle von Gadolinium oder paramagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln SPIOs eingebaut werden, könnten eine besonders dünne und hydrophile Beschichtung ermöglichen.

Im Augenblick wird intensiv die Möglichkeit untersucht, Katheter und Führungsdrähte schon während des Herstellungsprozesses für MPI visualisierbar zu machen. Statt der röntgendichten Marker, die bei der Herstellung in den Katheter eingearbeitet werden, sollen SPIOs verwendet werden. Auf diese Weise könnte eine integrierte Markierung erreicht werden, ohne dass eine zusätzliche Beschichtung und damit eine Einflussnahme auf die physikalischen Eigenschaften der Instrumente nötig wäre.

Die in Emulsionsfarbe fixierten SPIOs von Lanxess wiesen ein schwächeres MPS-Signal auf als Resovist[®]. Der beschichtete Messkatheter Optimed AltaFlow konnte im MPI-Scanner nicht zufriedenstellend visualisiert werden. Scheinbar reicht allein die Anwesenheit von SPIOs zur Signalgenerierung nicht aus, vielmehr spielt dabei auch die direkte Umgebung eine entscheidende Rolle. Durch die Fixierung der SPIOs in dem Coating scheint die Brownsche Relaxation blockiert zu sein und nur die Neélsche Relaxation kann zur Signalantwort beitragen [45]. Bei frei beweglichen SPIOs tragen beide Mechanismen zum Signal bei [35]. Diese Beobachtung deckt sich mit Untersuchungen von RAUWERDINK und WEAVER [46]. Sie zeigten, dass sich bei steigender Viskosität der SPIO-Umgebung, und damit zunehmender Einschränkung der Brown Relaxation, das Spektrum der höheren Harmonischen verändert wird. Bei sehr hoher Viskosität war nur eine geringe Signalstärke messbar. Die getrocknete Emulsionsfarbe weist eine wesentlich höhere Visko-

sität als Resovist[®]-Lösung auf. Folglich erklärt sich das deutlich schlechtere Signal. Allerdings vertreten ARAMI et al. [47] die Meinung, dass die Brownsche Relaxation keinen wesentlichen Anteil am MPS-Signal hat, sondern Néel Relaxation und Hysterese-Effekte abhängig von der Partikelgröße bei der Signalgenerierung dominieren. Die Viskosität des Coatings und die damit einhergehende Unterbindung der Brownschen Relaxation dürften demnach keinen wesentlichen Einfluss auf das Signal haben. Hydrodynamischer Diameter, Größe des magnetischen Kerns wie auch das umgebende Medium scheinen einen relevanten Einfluss auf die Relaxationsmechanismen via Brown oder Néel zu haben [48]. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des dominanten Relaxationsmechanismus lassen sich am ehesten darauf zurückführen, dass die untersuchten SPIOs sich in diesen Charakteristika unterscheiden. Bei der zukünftigen Auswahl von SPIOs für Instrumentenbeschichtungen sollten solche mit dominanter Néel Relaxation bevorzugt werden.

4.1.3 Referenz: Resovist[®]

Als Referenz wurde mit Resovist[®] die momentan beste kommerziell erhältliche SPIO-Lösung verwendet. Um einen Eisenkonzentrations-unabhängigen Vergleich zwischen der Signalstärke der untersuchten Instrumente und der von Resovist[®] zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der signalgebenden Instrumente normalisiert. Die Normalisierung fand auf Grundlage des Eisengehaltes der Proben statt, da davon ausgegangen werden kann, dass der ferromagnetische Eisenanteil für das MPI-Signal verantwortlich ist. Dadurch konnte gezeigt werden, dass Resovist[®], bezogen auf seine Eisenmasse, eine um mehrere Größenordnungen höhere Signalstärke aufwies als signalgenerierende Instrumente. Für die Charakterisierung der Instrumente im MPS wurde als Referenz eine Resovist[®]-Konzentration mit 0,5 mmol Eisen pro Milliliter gewählt. Einem 80 kg schweren Patienten könnte eine maximale Menge von 6,4 ml dieser Lösung injiziert werden. Dies würde dann die maximale Dosis darstellen, die sich in der Zulassungsstudie von Resovist[®] noch als sicher erwies [18]. Diese für die klinische Anwendung zu hohe Konzentration wurde gewählt, um am MPS ein gutes Signal oberhalb des Hintergrundrauschens zu erhalten. Für die Visualisierung der Ballonkatheter im MPI-Scanner wurde eine klinisch relevante Resovist[®]-Konzentration mit 0,025 mmol Eisen pro

Milliliter genutzt. Hiervon könnten einem 80 kg schweren Patienten maximal 128 ml injiziert werden.

4.2 ERWÄRMUNGSVERHALTEN VON INTERVENTIONELLEN INSTRUMENTEN IM MPI-SCANNER

Während sich bei den Sicherheitsmessungen keines der untersuchten nicht-signalgebenden Instrumente im MPI-Scanner erwärmte, konnte bei einigen signalgebenden Instrumenten eine deutliche Erwärmung gemessen werden.

Wie bereits für das MPI-Signal angenommen, ist wahrscheinlich auch die Erwärmung der interventionellen Instrumente durch deren ferromagnetische Eigenschaften bedingt. Um die Elementarmagneten bei der Magnetisierung ferromagnetischer Materialien gleichsinnig auszurichten, ist mehr Energie nötig als bei deren Entmagnetisierung. Die Energiedifferenz wird in Form von Wärme abgegeben. Dieser als Hystereseverlust bezeichnete Vorgang könnte eine Erwärmung ferromagnetischer Instrumente im MPI erklären. Die von der Hystereseschleife eingeschlossene Fläche entspricht dabei dem Energieverlust pro Zyklus [10]. Unterschiedliche Hystereseverläufe der untersuchten Instrumente würden die Unterschiede in ihrem Erwärmungsverhalten begründen. Warum einige signalgebende und damit potenziell ferromagnetische Instrumente keine Erwärmung zeigen, bleibt bei diesem Erklärungsansatz jedoch unklar.

Ein weiterer Mechanismus, der für die Erwärmung von Instrumenten im MPI in Betracht kommt, sind die bereits im Zusammenhang mit der Signalgenerierung erwähnten Wirbelströme. In sich zeitlich ändernden Magnetfeldern, wie sie im MPI-Scanner generiert werden, können in ausgedehnten Leitern, die dann wie eine Antenne fungieren, Wirbelströme (Eddy Currents) induziert werden [10]. Dabei kann beträchtliche Wärmeenergie freigesetzt werden [11]. Auch nicht ferromagnetische Instrumente könnten sich folglich im MPI erwärmen, solange sie konduktive Eigenschaften aufweisen.

Die für diese Versuche gewählten Scan-Parameter orientierten sich an den zu dieser Zeit typischen Einstellungen präklinischer MPI-Scanner. Mit näher rückender klinischer Anwendbarkeit treten seit kurzem Sicherheitserwägungen in den Vordergrund der MPI-Forschung. Es ist davon auszugehen, dass ein klinischer MPI-Scanner mit deutlich anderen Parametern betrieben werden muss als die

heute üblichen präklinischen Demonstratoren. Das Risiko für das Auftreten von peripheren Nervenstimulationen ist bei Frequenzen unter 101 kHz, wie sie präklinische Geräte verwenden, deutlich erhöht [49]. Deshalb wird zurzeit an der Umstellung des Frequenzbereiches klinischer MPI-Systeme auf etwa 150 kHz gearbeitet. Um die Erwärmung der Untersuchungsobjekte und damit die Spezifische Absorptionsrate (SAR-Wert) niedrig zu halten, werden zukünftige Scanner andere Amplituden des Drive Fields verwenden [50]. Da diese Entwicklung zum Zeitpunkt der Experimente noch nicht abzusehen war, wurden diese Frequenzen und Amplituden im Rahmen der Studie nicht untersucht. Ein unterschiedliches Signal- und Erwärmungsverhalten der Instrumente ist denkbar.

Es gibt zwei mögliche Arten, wie mit dieser Situation umgegangen werden kann. Entweder werden vor der klinischen Anwendung die spezifischen Erwärmungsverhalten jedes einzelnen interventionellen Instrumentes bestimmt und somit empirisch deren Sicherheit ermittelt. Oder die hinter der Erwärmung physikalischen Mechanismen werden soweit verstanden, dass aufwändige Einzelmessungen überflüssig werden.

4.3 GRENZEN DER STUDIE

Nach einer kritischen Reflexion der Methodik dieser Studie muss auf einige Besonderheiten hingewiesen werden. Das Magnetic Particle Spectrometer ist ein etabliertes Messinstrument in der Partikelforschung. Es besteht ein direkter Zusammenhang der THD der untersuchten superparamagnetischen Partikeln und ihrer Signalstärke und damit ihrer Visualisierbarkeit im MPI-Scanner. Dieser Zusammenhang setzt superparamagnetische Eigenschaften der Nanopartikeln voraus. Da im Rahmen dieser Studie interventionelle Instrumente ohne superparamagnetische Eigenschaften untersucht wurden, ist die Interpretation der gemessenen THD-Werte erschwert. Die Ursache für die durch die THD dargestellte harmonische Verzerrung des magnetischen Moments ist bei SPIOs das Auftreten höherer Harmonischer. Dies gilt jedoch nicht für die untersuchten Instrumente, die andere, zum Teil ferromagnetische Hystereseverläufe aufweisen. Ein im MPS signalgenerierendes Instrument ist daher keinesfalls mit einer Visualisierbarkeit im MPI gleichzusetzen. Viel wahrscheinlicher handelt es sich bei dem erfassten Signal um Störsignale durch beispielsweise Eddy Currents, die im MPI zu Artefakten und Bildrauschen führen. Für das Vorhaben dieser Studie eignet sich das Verfah-

ren dennoch. Es erlaubt eine Vorselektion der Instrumente in signalgebend und nicht-signalgebend. Die nicht-signalgebenden Instrumente konnten im Verlauf für die Visualisierungsversuche durch Beschichtung genutzt werden. In der Gruppe der signalgebenden könnten sich theoretisch Instrumente befinden, die bei entsprechender Kalibrierung der MPI-Scanner visualisierbar wären. Dies wurde im Rahmen der Studie jedoch nicht weiter verfolgt.

Ursprünglich wurde mit der Studie auch das Ziel verfolgt, das MPI-Signal auf bestimmte Materialien oder Strukturelemente der Instrumente zurückzuführen. Früh wurde jedoch deutlich, dass ein derartiges Vorhaben deutlich detailliertere Herstellerangaben bezüglich der Instrumentenzusammensetzung und –architektur erfordert hätte. So konnte nicht geklärt werden, warum der Schaft des Boston JourneyTM Führungsdrahtes Signal generierte, obwohl er dort nach Angaben des Herstellers nur aus Nitinol besteht. Auf der anderen Seite blieb offen, warum der Terumo Glidecath[®] kein Signal generierte, obwohl er aus Inox-Stahl besteht. Das Fehlen von detaillierteren Herstellerinformationen hatte außerdem einen Einfluss auf die Normalisierung der Signalstärke auf den Eisengehalt der Proben. Dieser konnte nur geschätzt werden, indem von bestimmten Annahmen bezüglich der verwendeten Metalle ausgegangen wurde. Es wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den im μ -CT ermittelten Metallanteilen um Inox-Stahl handelte. Entsprechend wurde zur Massebestimmung das spezifische Gewicht von Inox-Stahl verwendet. Es ist jedoch ungewiss, ob der Eisenanteil der Instrumente tatsächlich Inox-Stahl war. Mit der Normalisierung war die Hoffnung verbunden, die Ergebnisse auf Instrumente unterschiedlichen Kalibers extrapolieren zu können. Da das Material der Instrumente jedoch keine superparamagnetischen Eigenschaften aufweist, dürfte die Signalstärke nicht proportional zur Eisenmasse sein.

Beim Coating-Versuch mit der SPIO-haltigen Emulsion von Lanxess enthielt die Emulsion nicht näher definierte SPIOs und keine Resovist[®]-Partikeln (Ferocarbotran). Da jedoch die Kalibrierung des MPI-Scanners durch die Aufnahme einer Systemfunktion anhand einer Δ -Probe Resovist[®] vorgenommen wurde, ist die unbefriedigende Visualisierung möglicherweise neben den bereits diskutierten unterschiedlichen Relaxationen der falschen Kalibrierung zuzuschreiben.

Resovist[®], als in der MPI-Forschung weit verbreitete Referenz, weist einen bedeutenden Nachteil auf. So kann die Performance Chargen-abhängig um den Faktor

3 variieren. Ergebnisse sind nur innerhalb einer Charge direkt miteinander vergleichbar. Dennoch stellt Resovist® bis heute das am weitesten verbreitete und kommerziell erhältliche SPIO mit guter MPI-Performance dar. Aus diesem Grund wurde es auch im Rahmen dieser Studie als Referenzstandard verwendet.

Im Rahmen der Sicherheitsmessungen ist darauf hinzuweisen, dass sämtliche Versuche ohne Simulation von Blut und Blutfluss in Raumluft durchgeführt wurden. Deshalb konnte der kühlende Effekt des Blutstroms, der den Wärmeabtransport gewährleisten könnte, nicht beurteilt werden.

Aus der MR-Forschung ist bekannt, dass die Bewegung interventioneller Instrumente während einer Intervention zu einer zusätzlichen Erwärmung der Instrumente führen kann. Da sämtliche Versuche statisch durchgeführt wurden, kann hierzu im MPI-Scanner keine Aussage getroffen werden.

Um allgemeingültige Aussagen bezüglich der Ergebnisse dieser Dissertation treffen zu können, sind weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen nötig. Da es sich in diesem Fall um eine Machbarkeitsstudie handelt, ist der Umfang jedoch ausreichend, um das angestrebte Proof of Concept zu erbringen.

4.4 KLINISCHE RELEVANZ: DIE SICHERE VISUALISIERUNG INTERVENTIONELLER INSTRUMENTE

Magnetic Particle Imaging stellt ein dreidimensionales bildgebendes Verfahren dar, welches sich durch seine besonders hohe zeitliche Auflösung und den Verzicht auf ionisierende Strahlung auszeichnet. Daher scheint es für kardiovaskuläre Interventionen prädestiniert. Während momentan auf internationaler Ebene intensiv an präklinischen und auch bereits an klinischen MPI-Scannern gearbeitet und sehr viel Forschungszeit in die Entwicklung neuer SPIOs investiert wird, wurde ein entscheidender Baustein auf dem Weg zu MPI-gesteuerten kardiovaskulären Interventionen bisher vernachlässigt. Die vorliegende Studie setzt genau an dieser Stelle an. Für Interventionen ist es essenziell, Methoden zur zuverlässigen Visualisierung von Kathetern und Führungsdrähten zu entwickeln. Zu diesem Zweck wurde das Verhalten aus der klinischen Routine bekannter interventioneller Instrumente am MPS und MPI untersucht. Von signalgebenden konnten nicht-signalgebende Instrumente abgegrenzt werden. Dies ist von besonderer klinischer Relevanz, da letztere sekundär markiert werden können, ohne durch eigene Arte-

fakte das MPI-Signal zu verfälschen. Im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie konnten drei Ansätze zur Visualisierung primär nicht-signalgebender Instrumente überprüft werden. Diese Arbeit konnte das „Proof of Concept“ für die direkte und indirekte luminale Markierung sowie die Markierung durch Beschichtung liefern.

Ein bereits von MRT-Interventionen bekanntes Problem der Erwärmung von Instrumenten in oszillierenden Magnetfeldern wurde im Rahmen dieser Studie für MPI adressiert. Die dabei untersuchten nicht-signalgebenden Instrumente zeigten keine Erwärmung. Sollte sich dies in größeren Studien bestätigen, würden nicht-signalgebende Instrumente eine ideale Grundlage für eine sekundäre Markierung ohne Risiko einer Erhitzung darstellen. Einige der signalgebenden Instrumente zeigten im MPI-Scanner eine deutliche Erwärmung. Trotz der zu erwartenden Kühlung durch den Blutfluss wären einige der, im Rahmen dieser Arbeit, ermittelten Temperaturen in vivo nicht tolerierbar. Es würde zu einer endovaskulären Proteindenaturierung und folglich zu thrombotischen Ereignissen und Verletzungen der Gefäßwand kommen. Da das Signal an sich nicht direkt eine Erwärmung zur Folge hat, müssen signalgebende Katheter in Zukunft weiterhin einzeln auf ihr Erwärmungsverhalten untersucht werden.

4.5 AUSBLICK

Momentan ist eine Echtzeitintervention aufgrund der mehrere Sekunden dauernden Rekonstruktion der Bilder noch nicht möglich – mit besserer Hard- und Software wird dieses Problem in Zukunft höchstwahrscheinlich zu lösen sein. Auf dem Weg zur klinischen Anwendung scheint es keine unlösbaren Hindernisse zu geben. Wichtige Schritte sind neben der Entwicklung von SPIOs mit besserer Performance eine Vergrößerung des Bohrloches und des FOV bei mindestens gleichbleibender räumlicher und zeitlicher Auflösung. Um die Vorteile von MPI möglichst bald für kardiovaskuläre Interventionen nutzen zu können, ist das Vorhandensein sicher zu visualisierender Instrumente essenziell. Diese Arbeit geht den ersten Schritt in diese Richtung.

In zukünftigen Studien müssen die in dieser Arbeit vorgestellten Visualisierungsansätze weiter untersucht werden. So stellt ein In-vivo-Versuch der direkten und indirekten Markierung von Ballonkatheter den logischen nächsten Schritt dar. Ein weiterer Schwerpunkt sollte auf die Entwicklung biokompatibler und sicher visuali-

sierbarer Beschichtungen mit geeigneten SPIO-Emulsionen gelegt werden. Bei allen Entwicklungen muss stets die Sicherheit des Patienten im Vordergrund stehen. Unter diesem Gebot stellen Sicherheitsmessungen, wie die in dieser Arbeit durchgeführten Wärmemessungen, eine Grundvoraussetzung für das Ziel einer klinischen Anwendung dar. Messungen in Fluss-Phantomen sollten als Zwischenschritt vor den angestrebten In-vivo-Versuchen durchgeführt werden. Nicht zu unterschätzen sind mögliche Synergien mit der interventionellen MRT-Forschung.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Magnetic Particle Imaging (MPI) stellt ein neues medizinisches Bildgebungsverfahren dar, welches mit Hilfe von oszillierenden Magnetfeldern die räumliche Verteilung superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikeln (SPIOs) visualisiert. Mit seiner hohen zeitlichen und örtlichen Auflösung scheint es besonders für die kardiovaskuläre Intervention geeignet. Ziel dieser Arbeit war es, die Visualisierbarkeit und Sicherheit interventionell-radiologischer Instrumente im MPI-System zu untersuchen.

Material und Methoden: Das Signalverhalten von neun Kathetern und acht Führungsdrähten wurde in einem Magnetic Particle Spectrometer (MPS), einem null-dimensionalen MPI-System, analysiert. Drei Techniken zur Visualisierung primär nicht-signalgenerierender Instrumente wurden evaluiert. Ein Ballonkatheter wurde 1) direkt durch Inflation mit Resovist® und 2) indirekt durch Einbringen in ein Resovist®-gefülltes Gefäßphantom in einem präklinischen MPI-Scanner (Philips, Hamburg) visualisiert. Mit einer SPIO-Emulsion (Lanxess, Deutschland) wurden zwei Katheter 3) beschichtet und im MPS- beziehungsweise MPI-System gemessen. Zusätzlich wurde das Erwärmungsverhalten von sieben Instrumenten im MPI-Scanner untersucht.

Ergebnisse: Es ließen sich signalgebende und nicht-signalgebende Instrumente unterscheiden. Erstmals gelang sowohl die direkte als auch die indirekte Visualisierung eines Ballonkatheters im MPI in sehr guter zeitlicher und ausreichender örtlicher Auflösung. Die Bewegung sowie die Inflation und Deflation der Ballons konnten in Echtzeit aufgezeichnet werden. Die technische Durchführung einer Beschichtung eines Katheters nach der Dipcoating-Technik war möglich. Bei einem MPS-Signal oberhalb des Hintergrundrauschens war jedoch im MPI eine sichere Lokalisation indes nicht erfolgreich. Während sich keines der untersuchten nicht-signalgebenden Instrumente im MPI-Scanner erwärmte, konnte bei zwei von vier signalgebenden Instrumenten eine zum Teil erhebliche Erwärmung gemessen werden.

Diskussion: Erstmals wurde der Machbarkeitsnachweis der direkten und indirekten Visualisierung interventioneller Instrumente im MPI-Scanner erbracht. Darüber

hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Markierung nicht-signalgebender Instrumente durch Coating mit einer SPIO-haltigen Lösung durchführbar ist. In dieser Studie zeigten nicht-signalgebende Instrumente kein Risiko einer Erwärmung, während sich jedes zweite signalgebende Instrument erwärmte. Die Sicherheit der einzelnen Instrumente ist somit entweder empirisch für jeden Einzelfall oder über ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden physikalischen Mechanismen zu gewährleisten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Borgert J, Schmidt JD, 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: Perspectives on clinical magnetic particle imaging. *Biomed Tech* 58(6): 551-6; 2013
2. Sattel T, Knopp T, Biederer S, Buzug T: Open coil arrangement for interventional magnetic particle imaging. *ISMRM*; 2010
3. Antonelli A, Sfara C, Mosca L, Manuali E, Magnani M: New biomimetic constructs for improved in vivo circulation of superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 8(5): 2270-8; 2008
4. Rahmer J, Antonelli A, Sfara C, Tiemann B, Gleich B, Magnani M, Weizenecker J, Borgert J: Nanoparticle encapsulation in red blood cells enables blood-pool magnetic particle imaging hours after injection. *Physics in Medicine and Biology* 58(12): 3965-77; 2013
5. Borgert J, Schmidt JD, Schmale I, Rahmer J, Bontus C, Gleich B, David B, Eckart R, Woywode O, Weizenecker J, Schnorr J, Taupitz M, Haegele J, Vogt FM, Barkhausen J: Fundamentals and applications of magnetic particle imaging. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 6(3): 149-53; 2012
6. Duschka R, Haegele J, Panagiotopoulos N, Wojtczyk H, Barkhausen J, Vogt F, Buzug T, Lüdtkke-Buzug K: Fundamentals and potential of magnetic particle imaging. *Current Cardiovascular Imaging Reports* 6(5): 390-8; 2013
7. Antonelli A, Sfara C, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Magnani M: Red blood cells as carriers in magnetic particle imaging. *Biomed Tech* 58(6): 517-25; 2013
8. Gleich B, Weizenecker J: Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 435(7046): 1214-7; 2005
9. Buzug TM, Bringout G, Erbe M, Grafe K, Graeser M, Gruttner M, Halkola A, Sattel TF, Tenner W, Wojtczyk H, Haegele J, Vogt FM, Barkhausen J, Lüdtkke-Buzug K: Magnetic particle imaging: introduction to imaging and hardware realization. *Zeitschrift für medizinische Physik* 22(4): 323-34; 2012
10. Stöcker H: Taschenbuch der Physik. Mit CD-ROM: Formeln, Tabellen, Übersichten. Verlag Harri Deutsch. S. 951-62; 2010
11. Lindner H: Physik für Ingenieure. 16. Auflage. München, Wien: Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hanser Verlag. S. 499-547; 2003
12. Chikazumi S: Dynamic Magnetization Processes. *Physics of Ferromagnetism*. Oxford: Oxford University Press. S. 537-84; 1997
13. Wang Y-X, Hussain S, Krestin G: Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *European Radiology* 11(11): 2319-31; 2001
14. Ferguson RM, Kemp SJ, Khandhar AP, Krishnan KM: Optimized MPI tracers perform well over a range of excitation field conditions. In: Buzug T, Borgert J, editors. 4th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPi); Berlin, Germany: Dräger + Wullenwever. 2014

15. Ferguson RM, Khandhar AP, Arami H, Hua L, Hovorka O, Krishnan KM: Tailoring the magnetic and pharmacokinetic properties of iron oxide magnetic particle imaging tracers. *Biomed Tech* 58(6): 493-507; 2013
16. Ferguson RM, Khandhar AP, Krishnan KM: Tracer design for magnetic particle imaging. *Journal of Applied Physics* 111(7): 7B318-7B3185; 2012
17. Buzug TM, Borgert J, Knopp T, Biederer S, Sattel TF, Erbe M, Lüdtke-Buzug K: *Magnetic Nanoparticles: Particle Science, Imaging Technology, and Clinical Applications*: World Scientific Publishing Company. 2010
18. Bayer-Schering-Pharma: Fachinformation Resovist 0,5mmol Fe/ml Injektionslösung, Fertigspritze. 2007.
19. Haegele J, Sattel T, Erbe M, Luedtke-Buzug K, Taupitz M, Borgert J, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic particle imaging (MPI). *Fortschr Röntgenstr* 184(5): 420-6; 2012
20. Gehrke J-P: *Characterization of the Magnetic Particle Imaging Signal Based on Theory, Simulation, and Experiment [Dissertation]*. Würzburg: Universität zu Würzburg; 2010.
21. Rahmer J, Weizenecker J, Gleich B, Borgert J: Signal encoding in magnetic particle imaging: properties of the system function. *BMC Medical Imaging* 9: 4; 2009
22. Biederer S: *Magnet-Partikel-Spektrometer*: Vieweg+Teubner Verlag. 2012
23. Buzug TM: Magnetic Particle Imaging - from particle science to imaging technology. *Biomed Tech* 58(6): 489-91; 2013
24. Ham CL, Engels JM, van de Wiel GT, Machielsen A: Peripheral nerve stimulation during MRI: effects of high gradient amplitudes and switching rates. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7(5): 933-7; 1997
25. Gleich B, Weizenecker J, Timminger H, Bontus C, Schmale I, Rahmer J, Schmidt J, Kanzenbach J, Borgert J: Fast MPI Demonstrator with Enlarged Field of View. *International Society for Magnetic Resonance in Medicine*; 2010; Stockholm: ISMRM;
26. Schmale I, Rahmer J, Gleich B, Kanzenbach J, Schmidt JD, Bontus C, Woywode O, Borgert J: First phantom and in vivo MPI images with an extended field of view. *SPIE Symposium on Medical Imaging: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*; 2011
27. Grüttner M, Knopp T, Franke J, Heidenreich M, Rahmer J, Halkola A, Kaethner C, Borgert J, Buzug TM: On the formulation of the image reconstruction problem in magnetic particle imaging. *Biomed Tech* 58(6): 583-91; 2013
28. Grüttner M: Tutorial 1: Introduction to MPI – Image Reconstruction Process. 4th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2014; Berlin, Germany: Dräger + Wullenwever;
29. Goodwill PW, Tamrazian A, Croft LR, Lu CD, Johnson EM, Pidaparathi R, Ferguson RM, Khandhar AP, Krishnan KM, Conolly SM: Ferrohydrodynamic relaxometry for magnetic particle imaging. *Applied Physics Letters* 98: 262502-1; 2011

30. Kos S, Huegli R, Hofmann E, Quick HH, Kuehl H, Aker S, Kaiser GM, Borm PJ, Jacob AL, Bilecen D: MR-compatible polyetheretherketone-based guide wire assisting MR-guided stenting of iliac and supraaortic arteries in swine: feasibility study. *MITAT : Official Journal of the Society for Minimally Invasive Therapy* 18(3): 181-8; 2009
31. Biederer S, Knopp T, Sattel TF, Lüdtkke-Buzug K, Gleich B, Weizenecker J, Borgert J, Buzug TM: Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *Journal of Physics D: Applied Physics* 42(20): 205007/1-7; 2009
32. Biederer S, Sattel T, Knopp T, Erbe M, Luedtke-Buzug K, Vogt FM, Barkhausen J, Buzug TM: A spectrometer to measure the usability of nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *First International Workshop on Magnetic Particle Imaging; Lübeck, Germany: World Scientific. S. 60-5; 2010*
33. Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H, Borgert J: Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Physics in Medicine and Biology* 54(5): L1-L10; 2009
34. Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention. *Radiology* 265(3): 933-8; 2012
35. Ludwig F, Eberbeck D, Lova N, Steinhoff U, Wawrzik T, Schilling M, Trahms L: Characterization of magnetic nanoparticle systems with respect to their magnetic particle imaging performance. *Biomed Tech* 58(6): 535-45; 2013
36. Fofanov D, Heubner U: Merkblatt 827: Magnetische Eigenschaften nichtrostender Stähle. Düsseldorf: Informationsstelle Edelstahl Rostfrei; 2013.
37. Duerig T, Pelton A, Stöckel D: An overview of nitinol medical applications. *Materials Science and Engineering: A* 273: 149-60; 1999
38. Bergmann L, Schäfer C: Magnetismus. *Lehrbuch der Experimentalphysik: Elektromagnetismus. 8. Auflage. Berlin, New York: de Gruyter. S. 805-54; 1999*
39. Dobrinski P, Krakau G, Vogel A: Das magnetische Feld. *Physik für Ingenieure. 12. Auflage. Wiesbaden: Vieweg + Teubner. S. 294-351; 2010*
40. Gleich B, Weizenecker J, Borgert J: Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging. *Physics in medicine and biology* 53(6): N81-4; 2008
41. Knopp T, Biedere S, Sattel T, Erbe M, Buzug T: Über das Auflösungsvermögen von Magnetic-Particle-Imaging. In: Handels H, Ehrhardt J, Deserno TM, Meinzer H-P, Tolxdorff T, (Hrsg.). *Bildverarbeitung für die Medizin 2011. Informatik aktuell: Springer Berlin Heidelberg. S. 329-33; 2011*
42. Miracle AC, Mukherji SK: Conebeam CT of the head and neck, part 1: physical principles. *American Journal of Neuroradiology* 30(6): 1088-95; 2009
43. Kurita T, Kuroda K, Ohsaka T: Gd-DTPA-based MR-visible polymer for direct visualization of interventional devices. *Magnetic Resonance in Medical Sciences: an official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 10(4): 263-7; 2011
44. Unal O, Li J, Cheng W, Yu H, Strother CM: MR-visible coatings for endovascular device visualization. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 23(5): 763-9; 2006

45. Ludwig F, Wawrzik T, Yoshida T, Gehrke N, Briel A, Eberbeck D, Schilling M: Optimization of Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *IEEE Transactions on Magnetics* 48(11): 3780-3; 2012
46. Rauwerdink AM, Weaver JB: Viscous effects on nanoparticle magnetization harmonics. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 322(6): 609-13; 2010
47. Arami H, Ferguson RM, Khandhar AP, Krishnan KM: Size-dependent ferrohydrodynamic relaxometry of magnetic particle imaging tracers in different environments. *Medical Physics* 40(7): 071904/1-14; 2013
48. Ferguson RM, Minard KR, Krishnan KM: Optimization of nanoparticle core size for magnetic particle imaging. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 321(10): 1548-51; 2009
49. Weinberg IN, Stepanov PY, Fricke ST, Probst R, Urdaneta M, Warnow D, Sanders H, Glidden SC, McMillan A, Starewicz PM, Reilly JP: Increasing the oscillation frequency of strong magnetic fields above 101 kHz significantly raises peripheral nerve excitation thresholds. *Medical Physics* 39(5): 2578-83; 2012
50. Doessel O, Bohnert J: Safety considerations for magnetic fields of 10 mT to 100 mT amplitude in the frequency range of 10 kHz to 100 kHz for magnetic particle imaging. *Biomed Tech* 58(6): 611-21; 2013

7 ANHANG

7.1 DIAGRAMME SICHERHEITSMESSUNGEN

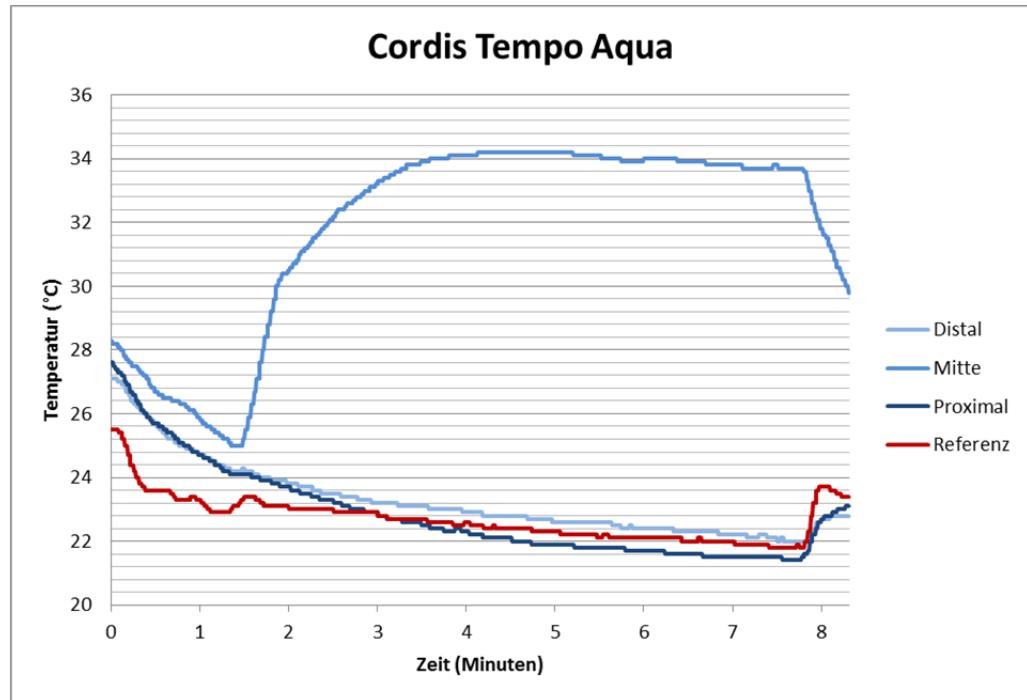


Abb. 32: Temperaturverlauf des Katheters Cordis Tempo Aqua

Nach Einbringen des Spacers in den MPI-Scanner kühlten sämtliche Sonden unter Einfluss der Scanner-Kühlung ab. Nach etwa einer Minute wurde der FFP auf Höhe der mittleren Sonde zugeschaltet. In diesem Bereich kam es zu einer Erwärmung des Katheters auf maximal 34,2°C. Die Temperatur sank an den übrigen Messsonden auf etwa 22°C ab. Nach etwa acht Minuten wurde der Spacer aus dem Scanner entfernt und die Temperatur an den Messsonden näherten sich zunehmend der Raumtemperatur.

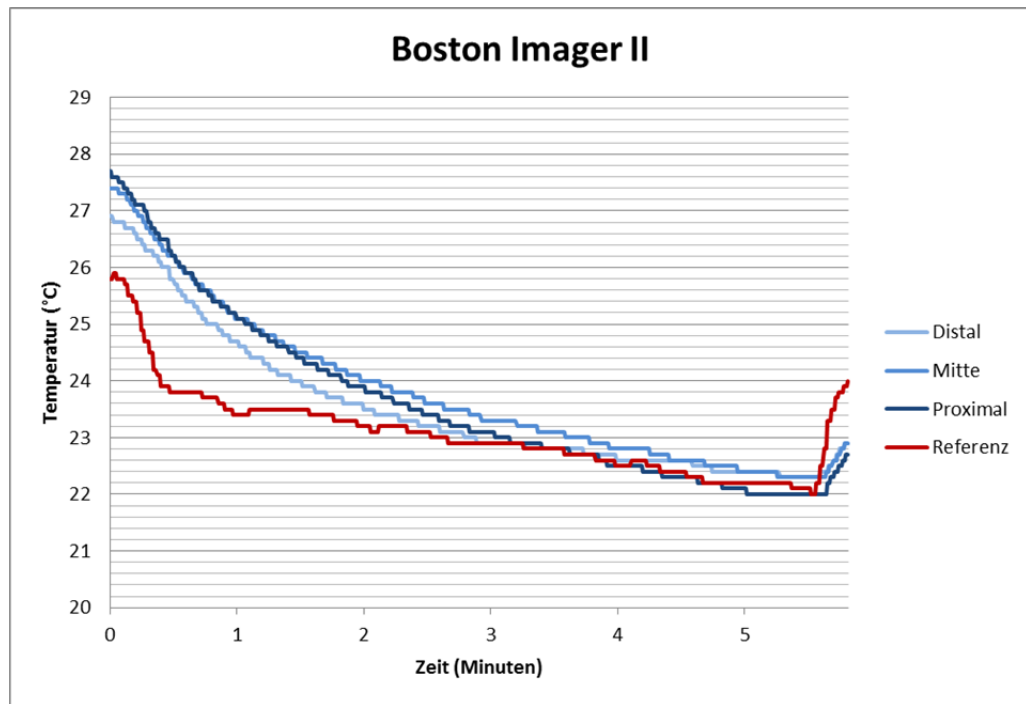


Abb. 33: Temperaturverlauf des Katheters Boston Imager II
Bei Einbringen des Katheters registrierten sämtliche Messsonden eine Abkühlung unter Einfluss der Scannerkühlung. Es kam an keinem Bereich zu einer Erwärmung durch den Scanner. Bei Entnahme nach knapp sechs Minuten war eine erneute Erwärmung unter Wegfall der Scannerkühlung zu registrieren.

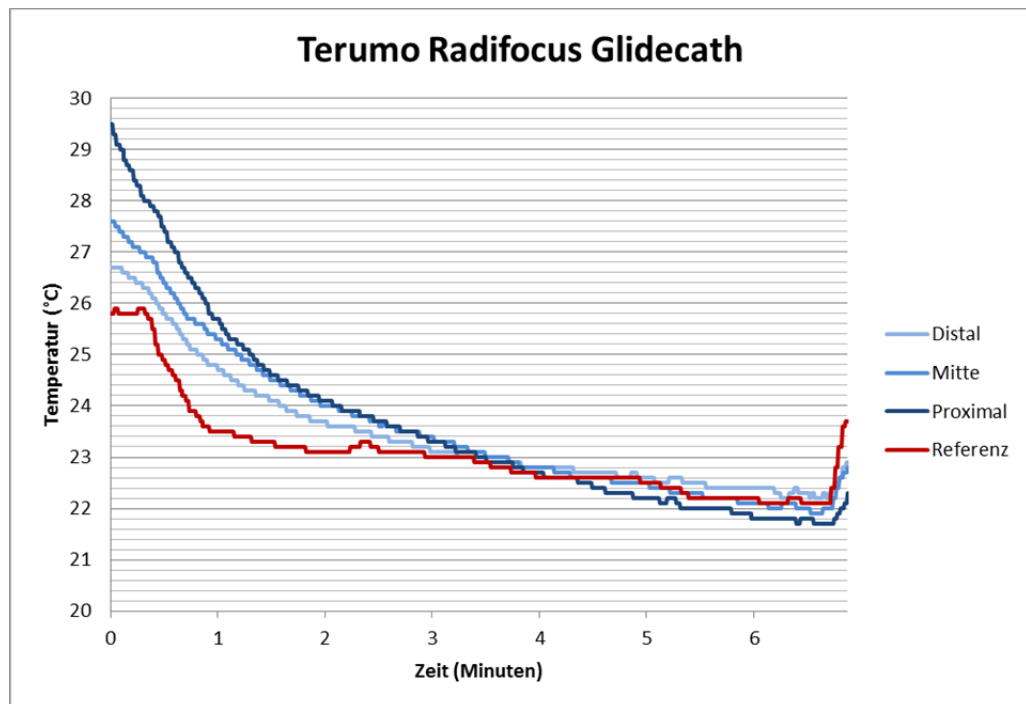


Abb. 34: Temperaturverlauf des Katheters Terumo Radifocus Glidecath
Bei Einbringen des Katheters registrierten sämtliche Messsonden eine Abkühlung unter Einfluss der Scannerkühlung. Es kam an keinem Bereich zu einer Erwärmung durch den Scanner. Bei Entnahme nach knapp sieben Minuten war eine erneute Erwärmung unter Wegfall der Scannerkühlung zu registrieren.

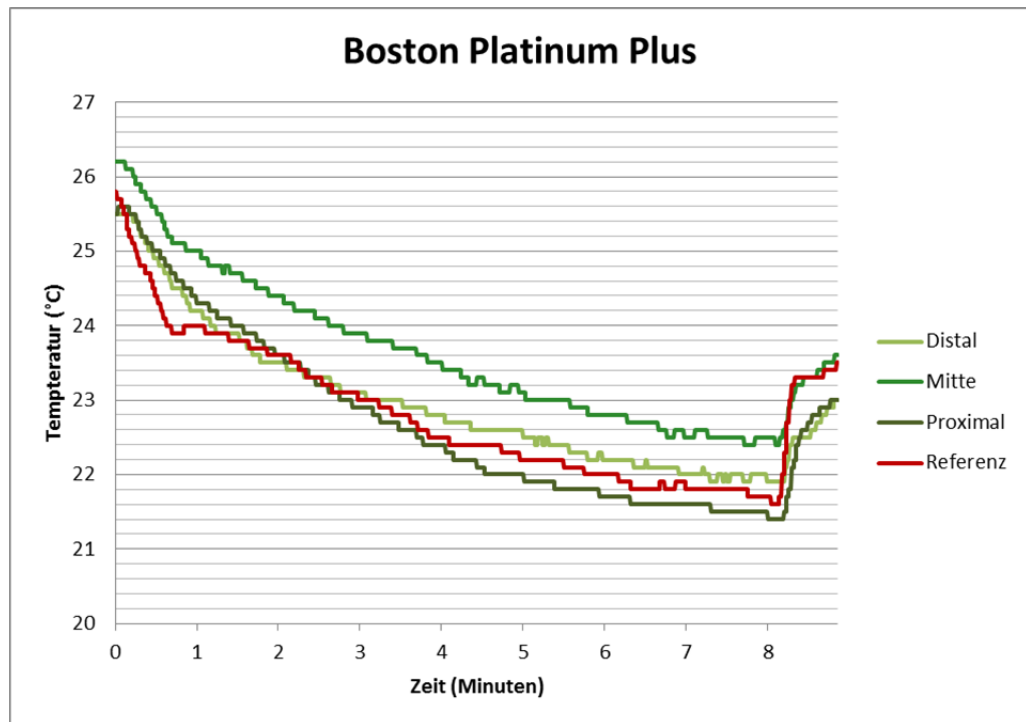


Abb. 35: Temperaturverlauf des Führungsdrahtes Boston Platinum Plus
 Bei Einbringen des Führungsdrahtes registrierten sämtliche Messsonden eine Abkühlung unter Einfluss der Scannerkühlung. Es kam an keinem Bereich zu einer Erwärmung durch den Scanner. Bei Entnahme nach acht Minuten war eine erneute Erwärmung unter Wegfall der Scannerkühlung zu registrieren.

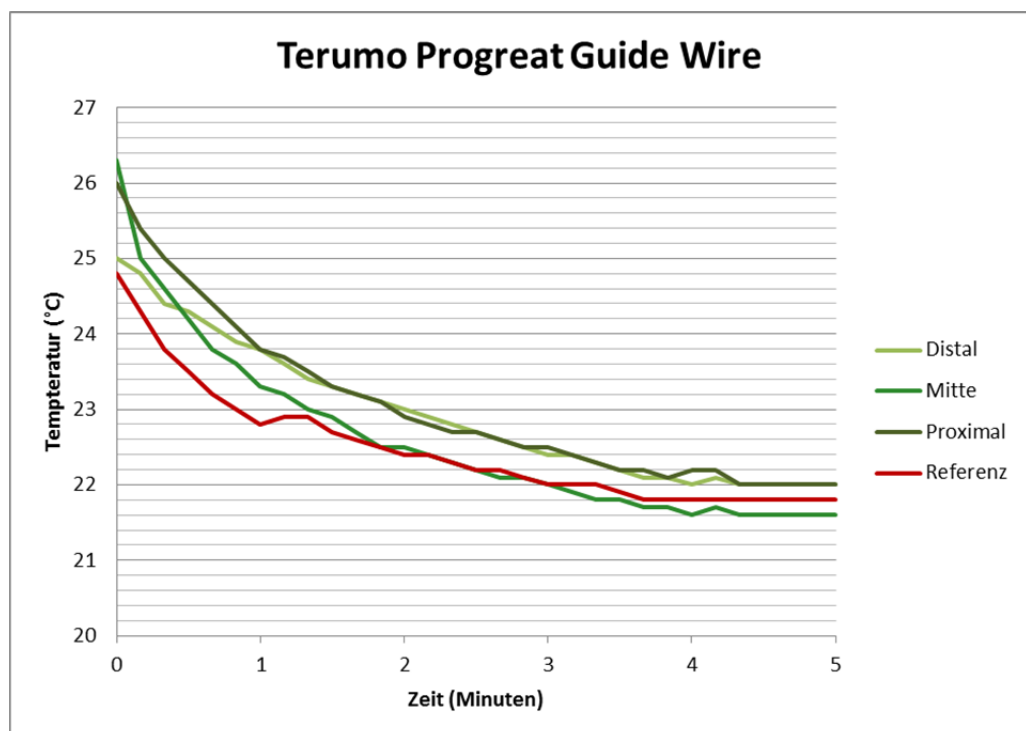


Abb. 36: Temperaturverlauf des Führungsdrahtes Terumo Progreat Guide Wire
 Bei Einbringen des Führungsdrahtes registrierten sämtliche Messsonden eine Abkühlung unter Einfluss der Scannerkühlung. Es kam an keinem Bereich zu einer Erwärmung durch den Scanner.

8 DANKSAGUNG

Dieser Abschnitt meiner Arbeit liegt mir besonders am Herzen, da er mir die Möglichkeit bietet, mich bei den Personen zu bedanken, denen ich auf die eine oder andere Weise so viel zu verdanken habe. Auf ihrer Hilfe und Unterstützung fußt diese Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn PD Dr. med. Florian Vogt für die Überlassung des interessanten Promotions-themas, die Durchsicht und Korrektur des „Opus magnum“ sowie sein Gutachten als Erstberichterstatter. Vor allem aber möchte ich mich für die stets hervorragende Betreuung während der Erstellung der Arbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Julian Hägele und Herrn Robert L. Duschka für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. med. Jörg Barkhausen für den Arbeitsplatz und für das Überlassen des nötigen Materials.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug und der gesamten **MAPIT-Mannschaft** des Institutes für Medizintechnik der Universität zu Lübeck für die herausragende Zusammenarbeit.

Frau Hanne Medimagh für die Durchsicht des physikalischen Teils der Arbeit.

Herrn Dr. Hartwig Wilde für die orthographische Durchsicht dieser Arbeit.

der **Philips GmbH Innovative Technologies**, Hamburg und **Herrn Dr. Jürgen Rahmer** im Besonderen für die zahlreichen Messgelegenheiten und die technische Unterstützung am Scanner.

dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (**BMBF**) für die Förderung (13N11086-13N11092) des Magnetic Particle Imaging Technology Konsortiums, in dessen Rahmen diese Arbeit entstanden ist.

meinen Eltern, die mir durch ihre liebevolle Unterstützung alle Möglichkeiten meines bisherigen Lebens eröffnet haben.

meinem Bruder und meiner Schwester für ein immer offenes Ohr und ein unglaubliches Gefühl von Rückhalt.

Thekla Oechtering für ihre außergewöhnliche und ehrlich einzigartige Unterstützung.

9 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Nikolaos Panagiotopoulos
Geburtsdatum und -ort	19. April 1988 in Hamburg
Staatsangehörigkeit	griechisch
E-Mail-Adresse	Nikolaos.Panagiotopoulos@uksh.de



Beruflicher Werdegang

Seit Februar 2014	Assistenzarzt in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des UKSH (Campus Lübeck)
-------------------	--

Schulische Ausbildung und Studium

2007 – 2013	Humanmedizinstudium: Universität zu Lübeck Erstes Staatsexamen: Note -sehr gut- Zweites Staatsexamen: Note -gut-
2011– 2014	Dissertation an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des UKSH (Campus Lübeck)
1998 – 2007	Charlotte - Paulsen - Gymnasium in Hamburg Abitur (Note 1,2)
1994 – 2000	Griechische Nachmittagsschule in Hamburg
1994 – 1998	Katholische Grundschule St. Joseph in Hamburg

Stipendium

2010 – 2014	Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
-------------	---

Weitere Ausbildung & Fähigkeiten

Sprachkenntnisse	Deutsch (Muttersprache) Griechisch (Muttersprache) Englisch (Cambridge Certificate of Proficiency in English) Latein (Latinum)
2009	Studentische Hilfskraft am Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck
1997 – 2005	Vereinsbasketball und Hamburger Auswahlmannschaft (2003 – 2005)

9.1 PUBLIKATIONEN

9.1.1 Originalarbeiten

Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Safety measurements for heating of instruments for cardiovascular interventions in magnetic particle imaging (MPI) - first experiences. J Healthc Eng 5(1): 79-93; 2014

Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention. Radiology 265(3): 933-8; 2012

9.1.2 Review

Duschka R, Haegele J, Panagiotopoulos N, Wojtczyk H, Barkhausen J, Vogt F, Buzug T, Lüdtke-Buzug K: Fundamentals and Potential of Magnetic Particle Imaging. Curr Cardiovasc Imaging Rep 6(5): 390-8; 2013

Panagiotopoulos N, Duschka R, Ahlborg M, Bringout G, Debbeler C, Graeser M, Kaethner C, Lüdtke-Buzug K, Medimagh H, Stelzner J, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM, Haegele J: Magnetic particle imaging: Magnetic Particle Imaging – Current Developments and Future Directions. International Journal of Nanomedicine; Invited paper (eingereicht)

9.1.3 Kongressbeiträge

Bringout G, Wojtczyk H, Tenner W, Graeser M, Grüttner M, Haegele J, Duschka R, Panagiotopoulos N, Vogt FM, Barkhausen J, Buzug TM: A high power driving and selection field coil for an open MPI scanner. International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2013

Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Hägele J, Bringout G, Rahmer J, Bontus C, Buzug TM, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging (MPI) meets Katheter und Co. – Temperaturmessungen interventioneller Materialien im Wechsellagnetfeld. Fortschr Röntgenstr 184- A25; 2012

Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Hägele J, Bringout G, Rahmer J, Bontus C, Buzug TM, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging (MPI): Sicherheitsmessungen gängiger, interventionell verwendeter Materialien mit gezieltem Focus auf die Materialerwärmung. Fortschr Röntgenstr 185(S 01):VO103-105; 2013

Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Rahmer J, Bontus C, Buzug TM, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM: Heating of Interventional Instruments in Magnetic Particle Imaging – First Experiences of Safety Measurements. International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2013

Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging: First Real-Time Visualization of Instruments for Cardiovascular Intervention. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, P-140, ID 59017; 2012

Haegele J, Panagiotopoulos N, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging - Basics and Applications. Annual Meeting: Radiological Society of North America (RSNA); 2012

Haegele J, Duschka R, Graeser M, Schaecke C, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging: Kinetics of the intravascular signal in vivo. International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2013

Haegele J, Duschka R, Graeser M, Schaecke C, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging: Kinetik des intravaskulären Tracersignals in vivo. Fortschr Röntgenstr 185(S 01): VO103_104; 2013

Haegele J, Rahmer J, Duschka R, Schaecke C, Panagiotopoulos N, Tonak J, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging (MPI): Visualization and Quantification of Vascular Stenosis Phantoms. International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2014

Häegele J, Rahmer J, Duschka R, Schaecke C, Panagiotopoulos N, Tonak J, Barkhausen J, Vogt FM: Magnetic Particle Imaging (MPI): Visualisierung und Quantifikation von Gefäßstenosen. Fortschr Röntgenstr 186(S 01): VO307_301; 2014

Tenner W, Wojtczyk H, Bringout G, Graeser M, Grüttner M, Haegele J, Duschka RL, Panagiotopoulos N, Vogt FM, Barkhausen J, Buzug TM: Receive Coil Optimization for an Open Magnetic Particle Imaging Scanner. International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI); 2013

Wojtczyk H, Bringout G, Tenner W, Graeser M, Gruttner M, Sattel TF, Grafe K, Haegele J, Duschka RL, Panagiotopoulos N, Vogt FM, Barkhausen J, Buzug TM: Comparison of Open Scanner Designs for Interventional Magnetic Particle Imaging. Biomedizinische Technik Biomedical engineering; 2013