

**Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen

**Evaluation des Erwärmungsverhaltens von Stents
in Magnetic Particle Imaging**

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

vorgelegt von
Franz Wegner
aus Rostock

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Julian Hägele

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Kyoung-Ryul Julian Chun

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.01.2019

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Wegner F, Friedrich T, Panagiotopoulos N, Valmaa S, Goltz J P, Vogt F M, Koch M A, Buzug T M, Barkhausen J und Haegele J 2018 First heating measurements of endovascular stents in magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **63** 045005

Meiner Familie

Inhalt

1. Einleitung und Fragestellung.....	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Grundlagen	9
1.2.1 Grundprinzip des Magnetic Particle Imaging	9
1.2.2 Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel.....	10
1.2.3 Bildentstehung und -rekonstruktion	11
1.3 Fragestellung	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Gefäßprothesen und Stents	14
2.2 Messparameter des MPI-Scanners.....	16
2.3 Durchführung der Wärmemessungen	17
2.4 Auswertung der Temperaturdaten	20
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Referenztemperaturen	23
3.2 Stents ohne messbares Erwärmungsverhalten.....	24
3.3 Stents mit messbarem Erwärmungsverhalten.....	27
4. Diskussion.....	32
4.1 Limitationen	36
4.2 Ausblick	37
5. Zusammenfassung.....	40
6. Literaturverzeichnis.....	41
7. Danksagungen	46
8. Lebenslauf	47

Abkürzungsverzeichnis

ALN	Artificial Lumen Narrowing
BMS	Bare-Metal Stents
CT	Computertomografie
DES	Drug-Eluting Stents
FFL	Feldfreie Linie (Field Free Line)
FFP	Feldfreier Punkt (Field Free Point)
FOV	Field of View
GFK	Glasfaserverstärkter Kunststoff
IWMPI	International Workshop on Magnetic Particle Imaging
MPI	Magnetic Particle Imaging
MPS	Magnetic Particle Spectroscopy
MRT	Magnetresonanztomografie
PLA	Polylactid
RES	Retikuloendotheliales System
SPIOs	Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Bernhard Gleich und Jürgen Weizenecker haben 2005 in einem Artikel in der Zeitschrift „Nature“ eine neue Form der Bildgebung vorgestellt: Magnetic Particle Imaging (MPI) (Gleich und Weizenecker 2005). Im Gegensatz zur Magnetresonanztomografie (MRT), bei der der Magnetismus der Wasserstoff-Protonen des menschlichen Körpers zur Signalgewinnung und Bildgebung genutzt wird, werden beim MPI Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel (Superparamagnetic Ironoxide Nanoparticles - SPIOs) appliziert und deren örtliche Verteilung dreidimensional abgebildet. MPI verfügt über eine sehr hohe zeitliche und hohe örtliche Auflösung. Da ausschließlich die verabreichten Partikel zur Darstellung kommen, ist MPI als eine Tracer-basierte Bildgebungsmodalität zu verstehen. Das umgebende Gewebe wird wie bei nuklearmedizinischen Methoden also nicht abgebildet. Es wird im Gegensatz zur Nuklearmedizin jedoch keine ionisierende Strahlung benötigt und das Gewebe hat bei MPI keinen abschwächenden Effekt auf das Partikelsignal (Gleich und Weizenecker 2005). MPI kann durch die Kombination mit anderen Bildgebungsmodalitäten - zum Beispiel MRT - zu einer Hybridbildgebung erweitert werden (Franke *et al.* 2016). Bei diesem Ansatz kann das MPI-Bild der verabreichten Partikel mit dem MRT-Bild fusioniert werden.

Diese einzigartige Kombination von Eigenschaften macht MPI zu einem vielversprechenden Bildgebungsverfahren und das Forschungsgebiet unterliegt seit der Erstpublikation einem stetigen Wachstum. Erste präklinische Scannersysteme sind bereits kommerziell erhältlich (*Homepage* Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland, *Homepage* Magnetic-Insight, Alameda (CA), U.S.A.). Im Jahr 2010 wurde die jährliche Konferenz „International Workshop on Magnetic Particle Imaging“ (IWMPI) etabliert.

MPI hat das Potenzial für eine große medizinische Anwendungsbreite. Neben mikroskopischen Einsatzgebieten wie der molekularen Bildgebung, beispielsweise zur Darstellung der Zellmigration, gibt es eine Vielzahl makroskopischer Ansätze – zum Beispiel MPI zur Blutungsdetektion zu nutzen (Gleich und Weizenecker 2005, Antonelli *et al.* 2013, Bulte *et al.* 2015, Tomitaka *et al.* 2015, Zheng *et al.* 2015, 2016, Orendorff *et al.* 2017, Yu *et al.* 2017). Weiterhin konnte das Potenzial von MPI in der Leberbildgebung aufgezeigt werden (Dieckhoff *et al.* 2017). Auch zum Auffinden von Wächterlymphknoten bei Mamma-Karzinomen

scheint MPI geeignet zu sein (Finas *et al.* 2015). Sehr großes Potenzial von MPI liegt in der kardiovaskulären Bildgebung. Ein Verfahren, welches das Gefäßlumen in hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung in Echtzeit darstellen kann, ohne von Umgebungseinflüssen, wie zum Beispiel Kalk beeinflusst zu werden und keine für Patienten und Ärzte schädliche ionisierende Strahlung verwendet, stellt eine sehr interessante Alternative zu den derzeit etablierten Bildgebungsverfahren in der kardiovaskulären Diagnostik und interventionellen Therapie dar.

Erste Messungen haben gezeigt, dass eine Vielzahl von Kathetern und Führungsdrähten ein MPI-kompatibles Erwärmungsverhalten aufweisen (Duschka *et al.* 2014). Es gibt außerdem Ansätze, Katheter und Führungsdrähte mit SPIOs zu markieren und mittels MPI abzubilden (Haegele *et al.* 2016a). Weiterhin wurde das Prinzip der Farbkodierung von verschiedenen signalgebenden Strukturen als Multicolor-MPI beschrieben (Rahmer *et al.* 2015, Haegele *et al.* 2016b). Es konnte in vivo gezeigt werden, dass Blutflussgeschwindigkeiten mit MPI gemessen werden können (Kaul *et al.* 2018). Die Möglichkeit Gefäßstenosen mit MPI in vitro zu visualisieren und zu quantifizieren wurde ebenso bereits demonstriert (Herz *et al.* 2017, Vaalma *et al.* 2017). Es war außerdem möglich, ein schlagendes Mäuseherz in vivo und vaskuläre Interventionen in vitro in Echtzeit mittels MPI darzustellen (Weizenecker *et al.* 2009, Salamon *et al.* 2016). Weiterhin wurden bereits SPIOs für ihre MPI-Verwendung in vivo modifiziert und optimiert (Khandhar *et al.* 2013).

In diesen Machbarkeitsstudien konnte das Potenzial von MPI für die kardiovaskuläre Bildgebung dargelegt werden. Keine der bisher durchgeführten Studien adressiert jedoch die MPI-Visualisierung von Stents bzw. dem Stentlumen. Dies ist jedoch als Applikation sehr interessant, da etablierte Bildgebungsmethoden wie die Computertomografie (CT) und MRT durch vielgestaltige Artefakte in ihrer Aussagekraft zur Stent- bzw. Stentlumendarstellung limitiert sind (Klemm *et al.* 2000, Maintz *et al.* 2001, 2003, 2005, Burg *et al.* 2011). Insbesondere das „Artificial Lumen Narrowing“ (ALN), also die künstliche Verschmälerung des Stentlumens durch Artefakte, erschwert die Evaluation des Stentlumens. Aufgrund einer Rate 50 %-iger In-Stent-Restenosen von 35,4 % in implantierten Bare-Metal Stents (BMS) und bis zu 3,2 % auch nach der Implantation von Drug-Eluting Stents (DES) ist die postinterventionelle Beurteilung des Stentlumens von großer klinischer Bedeutung (Moses *et al.* 2003). Da beim MPI ausschließlich die verabreichten SPIOs zur Darstellung kommen, scheint dieses Verfahren zur artefaktfreien Beurteilung des Stentlumens prinzipiell geeignet.

Ferner besteht das Potenzial zur genauen Quantifizierung eventueller Restenosen. Eine Evaluation dieser Applikation inklusive der sicheren Verwendbarkeit von Stents beim MPI in Bezug auf Erwärmung durch die Wechsellagnetfelder steht jedoch noch aus.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Experimente sollen eine Fortsetzung der Vorarbeiten zum kardiovaskulären MPI sein und das Erwärmungsverhalten von Stents in einem präklinischen MPI-Scanner evaluieren.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Grundprinzip des Magnetic Particle Imaging

Die Grundlage der Bildentstehung in MPI ist das Verhalten von SPIOs im magnetischen Feld. SPIOs sind superparamagnetisch und besitzen keine Remanenz. Sie ändern ihre Magnetisierung also in Abhängigkeit eines externen Magnetfeldes, weisen außerhalb des Feldes jedoch keinen Magnetismus auf. Werden SPIOs in ein oszillierendes Wechsellagnetfeld gebracht (Exzitationsfeld), erzeugt die Ummagnetisierung der SPIOs durch das externe Feld ein elektromagnetisches Signal. Da die Magnetisierungskurve der Partikel nicht linear verläuft, enthält dieses Signal neben der Anregungsfrequenz des externen Magnetfeldes auch ganzzahlige Vielfache dieser. Diese sogenannten höheren Harmonischen können mit Hilfe der Fourier-Transformation in Form eines Spektrums dargestellt werden. Dadurch wird die Unterscheidung des Signals der SPIOs vom externen Anregungsmagnetfeld und somit der Nachweis der SPIOs im untersuchten Volumen möglich. Die dritte wichtige Eigenschaft der SPIOs wird zur Ortskodierung verwendet: SPIOs sind magnetisch sättigbar. Zur räumlichen Zuordnung der SPIOs werden nun verschiedene externe Gradientenmagnetfelder (Selektionsfelder) so angelegt, dass nur ein kleiner Punkt oder eine dünne Linie verbleibt, in dem die SPIOs nicht magnetisch gesättigt sind und somit angeregt werden und eine Magnetisierungsantwort aussenden können. Dieses Areal wird als feldfreier Punkt oder feldfreie Linie (FFP oder FFL) bezeichnet (Abb.1). Durch die Verschiebung des feldfreien Areals in Form einer Trajektorie wird das gesamte Field of View (FOV) abgetastet. Da der Ort des FFP oder der FFL bekannt ist, ist automatisch auch das Partikelsignal zuzuordnen.

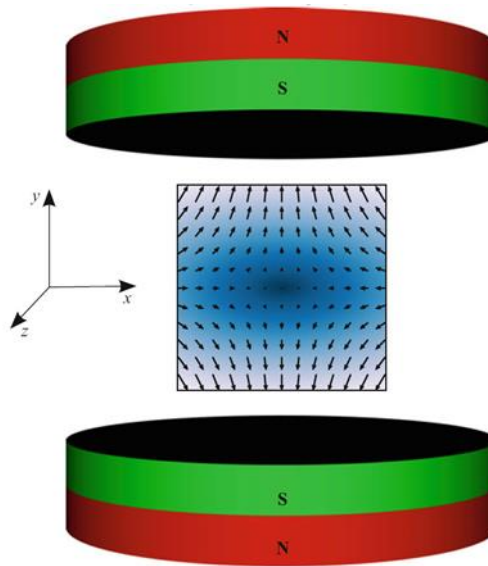


Abb. 1: Anordnung von zwei Permanentmagneten die ein Selektionsfeld mit FFP erzeugen. (Abbildung aus: Tobias Knopp und Thorsten M. Buzug, *Magnetic Particle Imaging*, Springer 2012, S. 80, Abb. 3.9)

1.2.2 Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel

Das Verhalten der SPIOs im magnetischen Feld des MPI-Scanners wird maßgeblich durch ihren Aufbau und die daraus resultierenden magnetischen Eigenschaften beeinflusst. Diese lassen sich mit Hilfe von einem Magnetic Particle Spectrometer (MPS) bestimmen und erlauben so eine Charakterisierung der Partikel hinsichtlich ihrer Tauglichkeit für die Bildgebung mittels MPI (Biederer *et al.* 2009, Graeser *et al.* 2017).

Die SPIOs für die Bildgebung im MPI-Scanner bestehen aus einem Eisenoxid-Kern, der idealerweise eine Größe von ca. 30 nm aufweist (Gleich und Weizenecker 2005). Dieser Kern bedingt die superparamagnetischen Eigenschaften der Partikel. Das von dem Durchmesser des Kerns abhängige magnetische Moment hat neben dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis maßgeblichen Einfluss auf die Sensitivität von MPI (Gleich und Weizenecker 2005, Ferguson *et al.* 2012). Mit steigendem Kerndurchmesser nimmt das magnetische Moment und somit die Sensitivität zu. Jedoch verlieren die Partikel ab einem bestimmten Durchmesser ihre superparamagnetischen Eigenschaften. Die örtliche Auflösung des Verfahrens wird insbesondere durch die Steilheit des Anstiegs der Magnetisierungskurve der Partikel definiert. Um die superparamagnetischen Eigenschaften des Partikelkerns zu gewährleisten, muss eine Agglomeration der Eisenoxid-Kerne verhindert werden. Diese

Aufgabe kommt der Hülle der Partikel zu. Am häufigsten besteht diese aus Polymeren (zum Beispiel Dextran) (Buzug *et al.* 2012). Aus der Dicke der Hülle und dem Kerndurchmesser resultiert der Gesamtdurchmesser der Partikel. Dieser hydrodynamische Durchmesser hat großen Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften der Partikel, die Zirkulationszeit und der Ort des Abbaus werden maßgeblich beeinflusst. Hinsichtlich spezifischer Zielstrukturen der Partikel sind verschiedene Hüllmaterialien und Modifikationen dieser von Bedeutung (Sun *et al.* 2008).

Die bisher am häufigsten verwendeten Partikel bestehen aus Ferucarbotran und wurden bis 2009 von der Firma Bayer Schering (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) unter dem Handelsnamen Resovist vertrieben. Diese Partikel besitzen eine durchschnittliche Größe von 60 nm und wurden 2002 ursprünglich für die Darstellung des Leberparenchyms mittels MRT zugelassen (Wang *et al.* 2001). Der hydrodynamische und Kerndurchmesser der Resovist-Partikel unterliegt jedoch einer großen Variabilität, nur ca. 3 % weisen den idealen Kerndurchmesser von 30 nm auf (Gleich und Weizenecker 2005). Für die Bildgebung mittels MPI konnte gezeigt werden, dass die Partikel jedoch in wässriger Lösung Konglomerate ausbilden, welche den Durchmesser einzelner Partikel relativieren und die MPI-Qualität von Resovist deutlich steigern (Eberbeck *et al.* 2011). Die Partikel werden nach der Injektion in den menschlichen Blutkreislauf in die Kupffer'schen Sternzellen aufgenommen und über das retikuloendotheliale System (RES) abgebaut (Fachinformation Resovist 2007). Da sie aufgrund ihrer Eigenschaften gut für MPI geeignet sind und eine klinische Zulassung besitzen, galten sie bisher als Goldstandard in der MPI-Forschung (Ferguson *et al.* 2012).

1.2.3 Bildentstehung und -rekonstruktion

Die Partikelsignale in Form von Frequenzspektren gilt es zu einem Bild zu rekonstruieren. Während bei klinisch bereits etablierten Modalitäten wie der CT oder MRT mathematische Funktionen (Radon Transformation/Fourier Transformation) als Rekonstruktionsalgorithmus dienen, ist diese eine Funktion für MPI noch nicht gefunden (Rahmer *et al.* 2009). Aus diesem Grund bedient man sich alternativer Methoden. Dabei sind modellbasierte von messbasierten Ansätzen zu unterscheiden. Ein messbasiertes Prinzip stellt die Systemfunktion dar. Diese basiert auf der Messung des Signals einer definierten Menge an Partikeln in einem Phantom, welches zum Beispiel mit Hilfe eines Roboters

durch alle Punkte des FOV bewegt wird. Damit kann eine Systemmatrix erzeugt werden, die zur Lösung des Gleichungssystems für die Rekonstruktion dient (Gleich und Weizencker 2005). Diese Methode erfasst den jeweils aktuellen Zustand des Systems und ist somit flexibel in der Berücksichtigung möglicher Systemabweichungen in der Rekonstruktion (Rahmer *et al.* 2009). Allerdings ist dieser Vorteil mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden, da die Erstellung der Systemmatrix bis zu mehrere Tage beansprucht (Grüttner *et al.* 2013). Diesen Nachteil versucht die modellbasierte X-space-Methode zu überwinden. Hierbei werden Hypothesen über das Verhalten der Partikel im Magnetfeld aufgestellt und dienen als Grundlage der Rekonstruktion. Auf Basis dieser Annahmen kann die Bildrekonstruktion wesentlich schneller erfolgen (Goodwill und Connolly 2011). Eine Weiterentwicklung der Systemmatrix stellt die hybride Systemmatrix dar. Bei diesem Ansatz erfolgt die Messung der Partikel in einem idealen Scanner, dessen Transfermatrix zur Berechnung der Systemmatrix des realen Scanners herangezogen wird (von Gladiss *et al.* 2017). Dieser ideale Scanner kann durch ein MPS realisiert werden. Das Spektrometer verfügt über drei orthogonale Anregungsfelder, deren Frequenzen mit denen des MPI-Scanners identisch sind. Diese Anregungsfelder werden im Spektrometer mit statischen Feldern überlagert, welche den ortsspezifischen Feldstärken im Selektionsfeld des MPI-Scanners entsprechen (Graeser *et al.* 2016).

1.3 Fragestellung

Das Potenzial von MPI, kardiovaskuläre Bildgebung und Interventionen durchzuführen, konnte in den vergangenen Jahren belegt werden (Weizenecker *et al.* 2009, Haegele *et al.* 2012, 2013, 2016a, 2016b, Duschka *et al.* 2014, Salamon *et al.* 2016, Herz *et al.* 2017, Vaalma *et al.* 2017). Wie oben beschrieben ist ein Aspekt, der in bisherigen Studien keine Beachtung erfuhr, die Sicherheit, Visualisierung und Implantation von Stents. Aufgrund der ausschließlichen Darstellung der SPIOs scheint MPI insbesondere zur artefaktfreien Abbildung des Stentlumens geeignet. Dies wäre ein enormer Vorteil gegenüber den etablierten Verfahren MRT und CT (Klemm *et al.* 2000, Maintz *et al.* 2001, 2003, 2005, Burg *et al.* 2011). Der erste Schritt zur Ergründung dieses Potenzials ist die Sicherheitsevaluation von Stents, da sich metallische Gegenstände im Wechselfeld des MPI-Scanners erwärmen können.

In der vorliegenden Arbeit soll das Erwärmungsverhalten von Stents in einem präklinischen MPI-Scanner systematisch analysiert werden. Dafür wurden eine Vielzahl von Stents, die in der klinischen Routine Verwendung finden, in verschiedenen Durchmessern, Längen und Materialien in einem in vitro Versuchsaufbau untersucht.

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

Kommt es im magnetischen Wechselfeld des MPI-Scanners zu einer Erwärmung von Stents?

Gibt es prädiktive Faktoren wie Material, Länge oder Durchmesser, die das Erwärmungsverhalten von Stents vorhersagbar machen?

Lässt sich eine Einordnung der biologischen Relevanz der gemessenen Erwärmung vornehmen, bis zu welcher Temperatur also eine Erwärmung noch tolerierbar ist?

2. Material und Methoden

2.1 Gefäßprothesen und Stents

Für die Studie wurden 21 kommerziell erhältliche Stents verwendet, die in der klinischen Routine alltäglich eingesetzt werden. Um ein repräsentatives Abbild verschiedener Materialien zu erhalten, wurden die in der Stentherstellung am häufigsten verarbeiteten Metalle bzw. Metalllegierungen (Edelstahl, Nitinol, Platin-Chrom, Cobalt-Chrom) untersucht. Die Durchmesser der Stents betrugen 3 mm, 3,5 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm und 10 mm. Die Stents mit Längen zwischen 11 mm und 99 mm wurden in vier Versuchsgruppen entsprechend des verwendeten Stentmaterials eingeteilt (siehe Tabelle 1). Es wurde keine Unterscheidung hinsichtlich des potentiellen Implantationsortes im menschlichen Körper vorgenommen. Zur Durchführung der Messungen wurden die Stents in 14 cm lange, hitzebeständige (bis 200 °C) Gefäßprothesen aus Silikon (Deutsch & Neumann, Berlin, Deutschland) implantiert (Abb. 2). Der Innendurchmesser dieser Schläuche entsprach mit einer Ausnahme dem jeweiligen Stentdurchmesser: der Biosensors, Bio Freedom Stent (3,5 mm / 11 mm) wurde mit einem Stentdurchmesser von 3,5 mm in einen 3 mm Silikonschlauch implantiert. Die Wandstärke der Schläuche betrug 1,5 mm. Um zu garantieren, dass die Stents sicher platziert und so möglichen mechanischen Belastungen standhalten würden, wurden die Stents ca. 3 % „oversized“ implantiert. Die Implantation erfolgte den Herstellerangaben entsprechend mit dem jeweiligen Ballonkatheter bzw. der im Lieferumfang enthaltenen Implantationsvorrichtung. Die Ballonkatheter wurden mit Wasser expandiert. Zur exakten Platzierung des Stents im MPI-Scanner (Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland) wurde mit dem Programm Solid Works 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corp., Waltham (MA), U.S.A.) eine spezielle Halterung entworfen (Abb. 7). Diese wurde mit einem 3D-Drucker (Ultimaker 2, Ultimaker, Geldermalsen, Niederlande) aus dem nicht magnetischen Material Polylactid (PLA) gedruckt, um mögliche Erwärmungseinflüsse auf den Versuchsaufbau auszuschließen. Die Haltevorrichtung wurde über einen Stab aus glasfaserverstärktem Kunststoff (GFK) mit dem Roboter des MPI-Scanners verbunden und im Zentrum der Bohrung in der Mitte des MPI-Scanners entlang der x-Achse platziert.

Tab. 1: Übersicht mit detaillierten Informationen (Hersteller und Modellbezeichnung, Material (316 L=Edelstahl, Nitinol, PtCr=Platin-Chrom, CoCr=Cobalt-Chrom), Ø=Durchmesser in mm und Länge in mm) der untersuchten Stents.

Hersteller und Modellbezeichnung	Material	Ø (mm)	Länge (mm)
Biosensors, Biomatrix Neoflex	316 L	3	28
Biosensors, Bio Freedom	316 L	3,5	11
Boston Scientific, Taxus Liberté	316 L	4	38
Boston Scientific, Taxus Liberté	316 L	5	32
Boston Scientific, Express LD Vascular	316 L	7	57
Boston Scientific, Express LD Vascular	316 L	10	37
IDEV, Supera	Nitinol	4	40
IDEV, Supera	Nitinol	5	60
Gore, Tigris	Nitinol	5	40
IDEV, Supera	Nitinol	6	40
Gore, Tigris	Nitinol	6	40
Gore, Tigris	Nitinol	7	40
Boston Scientific, Epic	Nitinol	7	99
Gore, Tigris	Nitinol	8	40
Boston Scientific, Promus Element Plus	PtCr	3	32
Boston Scientific, Promus Premier	PtCr	3	28
Boston Scientific, Synergy	PtCr	3	38
Boston Scientific, Promus Element Plus	PtCr	4	28
Boston Scientific, Promus Premier	PtCr	4	28
Boston Scientific, Rebel	PtCr	4	28
Boston Scientific, Carotid Wallstent	CoCr	7	30



Abb. 2: Fotografie der Gefäßprothesen mit eingebrachten Stents. (Reihenfolge identisch mit Tab. 1)

2.2 Messparameter des MPI-Scanners

Die Messungen der vorliegenden Arbeit wurden im präklinischen MPI-Scanner (Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland) des Instituts für Medizintechnik der Universität zu Lübeck durchgeführt (Abb. 3). Es ist wichtig zu bemerken, dass die Achsenbezeichnung in diesem MPI-Scanner von der Bezeichnung in klinischen CT- und MRT-Geräten abweicht. Die Longitudinalachse im MPI-Scanner entlang der Bohrung ist die x-Achse (bei klinischen Geräten in aller Regel als z-Achse bezeichnet). Die Transversalachse ist die y-Achse und die Vertikalachse ist die z-Achse (bei klinischen Geräten meist x-Achse). Die Bohrung des Scanners weist einen Durchmesser von 120 mm auf. Die angelegten Selektionsfeldgradienten betrugen 1,25 T/m in x-, und y-Richtung und 2,5 T/m in z-Richtung. Die magnetische Feldstärke des Exzitationsfeldes betrug 12 mT in allen Richtungen. Die Exzitationsfeldfrequenzen waren 24,5 kHz, 26,0 kHz und 25,3 kHz in x-, y- und z-Richtung. Das daraus resultierende FOV wies eine Größe von 19,2 mm x 19,2 mm x 9,6 mm auf. Ein Exzitationsfeldzyklus, also das einmalige Abtasten des gesamten FOV, dauerte 21,54 ms, es ergab sich so eine Bildfrequenz von 46 Wiederholungen (frames) pro Sekunde. Die durchgeführten Scans zur Evaluation des Erwärmungsverhaltens wurden über 20 000 Wiederholungen (frames) durch-

geführt. Dies ergab eine relative Scandauer von $430,85 \text{ s} \approx 431 \text{ s}$ für die Temperaturmessungen. Zur Gesamtdauer des MPI-Scans muss die Phase des Herauf- und Herunterregels des Exzitationsfeldes (20 s) addiert werden.



Abb. 3: Frontansicht des präklinischen MPI-Scanners (Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland) des Instituts für Medizintechnik der Universität zu Lübeck in der Schirmkabine. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Thomas Friedrich)

2.3 Durchführung der Wärmemessungen

Vor Beginn der Wärmemessungen erfolgte eine Thermografie des Stents mit dem größten Durchmesser (Express LD Vascular 10 mm / 37 mm) nach einem exemplarischen MPI-Scan (431 s) mit Hilfe einer Wärmebildkamera (Testo 890-2, Testo, Lenzkirch, Deutschland). Anhand des Erwärmungsmusters wurde der „hotspot“ des Stents detektiert. Dieser lag in der Stentmitte und wurde folglich als Ort der Wärmemessungen dieser Studie festgelegt (Abb.

4). Zur kontinuierlichen Erfassung der Temperaturänderung kam ein fiberoptisches Thermometer (FTX-300_Lux+, Osensa, Coquitlam, Kanada) zum Einsatz. Mit Hilfe eines Ballonkatheters (Armada 35, Abbott (5 mm / 200 mm, 6 mm / 100 mm, 8 mm / 40 mm) / Sterling, Boston Scientific (10 mm / 60 mm)) aus Kunststoff konnte eine Temperaturmesssonde (PRB-G40_2.OM_STM-MRS, Osensa, Coquitlam, Kanada) an der Innenseite der Stentmitte direkt an einer Stentstrebe fixiert werden (Abb. 5 und 7).

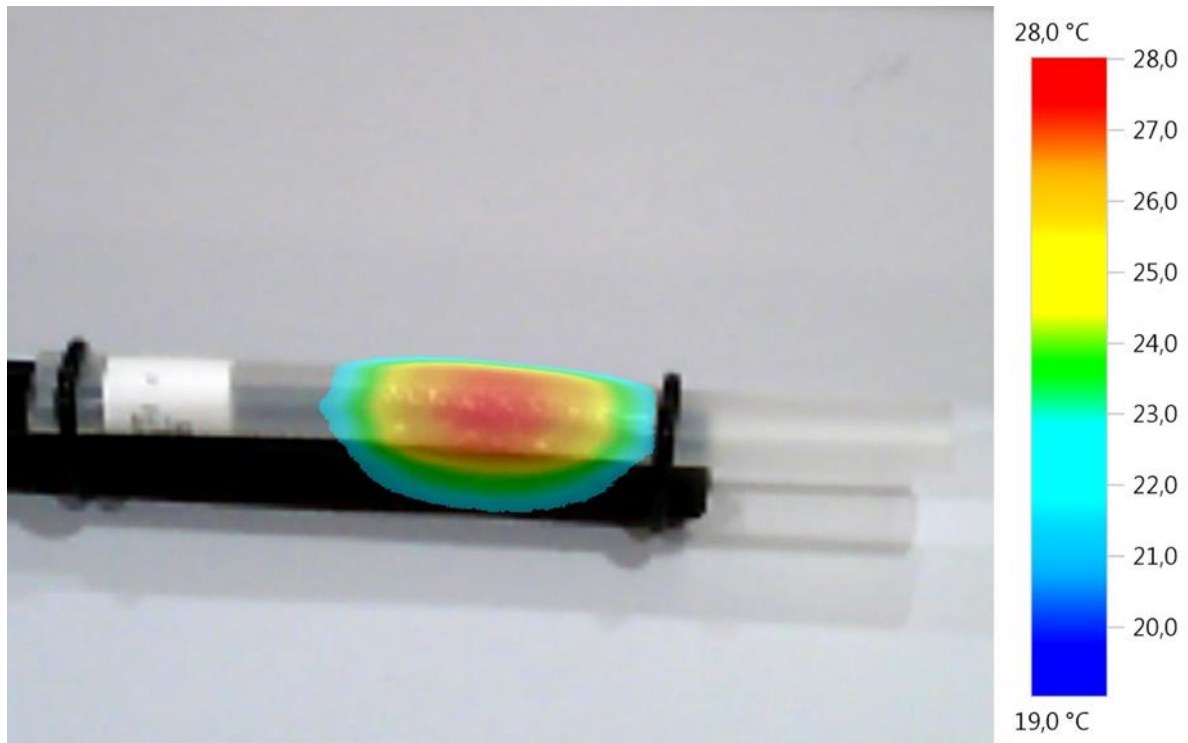


Abb. 4: Thermografie des Express LD Vascular Stents (10 mm / 37 mm) zur Detektion des „hotspots“.



Abb. 5: Fixierung der Temperatursonde am „hotspot“ des Stents (Express Vascular LD 10 mm / 37 mm) mittels eines mit Luft expandierten Ballonkatheters.

Auf diesem Weg wurde ein direkter Kontakt des Messbereichs der Sonde mit dem Stentmaterial sichergestellt. Die verwendeten Ballonkatheter wurden aufgrund der höheren Wärmekapazität von Wasser und damit möglicherweise verbundenen Messungenauigkeiten entgegen der klinischen Routine mit Luft zur Entfaltung gebracht. Der Durchmesser des Ballons wurde in Anpassung an den jeweils verwendeten Schlauchdurchmesser gewählt. Ein mögliches Erwärmungsverhalten der Ballonkatheter wurde vor Durchführung der Studie in einer exemplarischen Messung ausgeschlossen.

Als Referenzsonde zur Erfassung der Umgebungstemperaturänderung wurde eine zweite baugleiche Messsonde an der Unterseite der Halterung mit Gewebeklebeband fixiert (Abb. 6). Diese Messsonde wies keinen Kontakt zur Gefäßprothese und dem Stent auf.



Abb. 6: Befestigung der Referenzsonde mittels Gewebeklebeband an der Unterseite der Halterung ohne Kontakt zur Gefäßprothese.

Die Stents wurden mit Hilfe des Roboters auf der Halterung liegend entlang der x-Achse des MPI-Scanners im FOV platziert. Dieses befindet sich in der Mitte des Scanners im Zentrum der Bohrung. Da einige Stents länger als das FOV sind, wurden die Enden dieser Stents nicht vollständig vom FOV erfasst.

Die Temperaturmessungen erfolgten mit einer absoluten Genauigkeit von 0,1 K und einer relativen Genauigkeit von 0,02 K. Mit Hilfe der FTX Professional Software (Osensa, Coquitlam, Kanada) wurden die Temperaturmessdaten kontinuierlich alle 0,2 s aufgezeichnet. Um zu ermitteln ob sich der Stent innerhalb kurzer Zeit sehr stark erwärmt, wurden alle Stents initial einem MPI-Scan mit einer Dauer von 1000 frames bzw. 21,54 s unterzogen. Anschließend erfolgte ein 431 s (20 000 frames) dauernder MPI-Scan zur Simulation einer möglichen, sehr langen MPI-Intervention. Zur exemplarischen Darstellung wurde der Stent

mit dem größten untersuchten Durchmesser (Express LD Vascular, Boston Scientific, 10 mm / 37 mm) für 1677 s im Magnetfeld des Scanners gemessen.

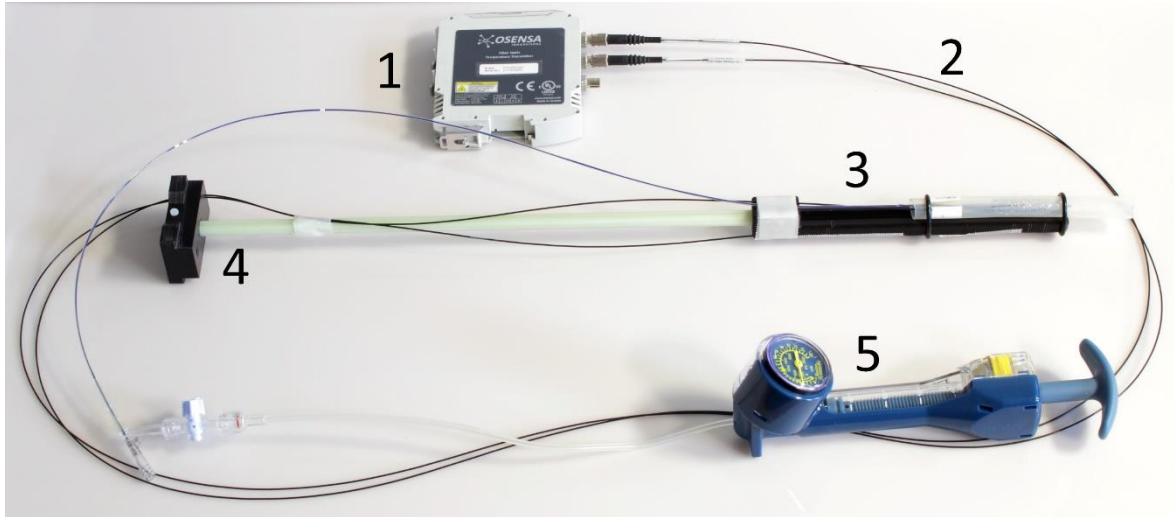


Abb. 7: Versuchsaufbau mit fiberoptischem Thermometer (1) mit Temperatursonden (2), Gefäßprothese und Stent auf Halterung (3), Verbindungsstück zum Roboter (4) und Ballon-Pumpe (5).

2.4 Auswertung der Temperaturdaten

Das Unterscheidungskriterium zwischen einer vorliegenden Erwärmung und einer fehlenden Erwärmung der Stents ist eine Temperaturdifferenz größer oder gleich der absoluten Genauigkeit der Temperaturmessung ($\geq 0,1$ K). Die Temperaturänderung (ΔT)

$$\Delta T = (T_{1,Stent} - T_{0,Stent}) - (T_{1,Referenz} - T_{0,Referenz}) \geq 0,1 \text{ K}$$

wurde durch die Subtraktion der Referenztemperatur von den direkt am Stentgeflecht erhobenen Messdaten berechnet. Die Indices 0 zeigen den Beginn der Messung an und die Indices 1 repräsentieren den Zeitpunkt des Endes der Messung. Die Werte der durchgeführten Temperaturmessungen wurden in Matlab (Mathworks, Natick (MA), U.S.A.) importiert und grafisch aufbereitet. Um einen „endlosen“ MPI-Scan simulieren zu können, wurde mittels der erhobenen Messdaten eine Funktion angepasst, die die Erwärmungscharakteristik der

getesteten Stents in Form eines einfachen Erwärmungsmodells beschreibt. Um diese Funktion zu erhalten wurde angenommen, dass das Erwärmungsverhalten der Stents durch eine Netto-Heizleistung p_{st} bedingt wird. Der Stent gibt konduktiv Wärme an seine Umgebung ab, während die Wechsellmagnetfelder des MPI-Scanners eine konstante elektromagnetische Leistung in den Stent einspeisen. Der Temperaturanstieg des Stents setzt sich folglich aus der Differenz der elektromagnetischen Leistung des MPI-Scanners p_{MPI} und der an die Umwelt abgegebenen Leistung p_L zusammen.

$$p_{St}(t) = p_{MPI} - p_L(t)$$

Der durch die thermische Energie bedingte Temperaturanstieg des Stents ist proportional zur zeitlichen Ableitung der Temperaturdifferenz zur Umgebung. Dieser Temperaturanstieg kann als $c \cdot \dot{\Delta T}(t)$ ausgedrückt werden. Dabei ist c die Wärmekapazität des Stents und $\dot{\Delta T}(t)$ die zeitliche Ableitung der Temperaturdifferenz zur Umgebung. Es sei angenommen, dass der Wärmeverlust mit $\Delta T(t)/R_{Th}$ beschrieben werden kann. R_{Th} sei dabei der Wärmewiderstand. Diese Annahme mündet in einer Differentialgleichung

$$R_{Th} \cdot c \cdot \dot{\Delta T}(t) + \Delta T(t) = R_{Th} \cdot p_{MPI}$$

die durch eine Exponentialfunktion gelöst werden kann

$$\Delta T(t) = R_{Th} \cdot p_{MPI} \cdot (1 - e^{-R_{Th} \cdot t}).$$

In Anpassung an die erhobenen experimentellen Daten ergibt dieses Modell einen Wert $R_{Th} \cdot p_{MPI} = T_{fin} - T_0$ für den totalen Temperaturanstieg des Stents nach einem endlosen Scan. Außerdem resultiert eine charakteristische Zeitkonstante ($\tau = 1/R_{Th}$) für den Temperaturanstieg. Da die elektromagnetische Leistung p_{MPI} , die Wärmekapazitäten der Stents und die Wärmewiderstände der Umgebung nicht bekannt sind, werden die Parameter T_{fin} und τ in die Ergebnisinterpretation einbezogen. Dabei beschreibt T_{fin} die Equilibriumtemperatur eines „endlosen“ MPI-Scans und τ die charakteristische Dauer des Temperaturanstiegs.

Die Anpassung der mathematischen Funktion an die erhobenen Temperaturkurven war jedoch nicht in allen Fällen einer gemessenen Erwärmung von mindestens 0,1 K möglich. Da die Steigungen der Temperaturkurven von vier Stents (Taxus Liberté 4 mm / 38 mm, Tigris 7 mm / 40 mm, Promus Premier 4 mm / 28 mm, Rebel 4 mm / 28 mm) zu flach waren, konnte für diese Stentmodelle keine Funktion angepasst und die entsprechenden Parameter nicht berechnet werden.

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem Temperaturanstieg und dem Durchmesser bzw. der Länge der sich erwärmenden Stents wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet (Kirch 2008).

3. Ergebnisse

3.1 Referenztemperaturen

Die Temperatur im Inneren des Scanners lag anfangs bei 16 °C. Im Verlauf der Messungen stieg die Temperatur kontinuierlich an. Zu Beginn der Messungen betrug die Umgebungstemperatur nie mehr als 21 °C. Das Erwärmungsmuster der Scannertemperatur ergibt sich aus dem Effekt des kontinuierlich arbeitenden Kühlsystems und der periodischen Erwärmung der Spulen während des gesamten Messvorgangs. Je geringer die Ausgangstemperatur im Scanner war, desto größer war in den meisten Fällen der Anstieg der Referenztemperatur während des Scanvorgangs (Abb. 8).

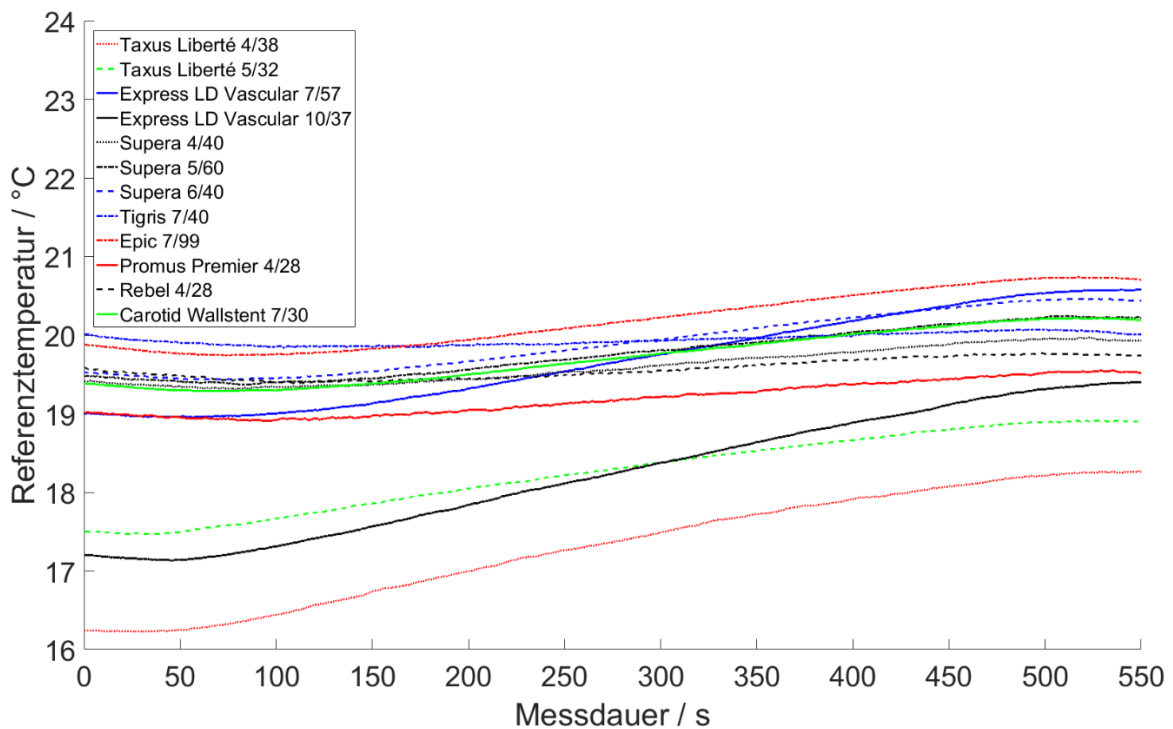


Abb. 8: Übersicht über die Referenztemperaturen der Stents, die sich während des 431 s MPI-Scans erwärmt haben.

Die Kühlflüssigkeit des Kühlsystems besitzt eine Temperatur von 14 °C. Bei großen Differenzen zwischen der Spulentemperatur und der Umgebungstemperatur ist die Effektivität des Kühlsystems am größten. Daraus resultiert eine größere Stabilität der Scannertemperatur

bei höheren Spulentemperaturen. Zu Beginn einer jeden Messung wurde gewartet, bis die Temperatur des Messsystems einen stabilen Wert angenommen hat. Diese kennzeichnete sich durch eine Differenz von weniger als 1 K der beiden Temperatursonden und einen annähernd parallelen Verlauf der Temperaturkurven beider Messsonden.

3.2 Stents ohne messbares Erwärmungsverhalten

Die Temperaturmessungen ergaben ein heterogenes Erwärmungsmuster der untersuchten Stents (Abb. 9, Tab. 2).

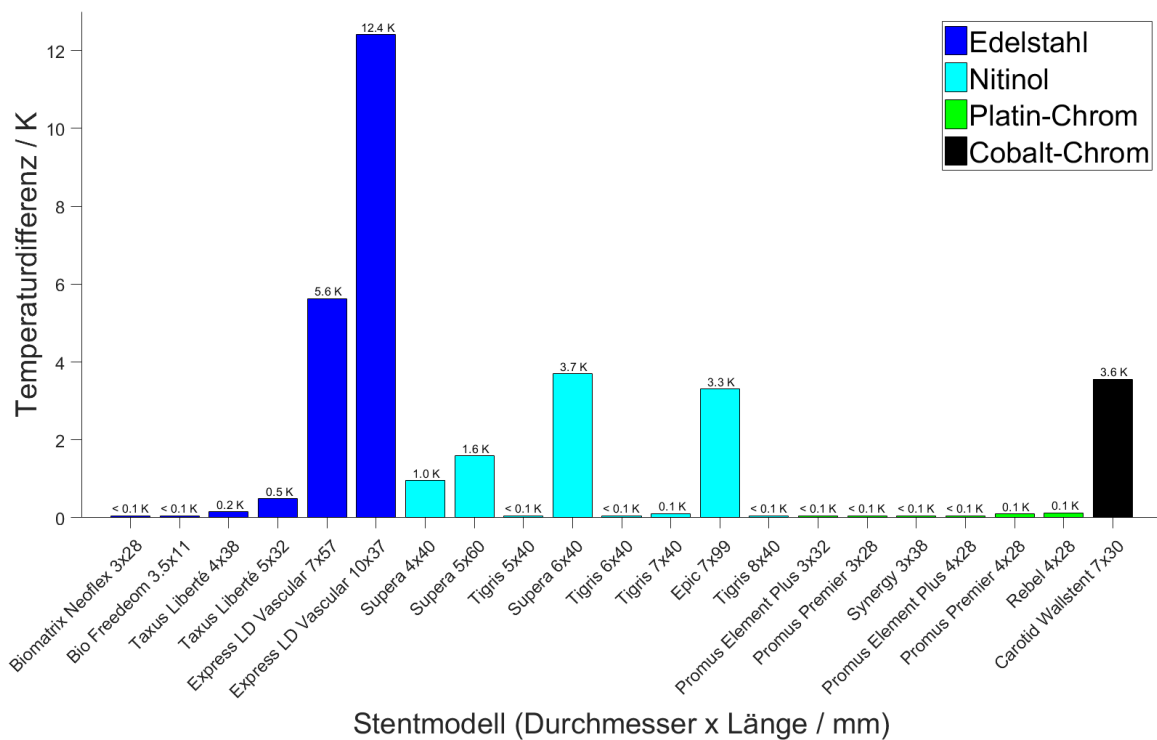


Abb. 9: Übersichtsdiagramm der Temperaturänderungen der Stents nach einem 431 s MPI-Scan. Den größten Einfluss auf das Erwärmungsverhalten hatte der Durchmesser. Eine Ausnahme stellten jedoch die Tigris Stents von Gore mit ihrem nicht leitenden Stentdesign dar. Alle anderen Stents mit einem Durchmesser von 5 mm oder mehr zeigten eine Erwärmung von mindestens 0,1 K.

Tab. 2 : Detaillierte Informationen zu den 21 getesteten Stents (Hersteller und Modellbezeichnung, Material, Ø= Durchmesser in mm und Länge in mm) mit der gemessenen Temperaturdifferenz nach 431 s MPI-Scan (ΔT in K), der errechneten totalen Temperaturdifferenz nach einem endlosen MPI-Scan (ΔT_{fin} in K) und der Zeitkonstante Tau (τ in s).

Hersteller und Modell- bezeichnung	Material	Ø (mm)	Länge (mm)	<i>gemessen</i>	<i>berechnet</i>	
				ΔT (K)	ΔT_{fin} (K)	τ (s)
Biosensors, Biomatrix Neoflex	316 L	3	28	<0,1	n/a	n/a
Biosensors, Bio Freedom	316 L	3,5	11	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Taxus Liberté	316 L	4	38	0,2	n/a	n/a
Boston Scientific, Taxus Liberté	316 L	5	32	0,5	1,15	28,06
Boston Scientific, Express LD Vascular	316 L	7	57	5,6	6,07	104,83
Boston Scientific, Express LD Vascular	316 L	10	37	12,4	13,42	115,09
IDEV, Supera	Nitinol	4	40	1,0	1,26	79,62
IDEV, Supera	Nitinol	5	60	1,6	1,92	88,03
Gore, Tigris	Nitinol	5	40	<0,1	n/a	n/a
IDEV, Supera	Nitinol	6	40	3,7	4,02	108,76
Gore, Tigris	Nitinol	6	40	<0,1	n/a	n/a
Gore, Tigris	Nitinol	7	40	0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Epic	Nitinol	7	99	3,3	3,76	105,86
Gore, Tigris	Nitinol	8	40	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Promus Element Plus	PtCr	3	32	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Promus Premier	PtCr	3	28	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Synergy	PtCr	3	38	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Promus Element Plus	PtCr	4	28	<0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Promus Premier	PtCr	4	28	0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Rebel	PtCr	4	28	0,1	n/a	n/a
Boston Scientific, Carotid Wallstent	CoCr	7	30	3,6	3,91	100,72

Von den insgesamt 21 untersuchten Stents zeigten neun Stents keine messbare Erwärmung während des 431 s dauernden MPI-Scans (Abb. 10, Tab. 2). Diese Stents (Biomatrix Neoflex 3 mm / 28 mm, Bio Freedom 3,5 mm / 11 mm, Tigris 5 mm / 40 mm, Tigris 6 mm / 40 mm, Tigris 8 mm / 40 mm, Promus Element Plus 3 mm / 32 mm, Promus Premier 3 mm / 28 mm, Synergy 3 mm / 38 mm, Promus Element Plus 4 mm / 28 mm) waren aus Edelstahl, Nitinol oder Platin-Chrom gefertigt. Die Durchmesser der Stents ohne Erwärmung lagen zwischen 3 mm und 8 mm. Edelstahl- und Platin-Chrom-Stents wiesen Durchmesser von 3 mm bis 4 mm auf. Der Durchmesser der Nitinol-Stents ohne messbare Erwärmung betrug 5 mm bis 8 mm. Einige Temperaturkurven der Stents zeigten im Messverlauf einen negativen Anstieg. Dies liegt darin begründet, dass sich der Referenzsensor näher an dem Feldgenerator des MPI-Scanners befand. Da der Strom in den Spulen des Feldgenerators den Temperaturanstieg innerhalb der Scannerbohrung bedingt, steigt die gemessene Referenztemperatur etwas früher als die direkt am Stent gemessene Temperatur. Diese geringe Latenz führt zu einem initialen, relativen Temperaturabfall, der die thermale Instabilität des MPI-Scanners und des Kühlsystems abbildet.

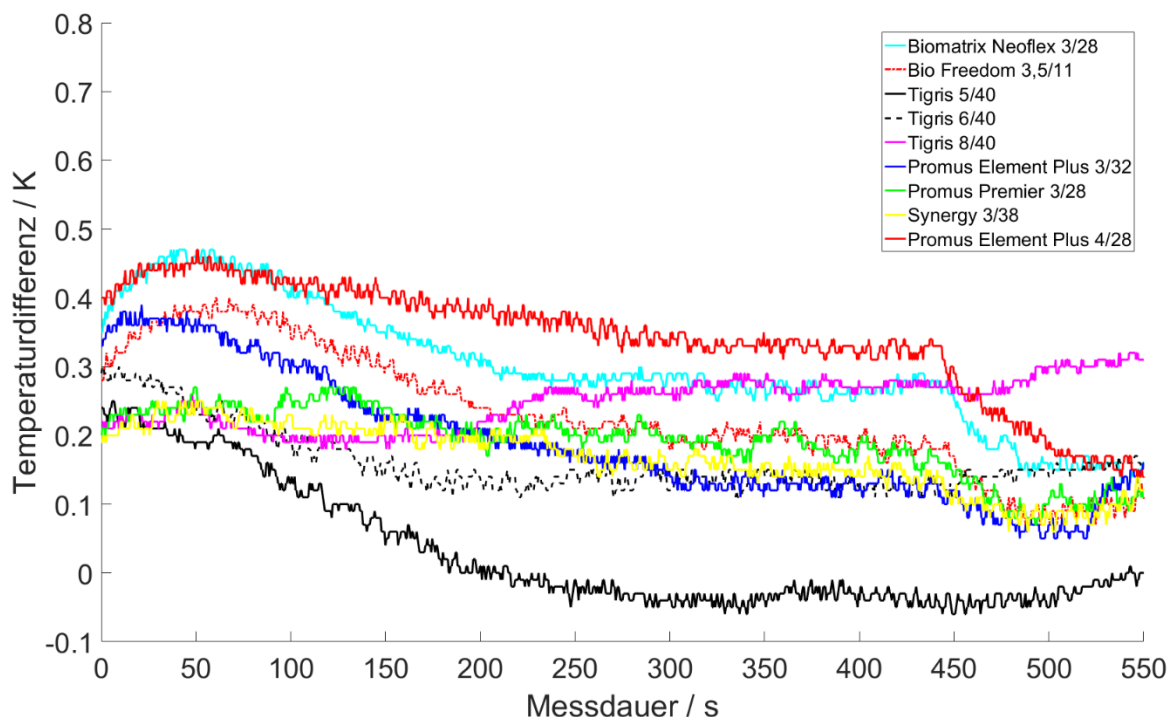


Abb. 10: Temperaturkurven der Stents ohne Erwärmung während eines 431 s MPI-Scans. Die gemessene Referenztemperatur wurde von der Temperatur am Stentgeflecht subtrahiert.

3.3 Stents mit messbarem Erwärmungsverhalten

Bei zwölf der 21 untersuchten Stents (Taxus Liberté 4 mm / 38 mm, Taxus Liberté 5 mm / 32 mm, Express LD Vascular 7 mm / 57 mm, Express LD Vascular 10 mm / 37 mm, Supera 4 mm / 40 mm, Supera 5 mm / 60 mm, Supera 6 mm / 40 mm, Tigris 7 mm / 40 mm, Epic 7 mm / 99 mm, Promus Premier 4 mm / 28 mm, Rebel 4 mm / 28 mm, Carotid Wallstent 7 mm / 30 mm) ließ sich eine Erwärmung messen, die gleich groß oder größer als die absolute Genauigkeit des Messaufbaus ($\Delta T \geq 0,1$ K) war (Abb. 11, Tab. 2). Vier Stents (Taxus Liberté 4 mm / 38 mm, Tigris 7 mm / 40 mm, Promus Premier 4 mm / 28 mm, Rebel 4 mm / 28 mm) zeigten ein Erwärmungsverhalten das im Bereich der thermalen Instabilität des MPI-Scanners (0,2 K) lag (siehe Abb. 10, Tab. 2).

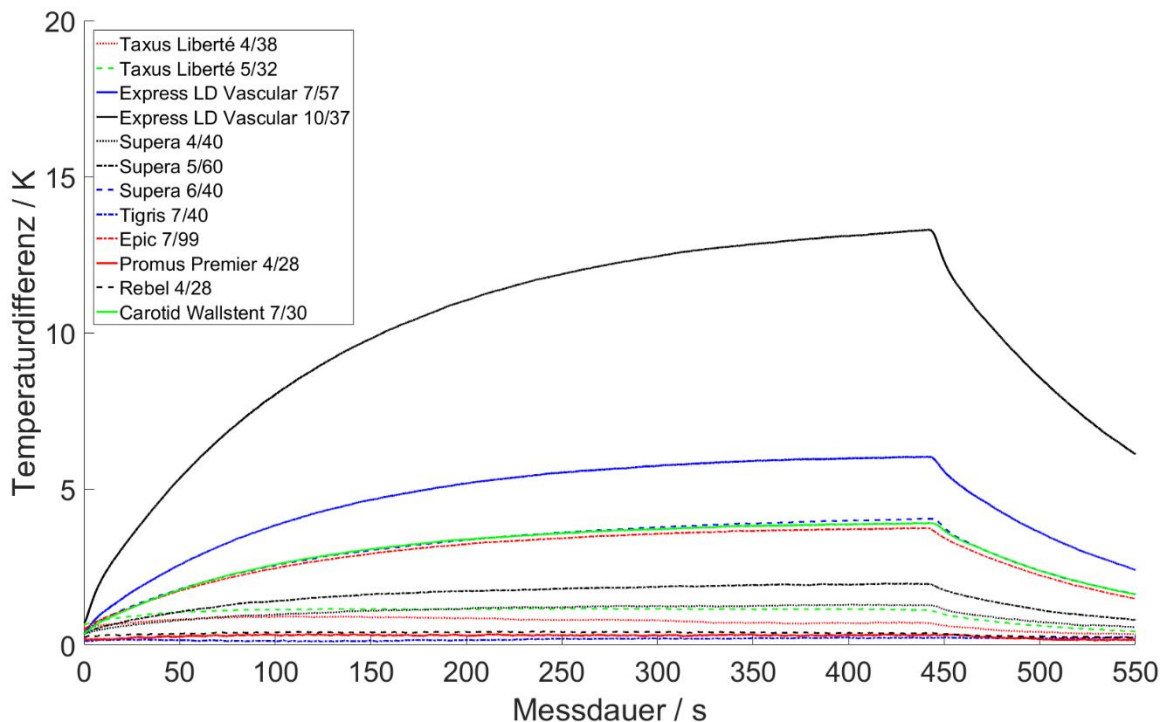


Abb. 11: Temperaturkurven der Stents mit messbarem Erwärmungsverhalten während eines 431 s MPI-Scans.

Der messbare Temperaturanstieg der Stents begann im Moment des MPI-Scan-Beginns und endete zu dem Zeitpunkt der Herunterregelung des Exzitationsfeldes (ca. 20 s nach dem Scan-Ende). Die Durchmesser der Stents betrugen zwischen 4 mm und 10 mm. Die Längen der Stents reichten von 28 mm bis 99 mm. Alle untersuchten Materialien (Edelstahl, Nitinol, Platin-Chrom und Cobalt-Chrom) waren innerhalb der Gruppe der Stents mit messbarem

Erwärmungsverhalten vertreten. Von den getesteten Edelstahl-Stents zeigte das Modell Taxus Liberté (4 mm / 38 mm und 5 mm / 32 mm) von Boston Scientific einen geringen Temperaturanstieg von 0,2 K bzw. 0,5 K. Bei den Express LD Vascular Stents (7 mm / 57 mm, 10 mm / 37 mm) war ein Temperaturanstieg von 5,6 K bzw. 12,4 K zu verzeichnen. In der Gruppe der untersuchten Nitinol-Stents zeigten die Supera Stents (4 mm / 40 mm, 5 mm / 60 mm, 6 mm / 40 mm) von IDEV eine Erwärmung von 1,0 K, 1,6 K und 3,7 K. Der einzige Tigris Stent (7 mm / 40 mm) von Gore mit einem messbaren Erwärmungsverhalten zeigte lediglich einen Temperaturanstieg von 0,1 K. Hierbei sei erwähnt, dass die Tigris Stents von Gore ein spezielles Design besitzen. Dieses kombiniert Nitinol mit nicht leitfähigem Polytetrafluorethylen (Teflon) (siehe Abb. 12).

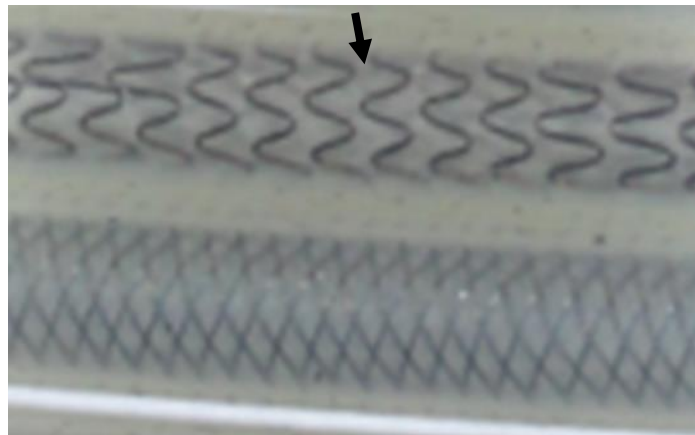


Abb. 12: Oben ist das „Dual-Component“ Stentdesign des Tigris Stents von Gore mit Teflon-Interponaten (schwarzer Pfeil) zu erkennen. Darunter ist ein Supera Stent von IDEV mit konsekutivem Stentdesign zu sehen.

Auch in der Gruppe der getesteten Platin-Chrom-Stents zeigten zwei Stents (Promus Premier 4 mm / 28 mm, Rebel 4 mm / 28 mm) eine geringe Erwärmung von 0,1 K. Der getestete Cobalt-Chrom-Stent (Carotid Wallstent 7 mm / 30 mm) von Boston Scientific wies eine Temperaturänderung von 3,6 K auf. Die größte gemessene Temperaturdifferenz während eines MPI-Scans von 431 s ließ sich bei dem Express LD Vascular Stent (10 mm / 37 mm) von Boston Scientific feststellen. Dieser Stent wies zudem mit 10 mm den größten untersuchten Durchmesser in dieser Studie auf. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass von den 12 Stents mit messbarer Erwärmung, nur fünf Stents eine Temperaturdifferenz von mehr als 3 K zeigten. In dieser Gruppe betrug der Durchmesser mindestens 6 mm. Im Vergleich

baugleicher Stents mit zunehmendem Durchmesser wird ein Anstieg der gemessenen Temperaturänderung deutlich. So zeigte der Supera Stent von IDEV in den Durchmessern 4 mm, 5 mm und 6 mm eine Temperaturänderung von 1,0 K, 1,6 K, und 3,7 K. Der Zusammenhang zwischen Temperaturdifferenz und Durchmesser der Stents mit messbarem Erwärmungsverhalten ist in Abbildung 13 dargestellt.

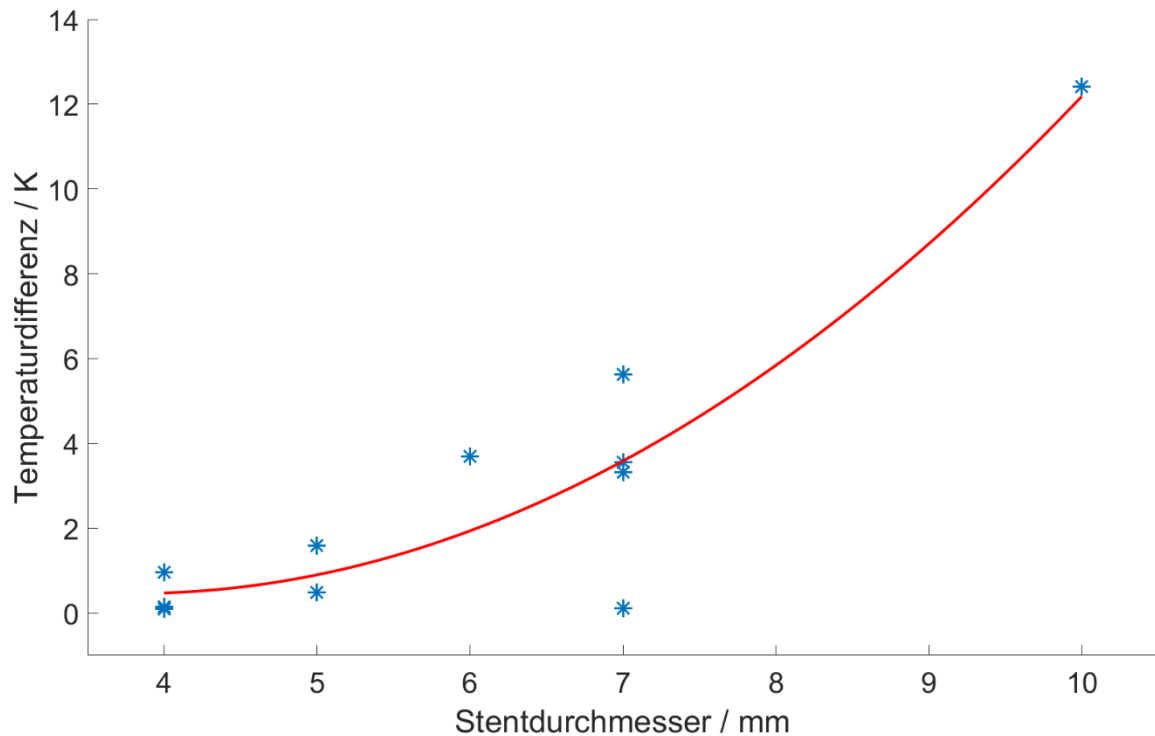


Abb. 13: Kurvenanpassung der Temperaturdifferenz und des Durchmessers der Stents mit messbarem Erwärmungsverhalten. Die parabolische Form des Graphen resultiert aus dem direkt proportionalen Zusammenhang zwischen dem induzierten Strom und der Querschnittsfläche der Stents. Diese wiederum korreliert mit der zweiten Potenz des Stentdurchmessers.

Zusätzlich wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet. Aufgrund des quadratischen Zusammenhangs zwischen Durchmesser und Erwärmung wurde eine direkte Korrelation der Quadratwurzel des Temperaturanstiegs zum Stentdurchmesser angenommen. Der errechnete Wert lag bei $r = 0,96$. Folglich stellt der Durchmesser der Stents einen bedeutenden Einflussfaktor hinsichtlich des Erwärmungsverhaltens im MPI-Scanner dar.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson für den Zusammenhang zwischen der Stentlänge und dem Temperaturanstieg betrug $r = 0,14$. Es lag somit keine Korrelation zwischen Stentlänge und gemessener Erwärmung vor.

Zum Vergleich des Erwärmungsverhaltens der Stents in Abhängigkeit der verschiedenen Materialien eignet sich die Gruppe der Stents mit einem Durchmesser von 7 mm. In dieser Gruppe sind alle Materialien außer Platin-Chrom repräsentiert. Mit Ausnahme des Tigris Stents (7 mm / 40 mm), zeigten alle Stents einen ähnlich großen Temperaturanstieg. Der Edelstahl-Stent Express LD Vascular (7 mm / 57 mm) erwärmte sich um 5,6 K. Der Nitinol-Stent Epic (7 mm / 99 mm) wies eine Temperaturdifferenz von 3,3 K auf. Der Carotid Wallstent (7 mm / 30 mm) aus Cobalt-Chrom erwärmte sich um 3,6 K während des MPI-Scans mit einer Länge von 431 s. Aus den vorliegenden Daten lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Erwärmung und den verschiedenen Materialien der Stents belegen. Während in der Gruppe der Stents mit einem Durchmesser von 7 mm der Edelstahl-Stent Express LD Vascular die größte Erwärmung zeigte, ist im Vergleich von zwei Stents aus Edelstahl und Nitinol mit 5 mm Durchmesser (Taxus Liberté 5 mm / 32 mm, Supera 5 mm / 60 mm) die Erwärmung des Nitinol-Stents (0,5 K vs. 1,6 K) größer. Neben dem Durchmesser scheinen somit auch morphologische Eigenschaften der Stents einen Einfluss auf das Erwärmungsverhalten zu haben. Die Strebenform, die Strebendichte und auch die Strebendicke sind mögliche Parameter.

Die berechnete totale Temperaturdifferenz T_{fin} zeigte im Vergleich mit den Messdaten nahezu keine Abweichung. Nach einem „endlosen“ MPI-Scan mit dem Express LD Vascular (10 mm / 37 mm) ergab die berechnete totale Temperaturdifferenz 13,42 K. Der gemessene Wert nach einem 431 s MPI-Scan lag bei 12,4 K. Um dieses Modell zur Berechnung einer totalen Endtemperatur zu validieren, wurde ein exemplarischer MPI-Scan von 1677 s mit dem Express LD Vascular (10 mm / 37 mm) durchgeführt. Die Temperatur erreichte dabei einen stationären Zustand bei 13,6 K (Abb. 14). Die Extrapolation der totalen Endtemperatur beinhaltet folglich eine Abweichung von 2 % des Messwertes.

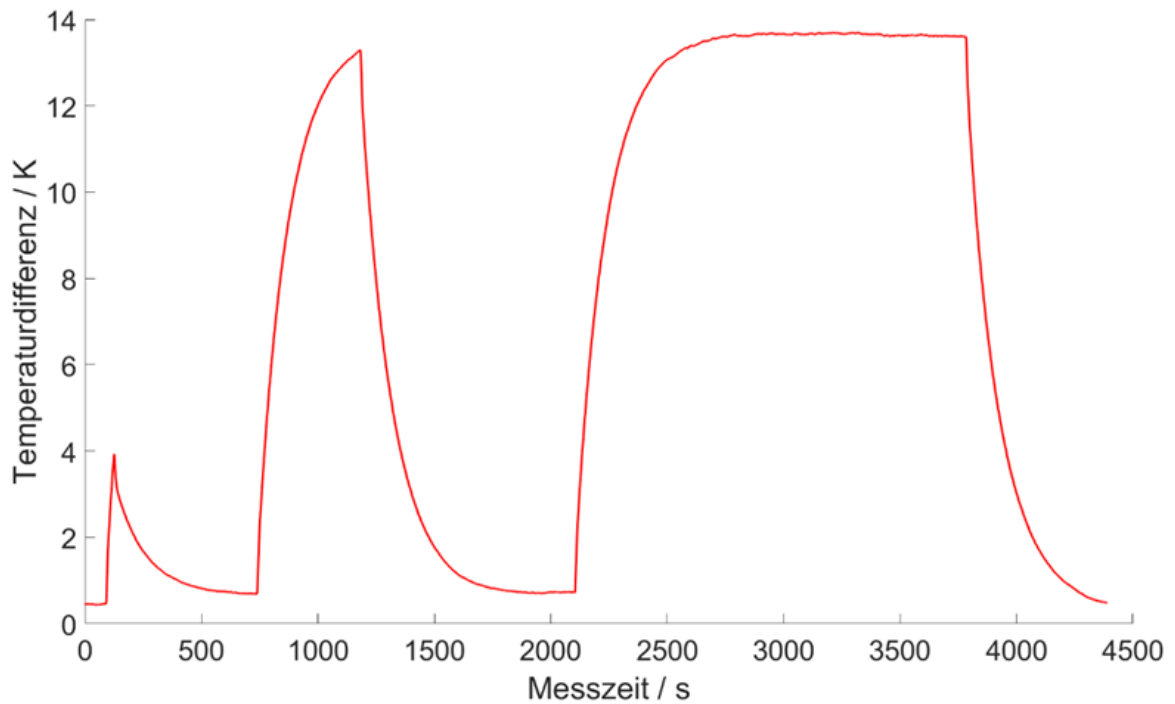


Abb. 14: Temperaturverläufe von drei Scans mit unterschiedlicher Messdauer (21 s, 431 s, 1677 s) des Express LD Vascular Stents (10 mm / 37 mm). In der letzten, exemplarischen Messung wird ein Temperaturplateau von 13,6 K erreicht, welches 2 % über der errechneten totalen Endtemperatur (T_{fin}) liegt.

In den Erwärmungsmessungen aller anderen Stents wurde die (geringere) Equilibriumtemperatur früher erreicht. Daraus resultiert eine effektiv längere Messdauer für diese Stents. Folglich wurde das Modell zur Berechnung der totalen Endtemperatur, dass anhand des Stents mit der größten Erwärmung (Express LD Vascular 10 mm / 37 mm) validiert wurde, auf alle getesteten Stents übertragen.

4. Diskussion

Die Erwärmung von Metallen in der medizinischen Bildgebung ist von großer Relevanz. Eine Vielzahl von Patienten trägt zumindest in geringem Maße ferromagnetische Metalle in Form von Implantaten, beispielsweise Herzklappen, Schrittmacheraggregate, Coils oder Stents in sich. Minimalinvasive Interventionen sind in der aktuellen klinischen Routine nur mit Hilfe von metallischen Führungsdrähten und Kathetern durchführbar. Eine Erwärmung dieser Medizinprodukte während der Bildgebung kann folgenreiche Schäden im Patienten verursachen. Um dem ärztlichen Grundprinzip „*Primum nil nocere*“ zu folgen, gilt es das Erwärmungsverhalten dieser Produkte zu studieren und prädiktive Faktoren für eine sichere in vivo Anwendung abzuleiten. In der Fachliteratur existiert bisher kein eindeutiger Schwellenwert für einen unbedenklichen Temperaturanstieg von Stents in magnetischen Feldern. Ebenso gibt es kein Statement einer Fachgesellschaft, das einen solchen Grenzwert festlegt. Für die Anwendung im MRT gibt es eine Übersicht in Form einer Homepage (www.mrisafety.com), die herkömmliche Medizinprodukte und deren MRT-Kompatibilität auflistet. *Shellock* äußert für die Anwendung im MRT die Notwendigkeit, metallische Implantate vor der in vivo Anwendung ex vivo zu testen (*Shellock et al.* 2014). Die Formulierung eines Grenzwertes bleibt jedoch offen. Insbesondere für das Magnetic Particle Imaging stellt sich somit die Herausforderung der Evaluation des Erwärmungsverhaltens metallischer Medizinprodukte, der Detektion prädiktiver Faktoren sowie der Festlegung von Grenzwerten.

Die vorliegende Arbeit evaluiert erstmalig systematisch das Erwärmungsverhalten von Stents in einem präklinischen MPI-Scanner. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Stents keine oder nur geringe Erwärmung aufweisen. Der Stentdurchmesser konnte als prädiktiver Faktor für eine Erwärmung erkannt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Länge und dem gemessenen Temperaturanstieg der Stents besteht nicht. Ein Einfluss des Materials auf das Erwärmungsverhalten konnte ebenfalls nicht belegt werden. Die Kombination aus leitfähigem und nicht leitfähigem Material erwies sich als ein mögliches Design für MPI-kompatible Stents. Darüber hinaus stellt diese Arbeit ein Messprotokoll für die Evaluation des Erwärmungsverhaltens von ferromagnetischen Medizinprodukten in elektromagnetischen Wechselfeldern dar.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Relation zu setzen, muss eine biologisch relevante Erwärmung von Stents im MPI-Scanner definiert werden. Bezüglich der biologischen Wirkung der Erwärmung konnten *Li et al.* in einer in vitro Studie zeigen, dass nach einer 10 minütigen Hyperthermie (47 °C) in der Zellmorphologie glatter Muskelzellen von

Gefäßen typische apoptotische Veränderungen zu beobachten sind (Li *et al.* 2013). In dieser Studie wurde die Hyperthermie mit einem Stent induziert. Orihara *et al.* konnten bei einer Hyperthermie von 43 °C über einen Zeitraum von 2 Stunden antiproliferative Effekte im gleichen Zelltyp in einem in vitro Versuch belegen (Orihara *et al.* 2002). In Relation zu einer physiologischen Körperkerntemperatur von 37 °C scheint ein Temperaturanstieg von 6 K einen negativen Einfluss auf das umliegende Gewebe zu haben. Auf dieser Grundlage wird in dieser Arbeit eine Temperaturdifferenz von 5 K als Schwellwert für biologisch relevante Erwärmung angenommen. Dieser festgelegte Wert beinhaltet eine Sicherheitsmarge von 1 K. Unter dieser Annahme zeigen in der vorliegenden Arbeit zwei der 21 getesteten Stents (Express LD Vascular 7 mm / 57 mm und Express LD Vascular 10 mm / 37 mm) ein biologisch relevantes Erwärmungsverhalten.

Basierend auf dieser Beobachtung ergibt sich die Frage nach Prädiktoren für das Erwärmungsverhalten von Stents in MPI. Duschka *et al.* untersuchten Führungsdrähte und Katheter hinsichtlich ihrer Erwärmungscharakteristik in MPI und konnten einen Zusammenhang zwischen dem verwendeten Material und dem gemessenen Temperaturanstieg beschreiben (Duschka *et al.* 2014). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Auch die Länge der Stents hatte keinen messbaren Einfluss auf das Erwärmungsverhalten. Dies lässt sich mit der Homogenität der Exzitationsfelder erklären. Durch die gleichmäßige Feldarchitektur erfährt der Stent einen homogenen Energieeintrag. An den Enden des Stents ist der Wärmeverlust an die Umwelt jedoch am größten und somit liegt der Punkt der größten Erwärmung in der Stentmitte (siehe Abb. 4). Folglich hat die das FOV überschreitende Stentlänge keinen Einfluss auf die Erwärmungsgeometrie der Stents. Der einzige klar belegbare Einflussfaktor in dieser Studie war der Durchmesser der Stents. Mit steigendem Durchmesser zeigten die Stents einen Anstieg der messbaren Erwärmung während des MPI-Scans. Der Zusammenhang ließ sich in der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson mit einem Wert $r = 0,96$ abbilden. Diese Erkenntnis bestätigt die Untersuchungen von Floren *et al.*, die einen exponentiellen Zusammenhang zwischen Energieaufnahme und Stentdurchmesser in magnetischen Feldern demonstrieren konnten (Floren *et al.* 2004). In der vorliegenden Arbeit gab es jedoch eine Ausnahme der Abhängigkeit des Erwärmungsverhaltens vom Stentdurchmesser: Die Tigris Stents von Gore aus Nitinol zeigten trotz steigenden Durchmessers nahezu keine Erwärmung. Die Supera Stents von IDEV, die ebenfalls aus Nitinol gefertigt sind, erwärmten sich mit steigendem Durchmesser hingegen deutlich.

Dieser Zusammenhang könnte in dem „Dual-Component“ Stentdesign der Tigris Stents begründet sein. Zwischen den leitfähigen Ringstrukturen aus Nitinol sind nicht leitende Polytetrafluoroethylen-Interponate eingebracht. Die Kombination aus leitfähigem und nicht leitfähigem Material scheint eine Erwärmung dieses Stenttyps im magnetischen Wechselfeld des MPI-Scanners zu verhindern und liefert somit einen vielversprechenden Ansatz für ein MPI-kompatibles Stentdesign.

Der Erwärmung von Stents im MPI-Scanner und der Abhängigkeit vom Durchmesser liegen zwei Prinzipien zu Grunde: Die in dieser Studie getesteten vaskulären Stents bestehen aus ferromagnetischen Metallen. Die magnetischen Domänen dieser Metalle ändern ihre Orientierung im magnetischen Wechselfeld des MPI-Scanners. Bei den Ummagnetisierungen kommt es zu einer Überführung der Energie des magnetischen Feldes in Wärmeenergie. Zweitens sind Wirbelströme für das Erwärmungsverhalten von leitfähigen Materialien in magnetischen Feldern verantwortlich. Ein Stent kann aufgrund seiner Beschaffenheit und Architektur als elektrischer Leiter verstanden werden. Nach dem Faraday'schen Induktionsgesetz ist der induzierte Strom in einer elektrischen Leiterschleife direkt proportional zur Querschnittsfläche. Diese wiederum verhält sich proportional zum Quadrat des Durchmessers. Die beschriebene Korrelation erklärt somit den parabolischen Zusammenhang zwischen der Erwärmung und dem Stentdurchmesser (siehe Abb. 13). Der Skin-Effekt, der die Eindringtiefe von Wirbelströmen in gute elektrische Leiter beschreibt, lässt sich mit

$\delta = \sqrt{\frac{2}{\mu\sigma\omega}}$, wobei σ die elektrische Leitfähigkeit, μ die magnetische Permeabilität und ω

die Frequenz ist, berechnen (Jackson 1999): Sei $\sigma = 10^6 \frac{\text{S}}{\text{m}}$, $\mu = 10^{-4}$ für einen guten elektrischen Leiter wie Edelstahl angenommen, beträgt die Eindringtiefe für $\omega = 2\pi \cdot 25 \text{ kHz}$ ungefähr $\delta = 0,36 \text{ mm}$. Für Materialien mit einer höheren elektrischen Permeabilität wäre dieser Wert etwas geringer. Die berechnete Eindringtiefe liegt über dem durchschnittlichen Durchmesser herkömmlicher Stentstreben (0,06 mm bis 0,3 mm) (Maintz *et al.* 2005). Es ist also davon auszugehen, dass die Wirbelströme die in dieser Arbeit untersuchten Stents vollständig penetrieren. Somit ist anzunehmen, dass Wirbelströme ursächlich für die gemessenen Stenterwärmungen sein können. Der Effekt des Ferromagnetismus (Ummagnetisierung der magnetischen Domänen), der ebenfalls zu einer Erwärmung führen kann, scheint aufgrund der nicht beobachteten Materialabhängigkeit eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Neben der Stärke der Stentstreben scheint die Stentarchitektur einen Einfluss auf die Erwärmung zu haben. Der Zusammenhang zwischen dem Durchmesser und dem gemessenen Temperaturanstieg wird nämlich durch das Erwärmungsverhalten der Tigris Stents von Gore relativiert. Diese Stents mit einem „Dual-Component“ Stentdesign, das Teflon und Nitinol kombiniert, weisen bei steigendem Durchmesser nahezu kein messbares Erwärmungsverhalten auf. Möglicherweise reduziert das nicht leitende Stentdesign die Wirbelströme und folglich die Erwärmung des Stentmaterials. Bei fehlenden Informationen zur Materialzusammensetzung und Geometrie der Stents, lässt sich dieser Effekt in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht vollständig ergründen. Es scheint einen signifikanten Einfluss weiterer, unbekannter Parameter auf das Erwärmungsverhalten von Stents in magnetischen Feldern zu geben. Eine systematische Aufarbeitung zum Einfluss der Stentgeometrie auf das Erwärmungsverhalten in magnetischen Feldern existiert bislang weder für MRT noch für MPI und sollte folglich Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

In den Experimenten dieser Arbeit fand keine Variation der MPI-Parameter statt. Ein möglicher Anstieg der Exzitationsfeldamplitude und -frequenz würde eine Steigerung der Ummagnetisierungsanzahl pro Zeiteinheit bedeuten. Dadurch käme es zu einer gesteigerten Erwärmung des Stents. Das statische Selektionsfeld verursacht keine Effekte, die zu einer Erwärmung von Stents im MPI-Scanner führen könnten. Es kommt jedoch durch eine Sättigung von magnetischem Material durch das Selektionsfeld zu einer Reduktion von Ummagnetisierungen pro Zeiteinheit in ausreichender Entfernung des FFP. Folglich reduziert das statische Selektionsfeld die Erwärmung von magnetischem Material im MPI-Scanner in der Peripherie.

In einer klinischen Bildgebungssituation würde der Stent im Bereich des FOV platziert werden. Um das Erwärmungsverhalten in dieser Situation zu simulieren, wurden die Stents in den Experimenten dieser Studie im Zentrum des MPI-Scanners platziert. Da keine Fokusfelder angewendet wurden, entspricht dieser Ort dem FOV des Scanners. Es fand zudem keine Variation der Positionierung innerhalb des Scanners statt. Da die Exzitationsfelder des MPI-Scanners jedoch homogen verteilt sind, ist davon auszugehen, dass eine Variation der Orientierung des Stents im Raum keinen Einfluss auf das Erwärmungsverhalten hätte. Die Anwendung von zeitveränderlichen Fokusfeldern oder das mechanische Verschieben des Stents während des Scanvorgangs würde im Vergleich zu der Anregungsfrequenz von 25 kHz nur geringe Veränderungen des Magnetfeldes bewirken. Aus diesem Grund wurden die

örtliche Variation und Anwendung von Fokusfedern in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

In MRT-Studien zum Erwärmungsverhalten von Stents konnten nur sehr geringe Erwärmungen dokumentiert werden. Die Stents erwärmten sich gar nicht oder höchstens um 1,2 K (Hilfiker *et al.* 1999, Shellock und Shellock 1999, Engellau *et al.* 2000, Hug *et al.* 2000, Nehra *et al.* 2004). Daraus ergeben sich keine Einschränkungen von MRT-Untersuchungen hinsichtlich der Erwärmung von Stents. Vor allem das im Vergleich zu dem MRT-Radiofrequenz-Exzitationsfeld mit seinem Frequenzspektrum im MHz-Bereich stärkere Exzitationsfeld im MPI-Scanner scheint für die gesteigerte Erwärmung verantwortlich zu sein. Hinzu kommt eine Sättigung von ferromagnetischem Material im MRT durch das hohe B_0 Feld. Dadurch werden Ummagnetisierungsverluste im MRT größtenteils unterdrückt. Neben den technischen Verschiedenheiten sind auch methodische Unterschiede im Studiendesign für die geringere Erwärmung von Stents im MRT im Vergleich mit MPI verantwortlich. In den Untersuchungen zum Erwärmungsverhalten von Stents im MRT wurden die Gefäßprothesen mit Flüssigkeiten wie Kochsalz-Lösung, Joghurt oder Agar-Gel gefüllt (Hilfiker *et al.* 1999, Shellock und Shellock 1999, Engellau *et al.* 2000, Hug *et al.* 2000). Die schnellere Wärme-konvektion und die größere Wärmekapazität von Wasser im Vergleich zu Luft erklären möglicherweise einen geringeren Anstieg der Erwärmung. Der Zusammenhang zwischen der Stentgeometrie und dem Erwärmungsverhalten wurde wie oben erwähnt auch in MRT-Studien bislang nicht untersucht. Da die in den MRT-Studien verwendeten Stents nicht mehr kommerziell erhältlich sind, ist ein direkter Vergleich zu den in dieser Arbeit untersuchten Stents und deren Erwärmungsverhalten im MPI-Scanner nicht möglich.

4.1 Limitationen

Eine Hauptlimitation dieser Studie stellt die Anzahl der untersuchten Stents dar. Vor allem Stents aus Platin-Chrom und Cobalt-Chrom sollten in weiteren Untersuchungen mit einer größeren Bandbreite an Stentdurchmessern und -längen evaluiert werden. Eine größere Anzahl untersuchter Stents könnte einerseits die gewonnen Erkenntnisse bestätigen und weitere, möglicherweise bisher unentdeckte Einflussfaktoren offenlegen. Insbesondere die Auswirkungen der Stentgeometrie und der Materialeigenschaften auf die Erwärmung im Magnetfeld des MPI-Scanners sollten systematisch analysiert werden. Dafür ist es notwendig, Stents mit unterschiedlichen Designs zu evaluieren.

Weiterhin ist anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit nur vollständig expandierte Stents untersucht wurden. In Hinblick auf potenzielle MPI gesteuerte kardiovaskuläre Interventionen ist es interessant, das Erwärmungsverhalten der Stents in unterschiedlichen Expansionsstadien in weiteren Studien zu ergründen. Aufgrund der Variation der Stentgeometrie, insbesondere der Maschendichte, während des Expansionsvorgangs, ist prinzipiell von einer unterschiedlichen Erwärmungscharakteristik auszugehen. Möglicherweise ist dieser Effekt aufgrund der kurzen Expansionsdauer nicht oder nur gering messbar.

Das primäre Ziel dieser Studie war, die prinzipielle Sicherheit von Stentdarstellungen und möglichen interventionellen Szenarien mit MPI anhand von in der klinischen Routine verwendeten Stents zu evaluieren. Das Studiendesign entsprach einem „worst-case-Szenario“. Die Stents wurden *in vitro* in der Umgebung von Luft, einem effektiven Isolator, untersucht. Die Scandauer lag dabei deutlich über dem Durchschnitt einer klinischen Untersuchung, bzw. einer Bildgebungssequenz im Rahmen einer Intervention.

Eine Studie von *Winter et al.* simuliert den Effekt von residualem Blutfluss vs. nicht vorhandenem Blutfluss in einem Blutgefäß mit einem Stent im MRT. Der kühlende Effekt des Blutflusses führt laut den Autoren zu einer Reduktion der maximalen Temperatur um 57 % (*Winter et al.* 2015). Dieser Einfluss sollte in die Interpretation der vorliegenden Daten mit einbezogen werden. Für die beiden Stents, die in der vorliegenden Arbeit ein Erwärmungsverhalten zeigten, welches biologisch relevant wäre, würde sich der Temperaturanstieg auf 5,3 K (Express LD Vascular 10 mm / 37 mm) und 2,4 K (Express LD Vascular 7 mm / 57 mm) reduzieren. Dieser Annahme folgend würde lediglich einer der untersuchten Stents ein (grenzwertig) biologisch relevantes Erwärmungsverhalten zeigen. Zur genaueren Quantifizierung und Analyse ist die Durchführung der Erwärmungsmessungen unter Flussbedingungen in weiteren Studien notwendig.

Die magnetischen Felder des verwendeten MPI-Scanners sind schlussendlich nur bedingt auf zukünftige, potentiell größere Systeme übertragbar. Im Falle differenter Messparameter bedarf es einer Reevaluation der vorliegenden Ergebnisse.

4.2 Ausblick

In dieser Arbeit wird die MPI-Kompatibilität einer Vielzahl von klinisch verwendeter Stents hinsichtlich der Erwärmung im Magnetfeld eines präklinischen MPI-Scanners belegt.

Das „Dual-Component“ Stentdesign der Tigris Stents von Gore ist ein vielversprechender Ansatz um die geringen gemessenen Erwärmungen vor allem von Stents mit größeren Durchmessern weiter zu reduzieren. Die Variation der Stentarchitektur und neue Materialkombinationen könnten die Optimierung von Stents bezüglich ihrer MPI-Kompatibilität begünstigen.

Der nächste Schritt könnte die Visualisierung der Stents bzw. des Stentlumens sein. Es bleibt zu klären, ob Stents Artefakte in der Darstellung mittels MPI verursachen. Eine artefaktfreie Darstellung des Stentlumens wäre ein großer Vorteil von MPI im Vergleich zur MRT und CT (Klemm *et al.* 2000, Maintz *et al.* 2001, 2003, 2005, Burg *et al.* 2011). Dem Ansatz, Katheter mit SPIOs zu lackieren folgend, könnte man Stents markieren und mit Multi-Color-MPI die Visualisierung in einer möglichen MPI-Intervention erproben (Rahmer *et al.* 2015, Haegele *et al.* 2016a, 2016b). Neben den Stents ist vor allem die Entwicklung von MPI-kompatiblen Kathetern und Führungsdrähten zur Durchführung von präklinischen und klinischen MPI-Interventionen unabdingbar.

Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse zum Erwärmungsverhalten von Stents in MPI könnte jedoch auch der therapeutische Ansatz der Thermoablation von überschüssigen Endothelproliferationen weiter verfolgt werden (Floren *et al.* 2004, Li *et al.* 2013). Durch kontrollierte Erwärmung mittels der MPI-Magnetfelder könnte so möglicherweise das Wachstum der Neointima gebremst und die Ausbildung von In-Stent-Restenosen verhindert werden.

Für die klinische Anwendung von MPI fehlen zurzeit breit verfügbare SPIOs mit einer klinischen Zulassung. Resovist ist aktuell nicht in Deutschland erhältlich und für die Bildgebung mittels MPI nicht lizenziert. Außerdem stellt die Skalierung und die damit verbundene Weiterentwicklung der Hardware eine große Herausforderung dar. Auf dem Weg zum klinischen MPI-Scanner in Menschengröße sind es vor allem die Amplituden und Frequenzen der Magnetfelder, die aufgrund ihrer Erwärmungs- und Nervenstimulationseffekte auf menschliches Gewebe die Limitationen im Scannerdesign darstellen (Saritas *et al.* 2013). Die zeitliche Auflösung im Millisekunden-Bereich und erste Ansätze Echtzeit-Bildgebung durchzuführen, machen MPI im Vergleich zu den etablierten Methoden perspektivisch „konkurrenzfähig“ (Salamon *et al.* 2016). Die örtliche Auflösung im Millimeter-Bereich und das bisher stark limitierte FOV stellen jedoch weiterhin eine große Herausforderung dar. Mit den aktuell verfügbaren kommerziell erhältlichen Scannern ist die langfristige Etablierung von MPI als eine präklinische Bildgebungsmethode in der Grundlagenforschung denkbar. Weiterhin könnten in der humanen Anwendung zunächst kleinere Scanner in der Bildgebung

der Extremitäten oder des Kopfes eine klinische Anwendung finden und zur Beantwortung bisher ungelöster Fragestellungen beitragen (Mason 2017).

5. Zusammenfassung

Fragestellung:

Magnetic Particle Imaging (MPI) ist eine neue dreidimensionale Bildgebungsmethode die Superparamagnetische Eisenoxid Nanopartikel (SPIOs) mittels statischer und oszillierender Magnetfelder detektiert und deren räumliche Verteilung visualisiert. Als Tracer-basiertes Verfahren ist MPI in der kardiovaskulären Bildgebung besonders vielversprechend. Ziel dieser Arbeit war es, das Erwärmungsverhalten von endovaskulären Stents als Sicherheitsaspekt hinsichtlich einer Bildgebung mittels MPI zu evaluieren.

Material und Methoden:

Es wurden 21 kommerziell erhältliche endovaskuläre Stents in verschiedenen Größen (Länge: 11 bis 99 mm, Durchmesser: 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10 mm) und Materialien (Edelstahl, Nitinol, Platin-Chrom, Cobalt-Chrom) evaluiert. Die Stents wurden in passende Silikon-schläuche implantiert und in der Bohrungsmitte eines präklinischen MPI-Scanners platziert. Die Temperaturänderungen während eines MPI-Scans (Gesamtdauer: 430,85 s) wurden mit fiberoptischen Thermometern gemessen.

Ergebnisse:

Ein Temperaturanstieg um 0,1 K (= absolute Genauigkeit des Temperaturmesssystems) wurde als Erwärmung definiert. Neun Stents zeigten keine Erwärmung. 12 Stents erwärmten sich um mindestens 0,1 K. Fünf Stents zeigten einen Temperaturanstieg von mehr als 3 K. Die größte gemessene Erwärmung betrug 12,4 K. Als einziger prädiktiver Faktor des Erwärmungsverhaltens konnte der Durchmesser der Stents identifiziert werden. Der Pearson's Korrelationskoeffizient (Stentdurchmesser vs. gemessene Temperaturänderung) betrug 0,96.

Schlussfolgerung:

Die Bildgebung von Stents mittels MPI ist hinsichtlich des Erwärmungsverhaltens prinzipiell sicher durchführbar. Es bleibt zu klären, ob die Temperaturänderungen unter Flussbedingungen messbar sind und somit in vivo relevant sind.

6. Literaturverzeichnis

- Antonelli A, Sfara C, Rahmer J, Gleich B, Borgert J und Magnani M 2013 Red blood cells as carriers in magnetic particle imaging *Biomed. Tech. (Berl)* **58** 517–25
- Bayer Schering Pharma 2007 *Fachinformation* Resovist 0,5 mmol Fe/ml Injektionslösung Fertigspritze
- Biederer S, Knopp T, Sattel T F, Lüdtke-Buzug K, Gleich B, Weizenecker J, Borgert J und Buzug T M 2009 Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging *J. Phys. D: Appl. Phys.* **42** 205007
- Bruker-Biospin, Ettlingen, Deutschland, *Homepage* <https://www.bruker.com/de/products/preclinical-imaging/magnetic-particle-imaging-mpi/overview.html> (Tag des Zugriffs: 18.04.2018)
- Bulte J W, Walczak P, Janowski M, Krishnan K M, Arami H, Halkola A, Gleich B und Rahmer J 2015 Quantitative “hot spot” imaging of transplanted stem cells using superparamagnetic tracers und magnetic particle imaging (MPI) *Tomogr. J. Imaging Res.* **1** 91–7
- Burg M C, Bunck A C, Seifarth H, Buerke B, Kugel H, Hesselmann V, Köhler M, Heindel W und Maintz D 2011 MR angiography of peripheral arterial stents: in vitro evaluation of 22 different stent types *Radiol. Res. Pract.* 478175
- Buzug T M, Bringout G, Erbe M, Gräfe K, Graeser M, Grüttner M, Halkola A, Sattel T F, Tenner W, Wojtczyk H, Haegele J, Vogt F M, Barkhausen J und Lüdtke-Buzug K 2012 Magnetic particle imaging: Introduction to imaging and hardware realization *Z. Med. Phys.* **22** 323–34
- Dieckhoff J, Kaul M G, Mummert T, Jung C, Salamon J, Adam G, Knopp T, Ludwig F, Balceris C und Ittrich H 2017 In vivo liver visualizations with magnetic particle imaging based on the calibration measurement approach *Phys. Med. Biol.* **62** 3470–82
- Duschka R L, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Buzug T M, Barkhausen J und Vogt F M 2014 Safety measurements for heating of instruments for cardiovascular interventions in magnetic particle imaging (MPI) - first experiences *J. Healthc. Eng.* **5** 79–93
- Eberbeck D, Wiekhorst F, Wagner S und Trahms L 2011 How the size distribution of magnetic nanoparticles determines their magnetic particle imaging performance *Appl. Phys. Lett.* **98** 182502
- Engellau L, Olsrud J, Brockstedt S, Albrechtsson U, Norgren L, Ståhlberg F und Larsson E M 2000 MR evaluation ex vivo and in vivo of a covered stent-graft for abdominal aortic aneurysms: ferromagnetism, heating, artifacts, and velocity mapping *J. Magn. Reson. Imaging* **12** 112–21
- Ferguson R M, Khandhar A P und Krishnan K M 2012 Tracer design for magnetic particle imaging (invited) *J. Appl. Phys.* **111** 7B318-7B3185

- Finas D, Baumann K, Sydow L, Heinrich K, Rody A, Grafe K, Buzug T M und Ludtke-Buzug K 2015 SPIO detection and distribution in biological tissue—a murine MPI-SLNB breast cancer model *IEEE Trans. Magn.* **51** 1–4
- Floren M G, Günther R W und Schmitz-Rode T 2004 Noninvasive inductive stent heating: alternative approach to prevent instent restenosis? *Invest. Radiol.* **39** 264–70
- Franke J, Heinen U, Lehr H, Weber A, Jaspard F, Ruhm W, Heidenreich M und Schulz V 2016 System characterization of a highly integrated preclinical hybrid MPI-MRI scanner *IEEE Trans. Med. Imaging* **35** 1993–2004
- von Gladiss A, Graeser M, Szwargulski P, Knopp T und Buzug T M 2017 Hybrid system calibration for multidimensional magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **62** 3392–406
- Gleich B und Weizenecker J 2005 Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles *Nature* **435** 1214–7
- Goodwill P W und Conolly S M 2011 Multidimensional x-space magnetic particle imaging *IEEE Trans. Med. Imaging* **30** 1581–90
- Graeser M, von Gladiss A, Szwargulski P, Ahlborg M, Knopp T und Buzug T M 2016 Reconstruction of experimental 2D MPI data using a hybrid system matrix *International Workshop on Magnetic Particle Imaging (Lübeck)*
- Graeser M, von Gladiss A, Weber M und Buzug T M 2017 Two dimensional magnetic particle spectrometry *Phys. Med. Biol.* **62** 3378–91
- Grüttner M, Knopp T, Franke J, Heidenreich M, Rahmer J, Halkola A, Kaethner C, Borgert J und Buzug T M 2013 On the formulation of the image reconstruction problem in magnetic particle imaging *Biomed. Tech. (Berl)* **58** 583–91
- Haegle J, Biederer S, Wojtczyk H, Gräser M, Knopp T, Buzug T M, Barkhausen J und Vogt F M 2013 Toward cardiovascular interventions guided by magnetic particle imaging: first instrument characterization *Magn. Reson. Med.* **69** 1761–7
- Haegle J, Panagiotopoulos N, Cremers S, Rahmer J, Franke J, Vaalma S, Heidenreich M, Borgert J, Borm P, Barkhausen J und Vogt F M 2016a Magnetic Particle Imaging: a resovist based marking technology for guide wires and catheters for vascular interventions *IEEE Trans. Med. Imaging* **35** 2312–2318
- Haegle J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug T M, Barkhausen J und Vogt F M 2012 Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention *Radiology* **265** 933–8
- Haegle J, Vaalma S, Panagiotopoulos N, Barkhausen J, Vogt F M, Borgert J und Rahmer J 2016b Multi-color magnetic particle imaging for cardiovascular interventions *Phys. Med. Biol.* **61** N415–426
- Herz S, Vogel P, Kampf T, Ruckert M A, Veldhoen S, Behr V C und Bley T A 2017 Magnetic particle imaging for quantification of vascular stenoses: a phantom study *IEEE Trans. Med. Imaging* **37** 61–67

- Hilfiker P R, Quick H H, Pfammatter T, Schmidt M und Debatin J F 1999 Three-dimensional MR angiography of a nitinol-based abdominal aortic stent graft: assessment of heating and imaging characteristics *Eur. Radiol.* **9** 1775–80
- Hug J, Nagel E, Bornstedt A, Schnackenburg B, Oswald H und Fleck E 2000 Coronary arterial stents: safety and artifacts during MR imaging *Radiology* **216** 781–7
- Jackson J D 1999 *Classical electrodynamics* (New York: Wiley) **3. Auflage** 218
- Kaul M G, Salamon J, Knopp T, Ittrich H, Adam G, Weller H und Jung C 2018 Magnetic particle imaging for *in vivo* blood flow velocity measurements in mice *Phys. Med. Biol.* **63** 064001
- Khandhar A P, Ferguson R M, Arami H und Krishnan K M 2013 Monodisperse magnetite nanoparticle tracers for in vivo magnetic particle imaging *Biomaterials* **34** 3837–45
- Kirch W 2008 Pearson's Correlation Coefficient *Encyclopedia of Public Health* (Dordrecht: Springer Netherlands) **1. Auflage** 1090–1
- Klemm T, Duda S, Machann J, Seekamp-Rahn K, Schnieder L, Claussen C D und Schick F 2000 MR imaging in the presence of vascular stents: a systematic assessment of artifacts for various stent orientations, sequence types, and field strengths *J. Magn. Reson. Imaging* **12** 606–15
- Li L, Wang R, Shi H H, Xie L, Li J D, Kong W C, Tang J T, Ke D N und Zhao L Y 2013 In vitro study on the feasibility of magnetic stent hyperthermia for the treatment of cardiovascular restenosis *Exp. Ther. Med.* **6** 347–54
- Magnetic-Insight, Alameda (CA), U.S.A., *Homepage* <https://www.magneticinsight.com/momentum-imager/> (Tag des Zugriffs: 18.04.2018)
- Maintz D, Juergens K U, Wichter T, Grude M, Heindel W und Fischbach R 2003 Imaging of coronary artery stents using multislice computed tomography: in vitro evaluation *Eur. Radiol.* **13** 830–5
- Maintz D, Kugel H, Schellhammer F und Landwehr P 2001 In vitro evaluation of intravascular stent artifacts in three-dimensional MR angiography *Invest. Radiol.* **36** 218–24
- Maintz D, Seifarth H, Raupach R, Flohr T, Rink M, Sommer T, Özgün M, Heindel W und Fischbach R 2005 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents *Eur. Radiol.* **16** 818–26
- Mason E 2017 Design analysis of an MPI human functional brain scanner *International Workshop on Magnetic Particle Imaging (Prag)*
- Moses J W, Leon M B, Popma J J, Fitzgerald P J, Holmes D R, O'Shaughnessy C, Caputo R P, Kereiakes D J, Williams D O, Teirstein P S, Jaeger J L, Kuntz R E und SIRIUS Investigators 2003 Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery *N. Engl. J. Med.* **349** 1315–23

- Nehra A, Moran C J, Cross D T und Derdeyn C P 2004 MR safety and imaging of neuroform stents at 3T *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **25** 1476–8
- Orendorff R, Peck A J, Zheng B, Shirazi S N, Matthew Ferguson R, Khandhar A P, Kemp S J, Goodwill P, Krishnan K M, Brooks G A, Kaufer D und Conolly S 2017 First in vivo traumatic brain injury imaging via magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **62** 3501–9
- Orihara K, Biro S, Hamasaki S, Eto H, Miyata M, Ikeda Y und Tei C 2002 Hyperthermia at 43 degrees C for 2h inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, but not endothelial cells *J. Mol. Cell. Cardiol.* **34** 1205–15
- Rahmer J, Halkola A, Gleich B, Schmale I und Borgert J 2015 First experimental evidence of the feasibility of multi-color magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **60** 1775–91
- Rahmer J, Weizenecker J, Gleich B und Borgert J 2009 Signal encoding in magnetic particle imaging: properties of the system function *BMC Med. Imaging* **9** 4
- Salamon J, Hofmann M, Jung C, Kaul M G, Werner F, Them K, Reimer R, Nielsen P, Vom Scheidt A, Adam G, Knopp T und Ittrich H 2016 Magnetic particle / magnetic resonance imaging: in-vitro MPI-guided real time catheter tracking and 4D angioplasty using a road map and blood pool tracer approach *PloS One* **11** e0156899
- Saritas E U, Goodwill P W, Zhang G Z und Conolly S M 2013 Magnetostimulation limits in magnetic particle imaging *IEEE Trans. Med. Imaging* **32** 1600–10
- Shellock F G, Crues J V und Karacozoff A M 2014 *MRI bioeffects, safety, and patient management* (Playa del Rey: Biomedical Research Publishing Group) **1. Auflage** 375
- Shellock F G und Shellock V J 1999 Metallic stents: evaluation of MR imaging safety *AJR Am. J. Roentgenol.* **173** 543–7
- Sun C, Lee J S H und Zhang M 2008 Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery *Adv. Drug Deliv. Rev.* **60** 1252–65
- Tomitaka A, Arami H, Gandhi S und Krishnan K M 2015 Lactoferrin conjugated iron oxide nanoparticles for targeting brain glioma cells in magnetic particle imaging *Nanoscale* **7** 16890–8
- Vaalma S, Rahmer J, Panagiotopoulos N, Duschka R L, Borgert J, Barkhausen J, Vogt F M und Haegeler J 2017 Magnetic particle imaging (MPI): experimental quantification of vascular stenosis using stationary stenosis phantoms *PloS One* **12** e0168902
- Wang Y X , Hussain S M und Krestin G P 2001 Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging *Eur. Radiol.* **11** 2319–31
- Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H und Borgert J 2009 Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **54** L1–10

- Winter L, Oberacker E, Özerdem C, Ji Y, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Weidemann G, Ittermann B, Seifert F und Niendorf T 2015 On the RF heating of coronary stents at 7.0 Tesla MRI *Magn. Reson. Med.* **74** 999–1010
- Yu E Y, Chandrasekharan P, Berzon R, Tay Z W, Zhou X Y, Khandhar A P, Ferguson R M, Kemp S J, Zheng B, Goodwill P W, Wendland M F, Krishnan K M, Behr S, Carter J und Conolly S M 2017 Magnetic particle imaging for highly sensitive, quantitative, and safe in vivo gut bleed detection in a murine model *ACS Nano* **11** 12067–76
- Zheng B, von See M P, Yu E, Gunel B, Lu K, Vazin T, Schaffer D V, Goodwill P W und Conolly S M 2016 Quantitative magnetic particle imaging monitors the transplantation, biodistribution, and clearance of stem cells in vivo *Theranostics* **6** 291–301
- Zheng B, Vazin T, Goodwill P W, Conway A, Verma A, Saritas E U, Schaffer D und Conolly S M 2015 Magnetic particle imaging tracks the long-term fate of in vivo neural cell implants with high image contrast *Sci. Rep.* **5** 14055

7. Danksagungen

Ich danke

meinem Doktorvater **PD Dr. med. Julian Hägele** für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, die allumfassende, überragende Betreuung, die Durchsicht meiner Monografie und das entgegengebrachte Vertrauen.

Dr. rer. nat. Thomas Friedrich für die überaus produktive Zusammenarbeit, die vielen physikalischen Erklärungen und Ratschläge, den stetigen Rückhalt bei der Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Arbeit und die Durchsicht des physikalischen Teils der Dissertation.

meinem Chef **Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen** für die Bereitstellung des nötigen Materials, das Ermöglichen von Kongressbesuchen und Vorträgen und die vielfältige Unterstützung meines Vorhabens in Vollzeit zu promovieren.

Prof. Dr. rer. nat. Thorsten Buzug und dem gesamten Team des Instituts für Medizintechnik der Universität Lübeck für die außergewöhnliche, sehr gute Zusammenarbeit, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die herzliche Aufnahme ins Team.

Prof. Dr. rer. nat. Martin Koch für die wertvolle Hilfe bei Fragen zur MRT.

Anselm von Gladiß für die Unterstützung bei der Datenauswertung mit Matlab.

dem **Land Schleswig-Holstein** und der **Universität zu Lübeck** für die Bewilligung des Stipendiums für Graduierte des Landes Schleswig-Holstein.

Frank Sondermann (Boston Scientific), **Kathrin Hartlieb** (Gore) und **Frank Döring** (Biosensors) für die Bereitstellung der Stents.

meinen Eltern **Cornelia und Roland Wegner** für die unerschöpfliche Unterstützung in allen Bereichen meines bisherigen Lebens.

meiner gesamten **Familie**, meiner **Freundin** und meinen **Freunden** für den moralischen Rückhalt und die Geduld während der Erstellung dieser Arbeit.

8. Lebenslauf



Persönliche Angaben

Name	Franz Wegner
Geburtsdatum, -ort	7. September 1989 in Rostock

Akademischer Werdegang

Seit 10/2017	Assistenzarzt in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen
08/2016 - 09/2017	Promotion in Vollzeit „Evaluation des Erwärmungsverhaltens von Stents in Magnetic Particle Imaging“ bei Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen und PD Dr. med. Julian Hägele
05/2016	Approbation als Arzt
10/2009 - 05/2016	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

Stipendien

02/2018	Invest in the Youth Stipendium, European Congress of Radiology (ECR) 2018
11/2016 - 09/2017	Promotionsstipendium des Landes Schleswig-Holstein zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses

Publikationen und Kongressbeiträge

Wegner F, Buzug T M und Barkhausen J 2018 Take a deep breath - monitoring of inhaled nanoparticles with magnetic particle imaging *Theranostics* **8** 3691-2

Wegner F, Friedrich T, Panagiotopoulos N, Valmaa S, Goltz J P, Vogt F M, Koch M A, Buzug T M, Barkhausen J und Haegele J 2018 First heating measurements of endovascular stents in magnetic particle imaging *Phys. Med. Biol.* **63** 045005

Wegner F, Mueller-Ladner U und Meier F M 2018 Reply to 'Reconsideration of disappearing and fusing wrists' by Rothschild BM *J. Rheumatol.* **6** 875

Wegner F, Mueller-Ladner U und Meier F M 2017 Reply to: Moyamoya disease and systemic sclerosis (MoSys syndrome): a combination of two rare entities: comment to the authors *Clin. Exp. Rheumatol.* **35** 217

Wegner F, Mueller-Ladner U und Meier F M 2017 Missing wrists in a patient with rheumatoid arthritis *J. Rheumatol.* **44** 655

Wegner F, Mueller-Ladner U und Meier F M 2016 Moyamoya disease and systemic sclerosis (MoSys syndrome): a combination of two rare entities *Clin. Exp. Rheumatol.* **34** 210

Vortrag „Deutscher Röntgenkongress“ 2018 in Leipzig: „Magnetic Particle Imaging: Sicherheitsevaluation von Stents hinsichtlich des Erwärmungsverhaltens“

Vortrag „International Workshop on Magnetic Particle Imaging“ 2018 in Hamburg: „First temperature measurements of endovascular stents in MPI“

Vortrag „European Congress of Radiology“ 2018 in Wien: „Magnetic particle imaging: safe use of endovascular stents“

Vortrag „Baltic vascular Conference“ 2017 in Lübeck: „Visualisation and quantification of vascular stenosis using magnetic particle imaging“

Posterpräsentation „International Workshop on Magnetic Particle Imaging“ 2017 in Prag: „Magnetic particle imaging for clinical cardiovascular imaging“

Vortrag und Posterpräsentation „Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie“ 2016 in Frankfurt am Main: „Zwei seltene Vaskulopathien in Kombination“